SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

CİLT I

EDİTÖRLER
PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU
PROF. DR. REYHAN İRKİN

gece kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı

Editörler / Editors • Prof. Dr. Cem Everekliogğlu

Prof. Dr. Reyhan İrkin

Birinci Basım / First Edition • © ŞUBAT 2021

ISBN • 978-625-7342-55-1

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right 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 Araştırma ve Değerlendirmeler

CİLT 1

Editörler

PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU[1]
PROF. DR. REYHAN İRKİN[2]

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, everekliogl u@erciyes.edu.tr
2 İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü İzmir, reyhan.irkin@idu.edu.tr

gece kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİNDE İNDİREKT POSTERİOR RESTORASYONLAR
Safiya KAYA & Elif Pınar BAKIR 1

BÖLÜM 2
ANKSİYETE İLE DENTAL UYGULAMALAR ARASINDAKİ İLİŞKİ
Şeyhmus BAKIR 23

BÖLÜM 3
POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NA ÇOK YÖNLÜ BAKIŞ
Elif GELENLİ DOLANBAY 39

BÖLÜM 4
MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER YÖNLERİ İLE OBEZİTE
Başak BÜYÜK & İstemihan ÇOBAN..... 75

BÖLÜM 5
PREEKLAMPSİNİN MATERNAL-FETAL ETKİLERİ, YÖNETİMİNDE GÜNCEL EBELİK/HEMŞİRELİK YAKLAŞIMLARI
Cansu IŞIK & Esra SARI 99

BÖLÜM 6
BEYİN ÖLÜMÜ TESPİTİ VE ORGAN BAĞIŞI
Kemal EYVAZ.....115

BÖLÜM 7
GERİATRİK HASTADA POLİFARMASİ
Serap TUNA 129

BÖLÜM 8
ONKOLOJİK HASTALIKLARDA HASTA VE HASTA YAKINLARININ GÜÇLENDİRİLMESİNDE HEMŞİRENİN ROLÜ
Çiğdem ÖKTEN & Melek TAKIL 145

BÖLÜM 9
COVİD – 19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE ÜLKELERİN SAĞLIK HİZMETLERİ, EĞİTİM VE EKONOMİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ: TÜRKİYE, ALMANYA VE İRAN KARŞILAŞTIRILMASI
Merve AKBAŞ & Büşra KURNAZ 157

BÖLÜM 10
KÜMELENMİŞ VERİLER İÇİN MODELLEME TEKNİKLERİ
Betül DAĞOĞLU HARK & Z. Nazan ALPARSLAN 185

BÖLÜM 11
ŞİZOFRENİYE GENEL BAKIŞ VE PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ
Merve KIZILIRMAK TATU & Satı DEMİR..... 201

BÖLÜM 12
ADROPİN VE ENDOKAN İLE İLGİLİ KLİNİK DEĞERLENDİRMELERE GÜNCEL BAKIŞLAR
Levent SARIYILDIZ..... 231

BÖLÜM 13
YENİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİSİ İLE APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERİN KÖK KANAL MİKROBİYOMUNA BAKIŞ
Selin GÖKER KAMALI & Dilek TÜRKAYDIN &
Hesna SAZAK ÖVEÇOĞLU 253

BÖLÜM 14
UYKU APNESİ VE PERİODONTAL SAĞLIK
Fatma UÇAN YARKAÇ & Dilek ÖZKAN ŞEN 273

BÖLÜM 15
DENTAL İMPLANT UYGULAMALARINDA KARŞILAŞILAN KOMPLİKASYONLAR
Muhammed Yusuf KURT & Bilal EGE & Mahmut KOPARAL..... 289

BÖLÜM 16
ENFLAMATUVAR BOYUN KİTLELERİ
Mehtap KOPARAL 309

BÖLÜM 17
DENTAL ANKSİYETE TEDAVİSİNDE AROMATERAPİ UYGULAMALARI
Miray EGE 329

BÖLÜM 18
SOLUNUM KAS EĞİTİMİ VE OKSİDATİF STRES
İrem HÜZMELİ 353

BÖLÜM 19
İNSAN VÜCUDUNDA SFİNKTER İŞLEVİ OLAN KASLAR VE YAPILAR
Yadigar KASTAMONİ 371

BÖLÜM 20
NERVUS MEDIANUS VE NERVUS ULNARIS'İN ELDEKİ ANASTOMOZLARI
Kenan ÖZTÜRK 391

BÖLÜM 21
GEBELİKTE SAĞLIKLI KİLO ALIMINDA BEŞ AŞAMALI (5A) MOTİVASYONEL DANIŞMANLIK MODELİ
Zeynep DAŞIKAN 411

BÖLÜM 22
COLUMNA VERTEBRALİS ANATOMİSİ VE KONJENİTAL ANOMALİLERİ
Ahmet DURSUN 435

BÖLÜM 23
SINIF III MALOKLÜZYON VE YÜZ MASKESİ KULLANIMI
Refika TOPAL 457

BÖLÜM 24
ÜVEİTLER
Serek TEKİN 471

BÖLÜM 25
YAŞLANMA VE ANTİOKSİDANLAR
Cihannur KÖSE & Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU 485

Bölüm 1

RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİNDE İNDİREKT POSTERİOR RESTORASYONLAR

Safiya Kaya[1]
Elif Pınar BAKIR[2]

1 Dişhekimliğinde uzmanlık Öğrencisi, Diş hekimi,Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,,safiya@hotmail.com
2 Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, elifpinarbakir@gmail.com

Restoratif diş hekimliğindeki modern gelişmeler ve günümüzde giderek artan estetik kaygılar sadece ön bölgede değil, premolar ve molar dişlere olan tedavi yaklaşımını da değiştirmiştir. Son yıllarda diş renginde, metal içermeyen; direkt ve indirekt kompozit rezin restorasyonlar, seramik inley/onleyler yaygın kullanım alanı bulmuşlardır(1, 2). Bu materyallerle ilgili çalışmalar, posterior bölge restorasyonlarının estetik özelliklerini güçlendirmekle kalmamış, diş dokusunun daha iyi desteklenmesi ve materyalin ağızda kalma süresinin daha uzun olması da hedeflenmiştir. (3). Posterior bölge estetik restorasyonlara karar verirken hekim hastanın yaşı, ağız hijyeni ve motivasyonu, hastanın ekonomik durumu, kalan diş dokusu, marjinlerin pozisyonu, dişin periodontal açıdan sağlıklı olup olmadığı gibi paramatreleri göz önünde bulundurmalıdır. Yapılan restorasyondan beklenen doğala yakın optik özelliklere sahip olması, bu özellikleri zamanla kaybetmemesi aynı zamanda ağız içindeki kuvvetlere mukavemet göstermesi ve ekonomik olmasıdır (1).

Posterior direkt kompozit restorasyonlar; estetik olmaları, hasta başında geçirilen zamanı kısaltarak tek seansta bitirilmeleri ve kalan diş dokusunu koruma gibi avantajlara sahipken, yeterli proksimal kontakt sağlamanın zor olması, polimerizasyon büzülmesi göstermesi gibi dezavantajlara sahiptir. Kompozit rezinler, polimerizasyonları sırasında hacimlerinde belli oranlarda büzülme gösterirler. Bu büzülme kompozit rezini diş yapısından ayıracak büyüklükte kontraksiyon kuvvetleri oluşturabilir. Polimerizasyon büzülmesinin sebep olduğu bu kontraksiyon kuvvetleri marjinal açıklığa, mikrosızıntıya, sekonder çürük oluşumuna, pulpal irritasyona, postoperatif hassasiyete neden olabilir. Bu problemlerin oluşmasını engellemek için kompozit rezin veya porselen kullanılarak yapılan indirekt estetik restorasyonlar geliştirilmiştir. Böylece hem direkt kompozit restorasyonlarda oluşan dezavantajlar elimine edilmiş hem de polimerizasyon büzülmesi sadece ince rezin siman tabakası ile sınırlandırılmıştır hem de restorasyon materyali için daha geniş bir skala oluşmuştur. İndirekt restorasyonları bazı tekniklerle ağız içinde hazırlamak mümkün olsa da çoğunlukla laboratuarda hazırlamak tercih edilir (3).

İndirekt Posterior Restorasyonlar

İndirekt posterior restorasyonlar ağız dışında oluşturulan restorasyonlardır. Kavitenin şekline göre inley, onley, overley olarak adlandırılabilirler.

-İnley restorasyonlar, çiğneme yüzeyinin tamamen restorasyon materyali ile örtülmediği; oklüzal, gingival ve proksimal yüzeylerin örtüldüğü restorasyonlardır.

-Onley restorasyon, çiğneme yüzeyinin tamamen restorasyon materyali ile örtüldüğü restorasyonlardır.

-Overley restorasyon ise çiğneme yüzeyine ek olarak bukkal ve lingual yüzeylerin de restorasyon materyali ile örtüldüğü restorasyonlardır (4).

İndirekt Posterior Restorasyonların Endikasyonları

-Çürük veya başka sebeplerle madde kaybına uğramış ve estetik bir görünüm elde edilmek istenen Sınıf I ve Sınıf II kaviteler,

-Madde kaybının fazla olduğu geniş ve orta büyüklükteki kavitelerde gerekli olan tutuculuğu sağlamak, zayıflamış tüberkül ve duvarların kırılmasını önlemek ve kalan diş yapısını güçlendirmek için adeziv sistemlere ihtiyaç duyulan restorasyonlarda,

-Tüberkül ve geniş fasiolingual madde kaybı olan dişlerin restorasyonu ve var olan restorasyonlarının değiştirilmesinde,

-Gingival basamağın dişetinin altında sonlandığı kavitelerde,

-Dikey boyut düzenlemesi yapılması gereken hastalarda oklüzal morfolojinin düzenlenmesinde kuron restorasyonlarına göre daha konservatif bir seçenek olarak,

-Kuron boyu uzatma, post retansiyonu sağlama gibi retantif form oluşturmanın zor olduğu durumlarda kanal tedavisine alternatif olarak veya endodontik tedavi görmüş dişlerin restorasyonunda,

-Farklı materyallerden yapılmış restorasyonları olan hastalarda galvanik akım oluşma ihtimaline karşı,

-Ağız hijyeni ancak iyi amalgam alerjisi olan hastalarda ve retansiyon kaybı sonucu tekrarlanan amalgam restorasyonların yerine,

-Karşıt arkta seramik bir restorasyona sahip diş varlığında benzer aşınma direncine sahip materyal kullanılmak istendiğinde,

-Çatlak diş sendromunun tedavisinde: Küçük çatlaklarda dişin vitalitesini korumak amacıyla tüberkülleri de içine alan bir indirekt restorasyon, pulpaya kadar uzanan çatlaklarda ise endodontik tedavi sonrası kuron veya tüberkülleri de kapsayan bir indirekt restorasyonla tercih edilebilir.(4-8)

İndirekt Kompozit ve Seramik Esaslı Posterior Restorasyonların Kontrendikasyonları

-Oral hijyeni ve motivasyonu iyi olmayan hastalarda,

-Periodontal olarak sağlıklı olmayan hastalarda,

-Sığ ve andırkatlı kavitelerin restorasyonunda,

-İzolasyonun tam sağlanamadığı kavitelerde,

-Bruksizm, diş sıkma gibi parafonksiyonel alışkanlıklara sahip hastalarda,

-Kısa kuron boyuna sahip ve geniş pulpalı genç dişlerde kontrendikedir (3,9).

İndirekt Kompozit ve Seramik Esaslı Posterior Restorasyonların Avantajları

İndirekt kompozit rezin restorasyonların, alternatif restorasyon yöntemlerine göre birçok avantajı vardır. Estetik görünümleriyle öne çıkan bu restorasyonlar, ağız dışında oluşturuldukları için polimerizasyon büzülmeleri direkt posterior kompozit restorasyonlardan daha az gerçekleşir ve böylece polimerizasyon büzülmesi sonucu oluşan gerilim kuvvetleri elimine edilir ve daha az artık monomer içerirler. İlave polimerizasyon sonucu kompozitin yüzey sertliği, aşınma direnci ve yoğunluğu artar. İndirekt restorasyonlar tarafından sağlanan aşınma direnci özellikle oklüzal konturların çoğunu veya tamamını içeren büyük hacimli posterior restorasyonlarda önemlidir. Üretim aşamaları laboratuar koşullarında alçı model üzerinde veya bilgisayar destekli üretim şartlarında gerçekleştirilen indirekt restorasyonlar aproksimal, oklüzal konturlar ve kontakların uyumu açısından rahat ulaşılabilirlik ve üç boyutlu görüntü sağlar. Komşu dişle olan kontakt ilişkisi çok daha başarılı olur. Daha iyi bir ara yüz cilası yapılabilir ve biyouyumlulukları artar. Direkt restorasyonlarla karşılaştırıldığında oklüzal kuvvetlere dayanma gücü daha fazladır. İndirekt kompozit restorasyonların ağız dışında yapılan işlemleri indirekt porselen restorasyonlardaki kadar uzun zaman almaz. Dişin kalan kısmına adeziv sistemlerle bağlandıkları için daha fazla diş dokusu korunur ve dişin direnci artar (10-12).

İndirekt seramik restorasyonlar ise mekanik etkilere karşı dirençlidirler. Ağız sıvılarından etkilenmezler, su emme özellikleri yoktur, renkleri stabildir ve internal ve yüzeyel olarak boyanabilirler. Boyutsal olarak stabildirler, termal ekspansiyon katsayıları kompozit rezinlerden daha azdır; diş dokusuna yakındır. Glaze yapılmış yüzeyleri üzerinde plak birikimi yok denecek kadar azdır. Doğal dişlerdekine benzer renk ve optik özelliklere sahiptirler ve elektrik akımı ve ısıyı az iletirler (3,13).

İndirekt Kompozit ve Seramik Esaslı Posterior Restorasyonların Dezavantajları

İndirekt kompozit rezin restorasyonlar avantajlarının yanında, klinik bazı dezavantajlara sahiplerdir. Bu restorasyonların yapımı direkt kompozit rezin uygulamalardan daha uzun sürede tamamlanır ve işlem basamakları daha fazla teknik hassasiyet gerektirir. Rezin-rezin arası ve restorasyon-rezin arası adezyon zayıflayabilir. Kısa bir zamanda gerçekleşmese de su emme özellikleri gösterirler ve zamanla renklerinin değiştiği bilinmektedir.

Aşınmaya karşı olan dirençleri ise porselen indirekt restorasyondan daha düşüktür.

İndirekt seramik restorasyonların dezavantajlarına bakıldığında; porselenin rijit bir madde olması sebebiyle üzerine gelen ekstra yükleri tolere edemediği görülmektedir. Gerilim ve makaslama kuvvetlerine karşı dirençsizdir. Ayrıca kırılmaya karşı da dirençsiz olduğu görülmüştür. İndirekt seramik restorasyonlarda debonding görülebilir. Rengi sıklıkla değişmez ve komşu dişlerin zamanla renklenmesi sonucu estetik uyumu bozulur. Diğer seçeneklere göre daha pahalıdır. Klinik uyumlama ve hataların düzeltilmesi risklidir, kırılabilir. (3,4,12,14).

İndirekt Posterior Restorasyonların Yapım Aşamaları

1.Diş vital ise anestezi uygulaması,

2.Renk seçimi,

3.Kapanış kontrolü, fonksiyonel ve nonfonksiyonel tüberküllerin belirlenmesi,

4.Kavite açılması ve eski restorasyon ya da çürük dokunun temizlenmesi,

5.Kalan diş dokusu kalınlığının değerlendirilmesi ve desteksiz dokuların uzaklaştırılması: İndirekt restorasyonlar madde kaybının fazla olduğu geniş restorasyonlarda endike olduğu için kalan sert dokunun kalınlığı ve duvarlardaki undercut alanları duvarın korunma kararını etkiler.

6. Kavitenin hazırlanması ve bitirilmesi,

7. İmmediate dentin sealing (IDS) ve gerekiyorsa servikal kenar düzenlemesi için gingival marjine kompozit uygulanması,

(Ölçü alımından önce dentin bonding ajanının yeni kesilmiş dentine hemen uygulanması ve polimerizasyonu önerilir.İmmediate dentin sealing (IDS) olarak adlandırılan bu yeni uygulama prosedürünün, gelişmiş bağlanma mukavemeti, daha az boşluk oluşumu, azalmış bakteri sızıntısı ve azalmış dentin hassasiyeti sağladığı görülmektedir. Dolgulu adeziv rezinlerin(-düşük elastik modüllü astar) kullanımı IDS'nin klinik ve teknik yönlerini kolaylaştırır. Adezyona yönelik bu akılcı yaklaşım aynı zamanda diş yapısının korunması, hasta konforu ve indirekt restorasyonların uzun vadeli kullanımı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir.)

8.Ölçü alınması,

9.Laboratuar ortamında veya CAD\CAM sistemlerle son restorasyonun hazırlanması,

10.Prepare edilen dişe geçici restorasyon yapılması,

11.Dişe rubberdam uygulanmadan önce restorasyonun adaptasyonunun kontrolü ve doğrulanması,

12.Rubberdam uygulandıktan sonra ışıkla sertleşen kompozitin yapıştırma protokolünün uygulanması,

13.Bitirme, polisaj, oklüzyon kontrolü.

İndirekt posterior restorasyonlarda oklüzal indirgeme dört noktaya bağlıdır:

1.Malzemenin minimal kalınlığı 0,1 ile 2 mm arasında olmalıdır.

2.Desteksiz kalan mine miktarı ölçülmelidir. Mineyi destekleyecek miktarda dentine ulaşana kadar duvar yüksekliği azaltılmalıdır.

3.Kalan tüberkülün direncini belirleyen mine ve dentin kalınlığıdır, sadece mine kalınlığı yeterli bir belirteç değildir.

4.Çiğneme sırasında meydana gelen oklüzal fonksiyonel gerilmeler de önemli bir faktördür.

Oklüzal indirgemeden sonra immediate dentin sealing (IDS) prosedürünü uygulamak, çürük temizlenirken oluşan andırkat alanları doldurmak, kavite geometrisini doğru hazırlamak ve simantasyonda kullanılacak kompozit rezinin polimerizasyonunun doğru bir şekilde gerçekleşmesini sağlamak için built up işlemi gerçekleştirmek sırasıyla uygulanması gereken önemli basamaklardır (15).

İndirekt Posterior Restorasyon Yapımında Diş Preperasyonu

İndirekt restorasyonlar için yapılacak preperasyonlar kullanılacak materyalin türüne, materyali üreten firmanın tavsiyelerine göre değişebilmekle birlikte genel preperasyon teknikleri mevcuttur. Restorasyon yapılacak olan diş vital ise öncelikle anestezi uygulanır ve rubberdam ile dişin izolasyonu sağlanmaya çalışılır. Mevcut eski restorasyon veya çürük tamamen uzaklaştırılır. İndirekt restorasyonlar için preperasyonun temel amacı metaryal için yeterli hacmin sağlanması ve olası stresler sonucu oluşabilecek kırıkların önlenmesi olmalıdır. Stres oluşumunun engellenmesi, restorasyonun pasif yerleştirilebilmesi ve adaptasyonun iyi olmasını sağlamak için internal açılar yuvarlatılmalı, çizgi açıları net olmalıdır.

Preperasyonun oklüzal ve gingival kenarlarına bizotaj yapılması durumunda o bölgelerde yeterli materyal kalınlığı sağlanamaz. Fonksiyon sırasında oluşan oklüzal kuvvetler sonucu meydana gelen stresler kırılmalara neden olabileceği için bizotaj işlemi tercih edilmemelidir. Restorasyonun marjinal

dayanıklılığını sağlamak için tüm kenarlar 90 derece bir butt-joint cavosurface açısıyla sonlanmalıdır. Diş renginde indirekt posterior restorasyonlarda kavite duvarlarının birbirine paralel olması tercih edilmez çünkü bu hem restorasyon içerisinde hem de kuvvet iletimi sırasında dişte stres oluşumuna neden olur. Kavite duvarları gingivo-oklüzal yönde 6-10 derece açıyla hazırlanmalıdır. Kavite iç duvarlarının aralarındaki açılar yuvarlatılmalı ve restorasyonun iç yapısında ve dişte oluşabilecek stresler engellenmeye çalışılmalıdır.

İndirekt restorasyonlar için oklüzal kavite seramiklerde en az 2 mm kompozit rezinlerde ise en az 1,5 mm derinlikte hazırlanmalıdır. Tüberkül-ler preperasyona dahilse, seramikler için 2 mm, kompozit rezin için 1,5 mm olacak şekilde tüberkül eğimleri boyunca aşındırma yapılmalı, 10 ile 30 derece açı ile kavisler halinde tüberkülleri çevrelemelidir. Restorasyon için tutuculuk sağlayacak alanlarda gereksiz preperasyondan kaçınılmalıdır. Restorasyonda kırık oluşma riskini azaltmak için kompozit rezin ve seramik restorasyonlarda herhangi bir oluk veya isthmus genişliğinin en az 1.5 mm olması gerekir. Restorasyona gelecek kuvvetlerin düzgün dağılabilmesi için pulpal taban mümkün olduğunca düz hazırlanmalı eğer andırkat varsa cam ionomer siman veya kompozit rezin kullanılarak düzeltilmelidir. Oklüzal lateral hareketler restorasyonu dişten ayıracak yönde kuvvetler oluşturacağı için oklüzal fonksiyonel temas noktalarının, diş ile restorasyonun birleştiği noktalarla çakışmamasına dikkat edilmelidir. Restorasyonun gingival sınırları sement dokusu sınırları içindeyse eğer seramik materyaller yerine elastisite modülü dentine daha yakın olan kompozit rezin kullanılmalıdır. Ara yüzdeki gingival basamağın genişliği en az 0,8 mm olmalıdır. Bu genişlik bitirme ve cila işlemleri için yer kazandırır ve restorasyon materyali için yeterli kalınlık sağlayarak kuvvetlere dayanımını arttırır. İnterproksimal kenarlarda da ölçü materyalinin akışı, bitirme ve cila işlemlerinin uygun yapılabilmesi için en az 0,5 mm kontakt açıklığı sağlanmalıdır (4,6).

Geçici Restorasyonun Hazırlanması

İndirekt restorasyonun laboratuarda hazırlanıp dişe simante edilmesine kadar geçen sürede pulpanın ısı değişimlerinden, mekanik ve kimyasal etkilerden korunması, dentin kanallarına bakteri adezyonunun ve dişte oluşabilecek hassasiyetin engellenmesi için kavitenin geçici bir restorasyonla örtülmesi gerekir.

Diş ile uyumu iyi ve fonksiyonel olan geçici restorasyon preperasyonu yapılan dişin kontakta olduğu dişlerin ve karşıt arkta temasta olduğu dişlerin pozisyonlarında herhangi bir değişiklik olmasını engeller, arkı ve arklar arası ilişkilerin stabilitesini korur. Geçici restorasyon oklüzal fonksiyonun korunmasını ve devamlılığını sağlar. Periodonsiyumun sağlığını korur ve

oluşabilecek yaralanmalara engel olur.

Geçici restorasyonlar, oklüzal kuvvetlere dayanıklı olmalı ve çıkarma kuvvetlerine direnecek bir siman ile yapıştırılmalı ancak hazırlanan diş üzerinde kalıntı bırakmadan kolayca çıkarılabilmelidir.

Geçici restorasyon direkt ve indirekt yöntemlerle hazırlanabilir.

Direkt yöntemde kaviteye bir yalıtkan madde uygulanır. İzolasyonu sağlamak ve yapılan geçici restorasyonun periodonsiyuma zarar vermesini engellemek için dişe uygun matriks sistemi ve kama yerleştirilir. Dişten farklı renkte bir kompozit rezin kaviteye yerleştirilip direkt restorasyon yapılır ve polimerize edilir. Polimerizasyondan sonra kaviteden uzaklaştırılır, asitle pürüzlendirme ve adeziv işlemler yapılmadan öjenol içeriği olmayan bir geçici simanla simante edilir.

İndirekt teknikte teknisyen hekimin preperasyondan hemen sonra aldığı ölçüden elde ettiği model üzerinde akrilik reçineden geçici bir restorasyon hazırlar, öjenol içermeyen bir geçici simanla simante edilir.

Direkt teknik zaman kaybı yaşanmaması açısından avantajlıdır ancak indirekt teknikle elde edilen geçici restorasyon anatomik forma daha uygundur, periodonsiyumu ve çevre dokuları korur, kenar uyumu direkt tekniğe göre daha iyidir. Direkt teknikte geçici restorasyonu undercut alanlarından çıkarmak güçtür ve polimerizasyon sırasında oluşan ısı dişe ve periodonsiyuma zarar verebilir (16).

Ölçü

İndirekt restorasyonlarda hazırlanan restorasyonun kaviteye uyumu için en önemli basamaklardan biri ölçü alma aşamasıdır. İnley, onley restorasyon kaviteleri ölçüde tüm detaylarıyla elde edilebilmelidir. İdeal ölçü materyalinden beklenen ağıza yerleştirildikten sonra sertleşmesi ve elastik bir hal almasıdır. Ölçü materyalinin boyutsal stabilitesi yüksek olmalı ve ağızdan çıkarıldıktan sonra değişim göstermemeli, tüm sınırlar net olmalıdır. Ağızdan çıkarılırken oluşabilecek deformitelere karşı dayanıklı olmalı ve uzun süre saklanabilmelidir.

Son zamanlarda indirekt restorasyon yapımında en fazla tercih edilen ölçü materyalleri silikon esaslı polivinilsiloksanlardır. Bunlar A tipi ve C tipi olarak ikiye ayrılırlar. A tipi silikonlarla elde edilen ölçü kenarları daha nettir, andırkatlardan çıkarılırken deforme olmazlar ve daha uzun süre boyutlarını koruyarak saklanabilirler (17).

Simantasyon

İndirekt restorasyonların uzun dönem başarısı için siman seçimi ve teknik

hassasiyet önemli bir basamaktır. Simantasyon için kullanılan rezin esaslı simanlar polimerizasyon tiplerine göre üç gruba ayrılır: Kimyasal olarak aktive olanlar, ışıkla sertleşen (light-cure) rezin simanlar ve hem kimyasal hem de kendiliğinden sertleşen (dual-cure) rezin simanlar. Işıkla sertleşen rezin simanlar iyi renk stabilitesi ve uzun çalışma süresi gibi avantajlara sahiptir ancak indirekt posterior restorasyonların kalınlığı 2 mm veya daha fazla olduğu için restorasyon altında kalan tüm bölgelere ışığın ulaşması zordur. Dual-cure rezin simanlar ışığın ulaşamadığı alanlarda yeterli polimerizasyon ve kontrollü çalışma süresi sağlar.

İndirekt Posterior Restorasyonların Daimi Simantasyon Aşamaları

-Geçici restorasyon ve siman uzaklaştırılır.

-Daimi restorasyonun temiz diş yüzeyinde provası yapılır. Restorasyon kaviteye yerleştirildiğinde hafif bir basınç uygulanır, restorasyon oturmuyorsa proksimal konturlar kontrol edilir. Proksimal konturlar ve doğru temas ilişkisini sağlandıktan sonra aşındırılan yüzeyler tekrar cilalanır çünkü simantasyondan sonra bu bölgelere ulaşmak zordur.

-Prova aşamasından sonra ilgili dişe rubberdam uygulanır.

-İndirekt restorasyonun iç yüzey hazırlıkları yapılır.Kompozit restorasyonlarda %37´lik fosforik asit ve dentin bonding sistemi uygulanır, porselen restorasyonlarda ise % 10luk hidroflorik asit ve silan uygulaması yapılır.

-Diş yüzeyi hazırlanır. Light-cure bir siman kullanılacak ise seçilen dentin bonding sisteme göre %37´lik fosforik asit sonrası dentin bonding sistem dişe uygulanır. Dual-cure bir siman uygulanacaksa seçilen dentin bonding sisteme göre dişe %37´lik fosforik asit uygulanır ve sonrasında dual-cure bir dentin bonding sistem hem dişe hem restorasyonun iç yüzeyine uygulanır. Self-cure bir siman kullanılacaksa bu aşama atlanır.

-Dişe ve restorasyonun iç yüzeyine yapıştırma simanı uygulanır ve restorasyon hafif bir basınçla yerleştirilir.

-Taşan fazla siman ince uçlu kompozit el aletleriyle ve fırçalarla uzaklaştırlır.

-Yapıştırma simanı ışıkla sertleştirilmeden önce, adaptasyonu tamamen sağlanmış olan restorasyonun ara yüzeyleri diş ipi ile kontrol edilir, aproksimal yüzeylerde kalan siman artıkları uzaklaştırılır.

-Restorasyon oklüzal, fasial ve lingual yüzeylerden 40´ar saniye ışıkla polimerize edilir.

-Polimerizasyondan sonra tespit edilen artıklar skaler veya karbit bitim

frezleriyle uzaklaştırırlır.

-Taşan simanların uzaklaştırılmasından sonra rubberdam uzaklaştırlır.

-Oklüzyon kontrolleri ve gerekli ise düzeltmeler yapılır.

-Tüm kontroller ve düzeltme işlemleri bittikten sonra bitirme ve cila işlemleri uygulanır (18,19).

İndirekt Posterior Restorasyonlarda Kullanılan Materyaller

İndirekt posterior restorasyonlarda kullanılan başlıca materyaller; akrilik reçineler, metaller, kompozit rezinler, seromerler, seramikler ve yeni nesil seramik benzeri materyallerdir.

Akrilik reçinelerin yüksek polimerizasyon büzülmesi ve sıvı emilimine sahip olması, ağız sıvılarında kolay renk değişimi ve oklüzal kuvvetlere karşı dayanıksız olması daimi restorasyon metaryali olarak kullanılmasını mümkün kılmamıştır.

Metaller oklüzal kuvvetlere karşı dayanıklı olması ve diş dokularını desteklemesine karşın estetik beklentileri karşılayamadığı için kullanımları yaygın değildir (6).

Seromerlerin yapısı kompozit rezinlere benzer ama inorganik doldurucu içerikleri kompozitten yüksek olduğundan daha iyi fiziksel ve mekanik özelliklere sahiptirler. Yapılarını güçlendirmek amacıyla seromerlere %70-90 oranında seramik partikülleri ilave edilirken bazılarına farklı kompozisyonlarda fiberler eklenmektedir. Böylece seramik içeriği polimerizasyon esnasındaki büzülme oranlarını azaltır ve ağız içindeki stabilizasyonları artar. Seramik içeriği estetik özelliklerini iyileştirmenin yanı sıra geleneksel kompozitlerden farklı olarak su emiliminin az ve elastik modülünün dentine yakın olmasını sağlar (20).

Seramikler kimyasal bileşimlerinde bulunan faz veya fazlara göre cam-matris seramikler, polikristalin seramikler ve seramik parçacıklarla yüksek oranda doldurulmuş organik bir matris içeren rezin-matris seramikler olarak sınıflandırılırlar. Polikristalin seramikler ve rezin matriks ile hazırlanan restorasyonlar sadece CAD\CAM sistemleri ile üretilebilmektedir. Cam seramikler üç alt gruba ayrılır: Feldspatik, sentetik ve cam infiltre seramikler (21).

Seramikler estetik açısından düşünüldüğünde kompozit rezinden daha estetiktirler. Ancak yeni geliştirilen kompozit rezinlerde renk çeşitliliği arttırılmış ve kullanılan boyalarla daha estetik sonuçlar elde edilebilmektedir. Seramiklerin renk stabiliteleri daha iyidir ve ağız içi sıvılardan et-

kilenmezler. Seramiklerin su emilimi yoktur ve boyutsal olarak kompozit rezinlere göre daha stabildir.

Tüberküllerinde restorasyona dahil edildiği overlay restorasyonlarda diş dokularını desteklemek ve kuvvet iletimini düzenlemek için seramik materyaller kullanılır. Bu sebeple dikey boyut düzenlemesi yapılması gereken hastalarda oklüzal morfolojinin düzenlenmesinde, kuron boyu uzatma, post retansiyonu sağlama gibi retantif form oluşturmanın zor olduğu durumlarda kanal tedavisine alternatif olarak ve endodontik tedavi görmüş dişlerin restorasyonunda seramik materyaller tercih edilir.

Karşıt arkta seramik bir restorasyona sahip diş varlığında benzer aşınma direncine sahip olması ve aşınmasının engellenmesi için seramik restorasyonlar tercih edilmelidir. Ancak karşıt arkta doğal diş bulunduğunda kompozit rezin restorasyonlar tercih edilmelidir.

Seramik restorasyonlar adeziv rezin simanlarla yapıştırıldıklarında kenar uyumları çok iyidir ve mikrosızıntı minimuma iner. Böylece sekonder çürük ve kenar renkleşmeleri engellenmiş olur.

Kompozitlerin kırılma dirençleri seramiklerden daha yüksektir. Sığ kavitelerde seramiklerin kırılma dayanımı düşük olacağından tercih edilmezler aynı zamanda seramik restorasyonların prova aşamasında dikkat edilmezse restorasyonda kırılmalar oluşabilir. Dişe simante edildikten sonra desteklenen seramikler çok sağlam bir yapı kazanmaktadır. Adeziv bağlanma sayesinde seramik kritik deformasyon sınırına ulaşmaz ve kırılma olmaz. Kompozit rezin metaryallerin tamir edilebilme imkanları vardır ve prova aşamasında herhangi bir uyumsuzluk düzeltilebilir.

Nem kontrolünün zor olduğu ve gingival sınırın altında sonlanan kavitelerde seramik restorasyonlar tercih edilmez. Kompozit rezin materyallerin elastikiyet modülleri dentin ve sement dokusuna benzer olduğu için kompozit restorasyonlar önerilmektedir (4,6).

İndirekt Posterior CAD\CAM Restorasyonlarda Kullanılan Materyaller

CAD/CAM sistemlerinin gelişmesiyle birlikte farklı özelliklere sahip materyallere ihtiyaç artmış ve bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Günümüzde CAD/CAM sistemleriyle kullanılabilen değişik özellikte birçok materyal bulunmaktadır.

CAD/CAM sisteminde kullanılan materyaller

1. Feldspatik Seramik Materyaller

2. Lösitle Güçlendirilmiş Cam Seramik Materyaller

3. Lityum Disilikatla Güçlendirilmiş Cam Seramik Materyaller

4. Oksit seramikler

a. Cam infiltre oksit seramikler

b. Sinterlenen oksit seramikler

i. Alüminyum oksit

ii. Zirkonyum oksit

5. Hibrit seramikler

6. Nanoseramikler

7. Zirkonyum ile Güçlendirilmiş Lityum Disilikat Seramikler

8. Kompozit rezin içeren materyaller

9. Polimerler

10. Metaller (26)

Felspatik seramikler

Kullanılan ilk CAD\CAM bloklarıdır. Cam matriks içerisinde homojen dağılmış 3-4 mikrometre büyüklüğünde feldspatik partiküller %30 oranında bulunur. Feldspatik seramik blokların başlıca endikasyonları inley, onley, anterior ve posterior tek kron restorasyonlar, laminate veneer restorasyonlar, ve parsiyel kronlardır. En önemli avantajları mekanik cilalanabilme özelliği sayesinde hızlı hazırlanan restorasyonların aynı seansta dişe uygulanabilmesinin mümkün olmasıdır. Feldspatik seramik blokların en sık kullanılanları Vitablocks Mark II on farklı renk seçeneğine sahiptir ve bu blokların polikromatik renk seçeneğine sahip olanları da mevcuttur. İlk akla gelenler dişin servikalinden insizale doğru renk geçişini taklit eden TriLuxe blokları ve dişin mine ve dentin tabakasının renk yapısını taklit eden RealLife bloklarıdır. Blokların translusenslikleri dış yüzeyden iç yüzeye doğru artmaktadır. CEREC blokları da feldspatik içeriğe sahiptir ve altı farklı renk seçeneğine sahip bloklardır. CEREC blokları translusens, medium, opak olmak üzere 3 farklı yapıda bulunabilmektedir (22,23).

Lösitle Güçlendirilmiş Cam Seramik Materyaller

Lösitle güçlendirilmiş cam seramik materyaller alüminyum oksit (Al_2O_2), potasyum oksit (K_2O) ve silisyum oksitten (SiO_2) oluşmaktadır. Lösitle güçlendirilmiş cam seramiklerin materyal direncinde hacimce %40 oranında bulunan lösit kristalleri önemli bir yere sahiptir. Lösit kristallerin genleşme katsayısının içinde bulunduğu cam matriksten daha büyük olma-

sıyla ve lösit kristallerin çatlağın yönünü değiştirerek çatlağın ilerlemesini engellemesiyle materyal direncine katkıda bulunur.

Lösitle güçlendirilmiş cam seramikler renk, translusentlik, opalesanslık, floresanslık, aşınma direnci, ve abrazyon gibi birçok özelliği ile doğal dişi taklit edebilmektedir. IPS Empress CAD (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechenstein) bloğunun yüksek translüsens özellikli bloğu Empress CAD HT ve yüksek parlaklık özellikli bloğu Empress CAD LT ve bu blokların polikromatik olanları IPS Empress CAD Multiblocks mevcuttur (24,25). Bu bloklar doğal renk tonlarına ve dentin ile insizal alanlar arasında floresans geçişe sahiptir. Kullanım alanları; anterior kronlar, laminate veneerler, inley ve onley restorasyonlardır (26).

Lityum Disilikatla Güçlendirilmiş Cam Seramik Materyaller

CAD/CAM teknolojisinin gelişmesiyle birlikte cam seramiklerin bazı özellikleri geliştirilerek kullanım alanı genişletilmiştir. Lösitle güçlendirilmiş cam seramiklerden sonra cam seramiklerin dayanıklılıklarını arttırmak için kristal oranı arttırılmıştır. Materyalin yapısında lityum disilikat kristallerin oranı %70'e çıkarılmış, üst yapı seramiği içinse florapatit kristalleri kullanılarak lityum disilikatle güçlendirilmiş cam seramik materyaller üretilmiştir (25, 27). Frezelenmesinin zor ve kırılganlığının fazla olmasından dolayı bu bloklar parsiyel olarak kristalize edilmektedir (23).

Lityum disilikat CAD/CAM bloklarını translüsenslik özelliklerine göre 3 gruba ayırabiliriz: Yüksek translusensiye (HT-high translucency) sahip olan bloklar, düşük translusensiye (LT-low translucency) sahip olan bloklar ve orta opasiteye sahip olan (MO-medium opacity) bloklardır. Yüksek translusensiye sahip olan bloklar bukalemun efekti özelliğine sahiptir ve genellikle inley ve onley restorasyon yapımında tercih edilir. Multi bloklar birkaç rengi aynı anda bulundurması sebebiyle renklenmiş dişlerin restorasyonlarında tercih edilir. Düşük translusensiye sahip bloklar anatomik kronların üretiminde kullanılmaktadır (28).

Oksit Seramikler

Cam Infiltre Oksit Seramikler

In-Ceram Zirconia, In-Ceram Alumina ve InCeram Spinell olarak 3 grupta sınıflandırılan bu seramiklerin nihai sertliklerine ulaşabilmek için lanthan oksit cam infiltrasyonu işlemi gerekmektedir. In-Ceram Alumina bloklarda yüksek oranda poröz bir yapıya sahip alümina iskeletinin poröz yapısını azaltmak ve dayanıklılığını artırmak için düşük viskoziteli sodyum lanthan cam infiltrasyonu yapılmıştır. Bu bloklar üretildikten sonra estetik materyal ihtiyacı artmış ve daha estetik bir materyal olan In-Ceram Spinell seramik bloklar üretilmiştir. In-Ceram Spinell seramik blokların bükülme dirençle-

ri In-Ceram Alumina seramik bloklarla karşılaştırıldığında %25 daha düşük olduğu görülmüştür. Yüksek translüsens özelliğe sahip olmalarından dolayı estetik beklentinin yüksek olduğu anterior bölge restorasyonlarında tercih edilirler.In-Ceram Zirkonya alüminyum oksite ek olarak %33 oranında seryum stabilize zirkonyum ilavesiyle üretilmiştir. Maskeleme özelliklerinin yüksek olması sebebiyle renklenmiş diş restorastonlarında kullanılabilirler (26, 27).

Sinterlenen Oksit Seramikler

Alüminyum Oksit (Al2O3)

Alüminyum oksit seramikler prezinterize halde bulunan %100 alüminyum oksit kristalleri içeren CAD/CAM bloklarıdır. Üretim aşamasında prezinterize halde bulunan ve yüksek dayanıma sahip olan bu blokların 1520˚C de fırınlanarak sinterize edilmesi gerekmektedir. Bu CAD/CAM blokların bükülme dayanımı 610 MPa, elastik modülü 380 GPa, kırılma dayanımı ise 500 MPa dır. Alüminyum oksit blokların renk seçeneğine sahip olmaması sebebiyle renklendirme işlemi renklendirme likitleriyle sağlanır (29).

Zirkonyum Oksit

Zirkonyum oksit seramikler, felspatik porselene oranla çok daha güçlü ve fiziksel olarak stabil bir yapıya sahiptir. İçeriklerinde yüksek miktarda ZrO_2 (zirkonyum oksit) partikülleri bulunur. Sinterizasyon işlemi öncesi oda sıcaklığında kararsız halde bulunan zirkonyum oksit seramikler sinterizasyon sonucu oda sıcaklığında kısmen kararlı bir yapı olan tetragonal yapıyı meydana getirirler (30). Oda sıcaklığında oluşan bu kısmen kararlı yapının korunabilmesi için ZrO_2 içerisine, kısmen veya tam kararlılık sağlayan Y_2O_3 (itriyum oksit), CaO (kalsiyum oksit), MgO (magnezyum oksit) ve CeO_2 (seryum oksit) gibi farklı farklı oksitler katılmaktadır. Tam kararlılık haline ulaşmış zirkonyum oksit seramiklerde daha fazla oksit katkısı bulunmasına rağmen Y_2O_3 ile kısmen kararlılık elde edilen zirkonyum oksitin mekanik özellikleri daha iyidir. Bu üstünlük Y_2O_3 ten kaynaklanmaktadır. Zirkonya altyapıların en büyük dezavantajı üst yapı seramikleri ile kaplanma zorunluluğu bulunmasıdır. Yapılan çalışmalara göre ise zirkonya altyapısı içeren seramik restorasyonlarda en sık görülen başarısızlık sebebi üst yapı seramiğinin atması (chipping)dır (31). CAD/CAM teknolojisiyle zirkonya (Y-TZP) altyapıların üretiminde kullanılabilecek olan bloklara; Everest ZS, Lava Frame (3M ESPE), ZH (KaVo), In-Ceram YZ (VITA), Zerion (Straumann) ve Cercon Smart Ceramics (Degu-Dent) örnek olarak verilebilmektedir (24).

Nanoseramik Materyaller

Nanoseramikler içeriğinde seramik partikülleri ve UDMA (üretan dimetakrilat) içerikli matriks bulunan materyallerdir. Ayrıca içeriğinde 20

nanometre çapında silika nanomerler ve 4-11 nanometre çapında zirkonya nanomerler de bulunmaktadır (26).

Nanoseramik materyallerin elastikiyet modülleri dentine çok yakın değerlere sahip olup, gelen stresi absorbe edebilme özelliği olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle implant üstü protezlerin yapımında tercih edilmektedirler. Ayrıca kırılma dirençleri lösit, kompozit ve feldspatik materyallerden yüksek olup lityum disilikat materyallerine yakındır. Nanoseramik materyallerle yapılan restorasyonların bir diğer avantajları karşıt dişte az miktarda aşınmaya neden olmalarıdır (32).

Lava Ultimate (3M, ESPE, Neuss, Minn, ABD) CAD/CAM blokları % 20 kompozit ve %80 seramikten oluşan rezin nanoseramik materyallerdir. Gerektiğinde tamirlerinin yapılabilmesi, yüksek kırılma dayanımı, esneklik gibi kompozit materyallerinin özellikleri ile seramiklerin floresans özelliklerinin birleşimi amacıyla üretilmiştir.

Cerasmart blokları (GC Corp., Tokyo, Japonya) kütlece %71 oranında doldurucu içeren (20 nm boyutunda silica ve 300 nm boyutunda baryum cam) nanoseramiklerdir ve kuvvet absorbsiyonu ve esneklik özellikleriyle ön plana çıkmaktadırlar. Cerec sistemiyle uyumlu olup; lamina veneer restorasyon, inley, onley ve implant üstü kron restorasyonların üretiminde kullanılabilirler. Glazelemeye ve fırınlanmasına gerek yoktur, cilalanması manuel olarak kolaylıkla yapılabilir ve ağız içinde tamir işlemine izin verir. Yüksek ve düşük translusentlik ile renk seçenekleri de mevcuttur (32).

Hibrit Seramikler

Hibrit seramik bloklar yapısındaki seramik ağı ile birbiri içerisine tamamen entegre olan bir polimer ağı ile güçlendirilmiştir. Hibrit seramiklerin hacimce ise %75'i, ağırlıkça %86' sı, seramik ağından oluşmaktadır. Hibrit seramikler seramik ve kompozitlerin iyi özelliklerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Yapısında bulunan polimetilmetakrilattan oluşan polimer ağı sayesinde çatlakların ilerlemesini durdurulmaktadır. Yüksek yükleme kapasitesine sahip hibrit seramikler posterior kronların üretiminde tercih edilebilirler (32).

Vita Enamik, yüksek gerilme direnci ve elastisiteye sahip hibrit seramik materyallerdir. Materyalin polimer ağ yapısı intraoral stresleri absorbe etmesini sağlar. Elastisitesi doğal dentine çok benzer ve bu özelliği ile minimal invaziv restorasyonlar için gerekli olan elastisiteyi sağlayabilir (33).

Zirkonyum İle Güçlendirilmiş Lityum Disilikat Seramik Bloklar

İçeriğinde % 10 oranında ZrO_2 bulunan bu seramiklerin kırılma direnci frezelemeden sonra 210 MPa iken kristalleşmeyle 420 MPa'a çıkar. VitaSup-

rinity (VITA Zahnfabrik, BadSäckingen, Almanya) blokları zirkonyum ile güçlendirilmiş ilk lityum silikat seramiktir. Prekristalize formdadır ancak tamamen kristalize olmuş formu da üretilmiştir (VitaSuprinity FC). Yapısında 0.5µm boyutundaki homojen kristallerin dağılımıyla oluşan yapısı sayesinde tamamen kristalize olmuş formu bile kolaylıkla frezelenip cilalanabilir. Farklı derecelerde translusentliğe sahip çeşitleri vardır. Bu materyal ile veneer, inlay ve onlay restorasyon, anterior ve posterior kron, implant üstü kron restorasyonları üretilebilir (34).

Celtraduo (dentsply, KT13 0NY, İngiltere) blokları lityum silikatın içine %10 oranında zirkonyum dioksitin katılmasıyla elde edilmiştir. Zirkonyum oksit içeren seramiklere kıyasla oldukça yüksek translusentliğe ve opalesansa sahiptirler. Kristalize olmuş formu frezelendiği için işlendikten hemen sonra cilalanıp simante edilebilir. HT ve LT olmak üzere iki seçeneği mevcuttur. HT blokları inley, LT blokları kron yapımına uyarlanmıştır (35).

Kompozit Rezin Materyaller

Son yıllarda, rezin bazlı kompozit materyaller, hastaların estetik beklentileri ve bu malzemelerin biyomekanik özellikleri nedeniyle artan endikasyon aralığı ile diş hekimliğindeki hemen hemen tüm anterior ve posterior restorasyonlar için kullanılabilir hale gelmiştir.CAD/CAM teknolojisindeki gelişmeler de günümüz diş hekimliğinde yeni materyallerin kullanılmasına imkan tanımış, biyomekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla araştırmalar yapılmış ve yeni jenerasyon frezelenebilen kompozit rezin bloklar kullanıma sunulmuştur.Kompozit rezin bloklar geçici ve daimi sabit restorasyonların üretimi için kullanılmaktadır (36).

Kompozit rezin bloklar ana özelliklerini farklılaştıran ve etkileyen özelliklerine göre; üretim süreçlerinin türü, mikro yapıları, polimerizasyon modları (hafif, yüksek sıcaklık [HT] veya yüksek sıcaklık - yüksek basınç [HT-HP]), rezin matris bileşimi ve içerikleri olarak çeşitli kaynaklarda farklı şekillerde sınıflandırılabilmektedir (37).

Paradigm MZ 100 (3M/ESPE, Saint Paul, MN, ABD) bloklar ilk üretilen kompozit rezin bloklardır. Direkt kompozitlerden daha iyi polimerize edilmiş olmaları onlardan daha iyi kırılma ve bükülme direnci göstermelerini sağlamıştır. Yapılarında organik matrik olarak Bis-GMA ve TEGDMA bulunduran bu blokların inorganik doldorucuları ağırlıkça %85 oranında bulunan zirkonya-silika seramik partikülleridir.2000 yıllında piyasaya sürülen Paradigm MZ 100 seramik bloklara alternatif olarak geliştirilmiştir. En önemli avantajları üstün freze edilebilme özellikleri olmakla birlikte doğal dişe benzer aşınma özelliği göstermeleri ve bruksizm hastalarında karşıt arktaki dişte daha az

aşınmaya sebep olması avantajlarına sahiptir. Bu bloklar laminate veneer, inley, onley ve kuron protezleri yapımında kulanılabilmektedir (38).

Paradigm MZ 100 bloklardan sonra Lava Ultimate (3M ESPE, Seefeld, Almanya) bloklar seramik ve nanoteknolojinin buluşmasıyla, seramik ve kompozit materyallerin özelliklerini barındıran reçine nanoseramik materyaller olarak üretilmiştir. Organik matris olarak Bis-GMA yerine UDMA (üretandimetakrilat) içerir ve UDMA, Bis-GMA'dan daha yüksek bir çift bağ konsantrasyonuna sahiptir daha yüksek bir dönüşüm ve çapraz bağlanma derecesine ulaştığı ve ışıkla sertleştirme ile daha yüksek bir polimerizasyon reaktivitesi sergilediği gösterilmiştir. İnorganik içeriği 4-11 nm çapında zirkonya nanomerler ile birlikte 20 nm çapında silika nanomerlerden oluşmaktadır. Blokların üretim aşamasında kullanılan silan bağlantısıyla rezin matris ve nanomer yapı arasında kimyasal bağlantı oluşturulmaktadır. Bu kimyasal bağlantı 0,6- 10 µm boyutunda nanopartikül demetleri oluşmasını sağlamaktadır. Rezin matris içerisindeki bu seramik nanopartikül demetleri materyale yüksek aşınma ve kırılma dayanıklılığı sağlamaktadır (25). Üretim sırasında bloklar uzun süre ısısal işleme tabi tutulmaktadır. Tam sinterize nanoseramik blokların ilave ısıl işlem gerektirmemesi yarı sinterize seramik bloklara karşı üstünlük sağlar. Cam seramiklerle kıyaslandığında karşıt dişte daha az aşındımaya sebep olması, glazür işlemine gerek olmadan cila işlemlerinin rahatlıkla yapılabilmesi ve yüzey cilasını uzun süre koruması tamir ve ilave işlemlerinin kolaylıkla yapılabilmesi materyalin en önemli avantajları olarak gösterilmektedir. Yüksek ve düşük translüsensiye sahip dörder renk olmak üzere toplam sekiz renk olarak kullanıma sunulmuştur. Lava Ultimate bloklar implant destekli kuron restorasyonlar, inley, onley, kuron ve laminate veneer yapımında kullanımı endikedir (39).

2013 yılında VITA firması Enamic´i piyasaya sürmüştür. Bu materyal önceden sinterlenmiş metalik ağa monomer infiltrasyonu ile üretilmiştir. Bu satede materyalin hacimce yaklaşık % 70i seramikten oluşur. Mekanik özellikleri Lava Ultimate´den daha iyidir. Daha yüksek aşınma direnci, dentine benzer esneklik, bükülme direnci ve abrazyon gösterir. Renklenmeye direnci Lava Ultimate´den yüksek, translusensliği daha düşüktür. Hazırlanan restorasyonlar seramik restorasyonlardan daha ince olabilir, iç içe geçen fazlar nedeniyle çatlaklar ilerlemez. Anterior ve posterior tek kuron, implant üstü kuronlar, inley ve onley restorasyonların yapımında endikedir. Mono ve multikromatik tipleri ile orta, yüksek ve süper translüsensliğe sahip renk seçenekleri mevcuttur.

CAD / CAM uygulamaları için kompozit rezin blokların özelliklerini iyileştirme girişimindeki son gelişme yüksek basınç (HP, 300 MPa) ve yük-

sek sıcaklık (HT) altında polimerizasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmesidir. Yüksek sıcaklık ve yüksek basınç altında polimerize edilmiş rezin kompozit bloklar, fotopolimerize edilmiş benzerlerine kıyasla önemli ölçüde geliştirilmiş eğilme mukavemeti, Weibull modülü, sertlik ve yoğunluk sergilemişlerdir. Yüksek sıcaklık ve yüksek basınç altında polimerize edilmiş kompozit rezin blokların eğilme mukavemeti 200 MPa'nın üzerindedir ve bu değer kompozit rezinler için önemli ölçüde daha yüksek ve hatta bazı cam seramik malzemelerinkinden daha iyiydir (40, 41).

Polimerler

Polimer içerikli CAD/CAM bloklar uzun süreli geçici restorasyon yapımında kullanılabildiği gibi daimi restorasyonların üretimi için tercih edilebilmektedir. Dayanıklılıkları konvansiyonel yöntemlerle üretilen polimer içerikli materyallerle kıyaslandığında daha fazladır. Polimer içerikli CAD/CAM bloklarla yapılan geçici restorasyonlar, konvansiyonel yöntemle yapılan geçici restorasyonlardan daha iyi ve renk stabilitesi ve daha yüksek translusensiye sahiptir. Polimer içerikli CAD/CAM bloklarının kullanımını kısıtlayan chipping, ikincil çürüklerin oluşumu ve aşınma gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Vita CAD-Temp ve Telio CAD polimer içerikli CAD/CAM bloklarıdır (27).

Metaller

Diş hekimliğinde geleneksel yöntemlerle üretilen restorasyon alt yapılarında döküm aşamasında meydana gelen büzülme ve uyumsuzluk çeşitli sorunlar oluşmasına sebep olur. CAD/CAM sistemlerinin gelişmesiyle birlikte metal bloklar da üretilmiş ve döküm sırasında meydana gelen sorunlar ortadan kalkmıştır. Üretimleri zirkonyum blokların üretim aşamalarıyla benzerlik göstermektedir. Kısmi sinterize metal bloklar büzülmeyi engellemek için %110 daha büyük üretilmektedir. Metal bloklar frezeleme işleminden sonra argon gazlı ortamda sinterize edilerek ideal hacim ve dayanımına ulaşmaktadır (26).

KAYNAKÇA

1. Şeşen Uslu Y, Ulukapı H. (2015). İndirekt restorasyonlarda kullanılan materyaller ve üretim yöntemleri. Türkiye Klinikleri.17-27.
2. Azeem RA, Sureshbabu NM(2015). Clinical performance of direct versus indirect composite restorations in posterior teeth: A systematic review. J Conserv Dent.21: 2-9.
3. Öztürk Ö. Seramik İnley Restorasyonlar. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2015; 25: 118-24.
4. Halaçoğlu M, Tuncer D, Arhun N(2015). İndirekt posterior restorasyonlar. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.5: 98-103.
5. Doğruer I, Aykor A(2019). İnley ve onley uygulamaları. Türkiye Klinikleri. 28-33.
6. Yıldırım Z, Gömeç Y(2020). Posterior kuron içi indirekt restorasyonlar. Türkiye Klinikleri 7-15.
7. Ferraris F(2017). Posterior indirect adhesive restorations(PIAR):preparation designs and adhesthetics clinical protocol. The Internationa Journal of Esthetic Dentistry.12(4): 482-502.
8. Gemalmaz D(2002). Use of heat-pressed, leucitereinforced ceramic on anterior and posterior onlays: A clinical report. J Prosthet Dent. 87: 133-5.
9. Küçükeşmen HC (2011). Porselen inley-onleyler.Türkiye Klinikleri J Dental Sci Special Topics. 2(1): 22-8.
10. Soares CJ, Soares PV, Pereira JC, Fonseca RB(2005). Surface Treatment Protocols in the Cementation Process of Ceramic and Laboratory-Processed Composite Restorations: A Literature Review. J Esthet Restor Dent.17: 224-35.
11. Yamanel K, Çaglar A, Gülsahi K, Özden UA (2009). Effects of different ceramic and composite materials on stress distribution in inlay and onlay cavities: 3-D finite element analysis. Dent Mater J.28: 661-70.
12. Zaimoglu A, Can G (2004). Sabit Protezler. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara. 165-80.
13. Cekic I, Ergun G, Üctasli S, Lassila LV(2007). In vitro evaluation of push-out bond strength of direct ceramic inlays to tooth surface with fiber-reinforced composite at the interface. J Prosthet Dent. 97(5): 271-8.
14. Fron Chabouis H, Smail Faugeron V, Attal JP(2013). Clinical efficacy of composite versus ceramic inlays and onlays: a systematic review. Dent Mater. 29: 1209-18.
15. Veneziani M(2017). Posterior indirekt adhesive restorations:update indications and the Morphology Driven Preparation Technique. Int J Esthet Dent. 12: 204-30.

16. Burke FT, Murray MC, Shortall AC(2005). Trends in indirect dentistry: 6. Provisional restorations, more than just a temporary. Dent Update.32(8): 443-52.

17. Samet N, Shohat M, Livny A, Weiss EI. A clinical evaluation of fixed partial denture impressions. J Prosthet Dent. 2005; 94(2): 112-117.

18. Rocca GT, Rizcalla N, Krejci I, Dietschi D(2015). Evidence-based concepts and procedures for bonded inlays and onlays. Part II. Guidelines for cavity preparation and restoration fabrication. Int J Esthet Dent. 10(3): 392-413.

19. D'Arcangelo C, Vanini L, Casinelli M, et al(2015). Adhesive Cementation of Indirect Composite Inlays and Onlays: A Literature Review. Compend Contin Educ Dent. 36(8): 570-578.

20. Cho LR, Yi YJ, Heo SJ(2002).Effect of tooth brushing and thermal cycling on a surface change of ceromers finished with different methods. J Oral Rehabil.29: 816- 22.

21. Gracis S, Thompson VP, Ferencz JL, Silva NR, Bonfante EA(2015). A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. Int J Prosthodont. 28(3): 227-235.

22. Conrad HJ, Seong WJ, Pesun IJ(2007). Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. J Prosthet Dent. 98(5): 389-404.

23. Şen N, Tuncelli B(2017). CAD\CAM restorasyonların üretimi için kullanılan materyaller. Türkiye Klinikleri J Dental Sci.23(2): 109-15.

24. Turgut S, Bağış B(2015). CAD\CAM teknolojisi ile estetik diş hekimliği. Türkiye Klinikleri J Prosthodont-Spesial Topics. 1(1): 8-12.

25. Ural Ç(2011). Diş hekimliği pratiğinde tamamı seramik restorasyonlar ve CAD\CAM uygulamaları. Dirim Tıp Gazetesi. 1: 27-38.

26. Ertaş E, Kütük M(2020). CAD\CAM restorasyonlarda kullanılan materyaller ve uygulamaları. Türkiye Klinikleri 1: 55-63.

27. Çetindağ MT, Meşe A(2016). Diş hekimliğinde kullanılan CAD\CAM (Bilgisayar destekli tasarım\bilgisayar destekli üretim) sistemleri ve materyaller. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.26(3): 524-33.

28. Fasbinder DJ, Dennison JB, Heys D, Neiva G. A clinical evaluation of chairside lithium disilicate CAD/CAM crowns: a two-year report. J Am Dent Assoc. 2010; 141(2): 10-4.

29. Guazzato M, Albakry M, Ringer SP, Swain MV(2004). Strenght, fracture toughness and microstructure of a selection of all-ceramic materials, Part II, Zirconia based dental ceramics, Dent Mater.20: 449-56.

30. Beuer F, Schweiger J, Edelhoff D(2008). Digital dentistry: an overview of recent developments for CAD/CAM generated restorations. Br Dent J.204: 505- 11.

31. Denry I, Kelly JR(2008). State of the art of zirconia for dental applications. Dent Mater.24(3): 299-307.

32. Raigrodski AJ(2004), Contemporary all ceramic fixed partial dentures:a review, Dent Clin North Am. 48: 531-44.

33. Kılınç H, Turgut S, Ayaz AA, Bağış B(2018). Güncel nanoseramik ve hibrit CAD\CAM materyalleri. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg. 28(4): 592-8.

34. Al-Thagafi R, Al-Zordk W, Saker S(2016). Influence of Surface Conditioning Protocols on Reparability of CAD/CAM Zirconia-reinforced Lithium Silicate Ceramic. J Adhes Dent. 18(2): 135-41.

35. Şimşek AT(2020). Rezin siman ve alt yapı renginin farklı içerikteki seramik CAD\CAM bloklarının renk özelliklerine etkisi. Uşak Üniversitesi..

36. Awada A, Nathanson D(2015). Mechanical properties of resin-ceramic CAD/CAM restorative materials. J Prosthet Dent. 114(4): 587-93.

37. Mainjot AK, Dupont NM, Oudkerk JC, Dewael TY, Sadoun MJ(2016). From Artisanal to CAD-CAM Blocks: State of the Art of Indirect Composites. J Dent Res. 95(5): 487-95.

38. Kunzelmann KH, Jelen B, Mehl A, Hickel R(2001). Wear evaluation of MZ100 compared to ceramic CAD/CAM materials. Int J Comput Dent. 4(3): 171-84.

39. Ludovichetti FS, Trindade FZ, Werner A, Kleverlaan CJ, Fonseca RG(2018). Wear resistance and abrasiveness of CAD-CAM monolithic materials. J Prosthet Dent. 120(2): 318,1-8

40. Ruse ND, Sadoun MJ(2014). Resin-composite blocks for dental CAD/CAM applications. J Dent Res. 93(12): 1232-34

41. Bakir M, Bakir S, Bahsi E (2020). Bond strength of ceramic or resin CAD-CAM laminate veneers. Am J Dent. Dec;33(6):287-290. PMID: 33439556.

Bölüm 2

ANKSİYETE İLE DENTAL UYGULAMALAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Şeyhmus BAKIR[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, seyhmusbakir@gmail.com

Günümüzde, hastaların diş hekimliği hizmetlerine olumsuz bakmalarındaki en büyük etken, duyulan korku ve anksiyetedir (1, 2). Korku; gelecekte var olabilecek potansiyel bir tehlike karşısında kişinin zihinsel tepkisi olup, tehlikenin derecesini belirler (3, 4). Anksiyete ise; fiziksel belirtilerin eşlik ettiği duygusal bir tepkidir. Genellikle her insanda farklı zamanlarda görülen ve korkuya bağlı gelişen patolojik bir huzursuzluk durumudur. Anksiyete bozukluklarının ülkemizde görülme sıklığı %21.3-23.5 arası olup (5), kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanmaktadır. Ortaya çıktığı en riskli dönem ise, 10-25 yaş arasıdır (4, 6).

İnsan hayatının devamı için var olması gereken korku ve anksiyete hissi, belli bir aşamadan sonra ruhsal problemlere yol açarak, bireyin yaşamsal aktivite ve ilişkilerini olumsuz yönde etkilemektedir. Anksiyete bozuklukları basit bir uyaranla bile aniden ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda kişi en çok korktuğu şey başına gelecekmiş, kötü haber alacakmış veya bir felaket gerçekleşecekmiş hissine kapılmaktadır (3, 6). Anksiyete bozuklukları kişiden kişiye farklılık sergilemekle birlikte ortak bulgusu sürekli duyulan endişe halidir. Bu endişe hali, bazen iç organlarda fizyolojik düzensizliklere neden olabilecek seviyelere tırmanmaktadır (1-3).

Toplumda en çok görülen anksiyete bozukluklarının başında fobiler yer alır. Fobi, normal durumlarda bile ortaya çıkabilen, aşırı ve anlamsız korku olarak tanımlanır (3). Fobiyi tetikleyen uyaranların başında içinde bulunulan ortam, bazı olay, nesne veya canlılar gelmektedir. En belirgin özelliği, güvenli bir durumun yüksek riskliymiş gibi algılanmasıdır (6).

Yardım gelmesinin veya kaçmanın güç olduğu ortam veya durumlardan dolayı anksiyete duyma hali, agorafobi olarak isimlendirilir. Kişinin halka açık ortamlarda küçük düşmek veya zor durumda kalma korkusu sosyal fobi olarak bilinir. Korkuya neden olan etkenlerin çerçevesi belirli ise (herhangi bir hayvan veya doğa olayıyla karşılaşmak, kan veya yara görmek vb.), özgül fobi olarak adlandırılmaktadır. Özgül fobisi olan hastalar yaygın anksiyete sergilemezler (3).

Basit bir tedirginlikten panik derecesine varabilen anksiyete bozukluğunda, kişide kan basıncı ve nabız yükselmekte, terleme benzeri fizyolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır. (1, 2). Panik; fizyolojik ve zihinsel belirtilerle birlikte akut seyreden ve hızla doruk noktaya ulaşan yoğun bir anksiyete durumudur. (3). Panik halinde, kişinin mevcut durumdan kaçarak kurtulma çabası görülür. Panik atak anında hasta çarpıntı, üşüme, titreme, terleme, nefes darlığı, boğulma hissi, göğüs ağrısı, çıldırma korkusu, parestezi veya ateş basma belirtilerine maruz kalır (6).

Anksiyete bozuklukları içerisinde daha az rastlanan obsesif-kompulsif bozukluklar ise; anlamsız olduğu bilinen, fakat hasta direndiği halde sıkça tekrarlayan duygu ve düşüncelerle karakterizedir (3, 6).

Hastanın bulunduğu durum ya da ortamı tehdit olarak gördüğü anksiyete hali, durumluk anksiyetesi (state anxiety) olarak adlandırılır. Bununla birlikte, durumluk anksiyetesine oranla süreklilik sergileyen ve sebepsiz gelişen anksiyete bozukluğuna, sürekli anksiyete (trait anxiety) adı verilir (3).

Anksiyete Belirtileri

Anksiyete bozuklukları temelde fiziksel, psikolojik ve somatik belirtiler vermektedir Fiziksel belirtilerin başında; terleme, titreme, kızarıklık veya solgunluk, nemli deri, hiperaktivite, taşikardi ve aritmi gelmektedir. Psikolojik belirtiler ise; yorgunluk, uykusuzluk, bitkinlik, endişe, kaygı, korku, panik ve konsantrasyon eksikliğidir. Somatik bulgular; baş, göğüs veya mide ağrısı, baş dönmesi, nefes darlığı, huzursuzluk, gerginlik, diyare, idrar yapmada sıklık, çarpıntı hissi ve ağız kuruluğudur. Anksiyetenin somatik belirtilerinin felaket olarak yorumlanması (kalp çarpıntısının, kalp krizi gibi değerlendirilmesi vb) sonucunda semptomlar daha çok şiddetlenir (göğsün sıkışması vb.) ve panik nöbetler meydana gelir (3).

Dental Anksiyete

Dental anksiyete ise; diş tedavilerine karşı hissedilen nedeni bilinmeyen spesifik bir korku ve endişe halidir. Kısaca; hastanın diş tedavisi esnasında kötü şeyler olacağı hissi, ağrı duyma endişesi ve tam ifade edemediği belirgin bir huzursuzluk hali olarak ifade edilmektedir. Dental anksiyetenin kökeninde; hastanın karakteristik özellikleri, doğrudan veya dolaylı şartlanma (aile, toplum, medya ve çevre koşullarının etkisi) gibi faktörler önemli rol oynamaktadır (4).

Diş tedavisinden çekinmeye neden olan korkuların temelinde ağrı başta olmak üzere, bilinmezlik, çaresizlik, bağımlı olmak, dişini veya bedensel bütünlüğünü kaybedecek olma kaygısı, sakatlanma ve ölüm korkusu yatmaktadır (7). Günümüzde, lokal anestezik ve analjeziklerin yaygın kullanımına rağmen, dental anksiyete sıklığında ve şiddetinde azalma olmaması, başlıca etyolojik faktörün ağrı olduğu fikrini çürütmüştür. Son yıllarda, dental anksiyetenin psikolojik, zihinsel ve davranışsal reaksiyonların bileşkesinden oluştuğu ve çevresel faktörlerden etkilendiği görüşü ağırlık kazanmıştır. Bu kompleks yapı nedeniyle, dental anksiyeteyi oluşturan etkenlerin kontrol altına alınmasında güçlük yaşanmaktadır (8).

Yapılan çalışmalar hastanın dental anksiyetesinin temelinde; geçmişte yaşadığı olumsuz deneyimlerin (tedavide hissedilen ağrı, hekimin davranışları vb.) yanı sıra, tedavide kullanılan aletler, aerotör kullanımı, enjeksiyon işlemi ve bekleme süresinin rol oynadığını ortaya koymuştur. İnsanların diş tedavi uygulamalarıyla ilgili kanaatleri, başta kendi aileleri olmak üzere toplumun diğer bireylerinin tecrübelerinden de etkilenmektedir (5).

Dental anksiyete, oral kaviteyle alakalı duygusal bir bozukluk yaşayan kişilerde daha belirgindir. Hasta-diş hekimi ilişkisi başlı başına bir dental anksiyete nedeni olabilmektedir. Tedavinin kendisine yabancı bir hekim tarafından yapılacağı, onun talimatlarına uymak zorunda kalacağı düşüncesi, ne olacağı ve ne zaman olacağını bilememe, olayın kontrolünden çıkacağı duygusu hastanın korkmasına neden olmaktadır (7).

Anksiyete seviyesi yüksek hastaların diş kaybı ve çürük sayısı yüksek iken, restorasyon sayıları oldukça azdır. Periodontal sorunları ve protetik işlemlere ihtiyaçları fazladır. Ağız bakımının iyi olmadığını ve dental tedaviye ihtiyaç duyduğunu bilmesine rağmen, bu tür hastalar genellikle girişimsel işlemlerden kaçınmaktadır (5). Genellikle aldıkları tedavi randevusunu birkaç kez ertelerler ve bu durumu önemli gördükleri bir nedene bağlarlar. Bu tür hastaların diş hekimliğinin rutin hizmetlerinden değil de, daha çok acil tedavi hizmetlerinden faydalandıkları görülmektedir. Bununla birlikte, özellikle toplumumuzda dental kaygısı yüksek olmayan hastaların bile rutin diş hekimliği hizmetlerini ihmal ettiklerine şahit olunmaktadır (5, 9).

Bazı hastaların bu duruma karşı oluşturduğu duygusal yanıt, tehlikeyle mücadele etme şeklinde kendini göstermektedir. Hasta zorlanacak olsa bile, elde edeceği faydayı hesaplayarak diş hekimine gidebilmektedir. Oysa, dental fobisi olan kişilerde korku seviyesi o kadar yüksektir ki, asla diş hekimine gidemezler. Mantıksız davrandıklarının farkındadırlar, fakat engel olamazlar. Bununla birlikte, ağrı dayanılmaz bir hal aldığında korkularını bir süreliğine baskılayarak diş hekimine gidebilirler (7).

Genel anksiyetenin bulguları dental anksiyete için de söz konusu olmakla birlikte, dental anksiyetenin kendine has belirtileri vardır (7). Klinikte görülen en önemli bulgular sırasıyla; nefes almada düzensizlik, diş ve çene sıkma, kaslarda gerilme, konuşkan birinin aniden sessizleşmesi ya da sakin birinin aşırı konuşmaya başlaması, tedavi esnasında sık sık tükürme ve ağız çalkalama isteği, hekimin kolunu tutma, rahatsızlık ve huzursuzluk belirtileridir. Son aşamada, panik atak veya bayılma gerçekleşmektedir (8).

Hastaların yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi veya sosyo-ekonomik durumuyla dental anksiyete seviyesi arasındaki ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur (4, 7, 10, 11). Yetişkin hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, dental anksiyetenin yaklaşık %5-22 arasında değiştiği tespit edilmiştir (4). Yapılan araştırmalar, kadınların anksiyete seviyesinin erkeklere kıyasla daha yüksek çıkmasının onların daha çok korkmalarından değil, duygularını daha rahat ifade etmelerinden kaynaklandığını göstermiştir (4, 5, 12, 13). Muğlalı ve Kömerik (14) yaptıkları bir çalışmada, erkeklerin dental kaygı düzeyinin daha düşük çıkmasının nedenini, toplumumuzda erkeklerin daha dayanıklı ve cesur olması gerektiği inancıyla korkularını açığa vurmamalarına bağlamıştır. Özdemir ve arkadaşları (15) ise, erkeklerdeki anksiyete seviyesinin kadınlardan daha yüksek olduğunu açıklamıştır.

Özellikle genç hastalarda (20-39 yaş) dental anksiyete seviyesinin daha fazla olduğu görülmüştür. Benzer araştırmalarda, anksiyetenin yaşla birlikte azaldığı iddia edilmiş, bu sonuç diğer sağlık sorunlarının dental anksiyetenin önüne geçmesine ve zamanla duyulan korkunun önemini kaybetmesine bağlanmıştır (4). Gedik ve arkadaşları (16) yaptıkları bir araştırmada, genç hastalarda dental anksiyete seviyesinin daha fazla olduğunu iddia etmiştir. Ay ve arkadaşları (17) ile Öcek ve arkadaşları (18) ise, yaş ile anksiyete düzeyi arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir.

Sosyo-ekonomik seviyesi ve eğitim düzeyi yüksek hastaların dental anksiyete düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (4, 19). Eğitim seviyesi yüksek hastaların stresle daha kolay mücadele edebildikleri, hastaların daha çok bilinçlenmesiyle kaygılarında azalma olduğu iddia edilmiştir (20). Armfield ve arkadaşları (11) yaptıkları bir araştırmada, sosyo-ekonomik durumu ve ağız hijyeni daha iyi olan hastalarda daha az dental anksiyete görüldüğü sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, eğitim seviyesiyle dental kaygı arasında ilişki olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (21, 22).

Çeşitli diş hekimliği uygulamalarının kaygı seviyelerini etkileme seviyesi de farklı olmaktadır. Wong ve Lyte (23), 8 farklı dental girişimin kaygı seviyesi üzerine etkilerini inceledikleri bir araştırmada, kanal tedavisi ve cerrahi işlemlere karşı daha yüksek anksiyete oluştuğu sonucuna ulaşmıştır. Restoratif tedavi ve protetik işlemlere karşı orta seviyede kaygı gelişirken, diş taşı temizliği ve muayene işlemlerine düşük anksiyete cevabı oluşmuştur.

Dental anksiyete kişinin yaşam kalitesini düşürmekte, dental uygulamalar öncesinde veya esnasında hastanın maruz kaldığı stres ve kay-

gılar psikosomatik bulguların yanı sıra yaşamsal bulgularda, özellikle kardioyvasküler ve solunum sistemlerinde değişimlere neden olmaktadır. Yaşamsal bulgular; vücudun temel fonksiyonlarını ve fizyolojik durumunu, kısacası kişinin sağlıklı olup olmadığını belirleyen parametrelerdir. Vücudun temel fonksiyonlarından herhangi bir sapma, hastalık belirtisi olarak kabul edilir. Temel yaşam bulgularının en önemlileri; vücut sıcaklığı, kan basıncı, nabız sayısı ve solunum hızıdır (24-26).

Salma ve arkadaşları (26) yaptıkları bir araştırmada, basit bir tedavi girişiminin bile yaşamsal değerler üzerinde etkili olduğunu tespit etmiştir. Diş çekimi, diş taşı temizliği ve restoratif tedavi işlemlerinin vücut sıcaklığı ve oksijen saturasyon değerlerinin artmasına neden olduğunu bildirmiştir. Lokal anestezi enjeksiyonu sırasındaki oksijen saturasyon değerinin, bazı hastalarda tedavi işlemine kıyasla normal fizyolojik sınırları aştığını vurgulamıştır.

Gedik ve arkadaşları (16), gingivektomi işlemi sonrasında kan basıncı, nabız ve vücut sıcaklığının önemli ölçüde azaldığını, frenektomi ve küretaj işlemleri sonrasında kan basıncı ve nabzın değişmediğini, ancak vücut sıcaklığının önemli derecede arttığını bildirmiştir.

Lokal anestezik solüsyonların anksiyete düzeyi ve dolayısıyla vital bulgulara etkisini araştıran çok sayıda araştırma mevcuttur. Lokal anestezi ve preparasyon işlemlerinin görüntü ve ses bakımından daha yüksek anksiyete oluşturdukları iddia edilmektedir. Anestezi işlemi, tedavi uygulamasını ağrısız hale getirecek olsa bile hastanın tedavi öncesi kaygı düzeyini arttırmaktadır. Güngörmüş ve arkadaşları (27), bir ampul epinefrinli lokal anestezinin ardından normal ve hipertansiyonlu hastalarda nabız ve kan basıncı değerlerinin fazla etkilenmediğini belirtmiştir. Nakamura ve arkadaşları (28) ise, dental cerrahi girişim öncesinde hastaya yapılan lokal anesteziğin nabızda ve sistolik kan basıncında anlamlı artışa neden olduğunu belirtmiştir. Elad ve arkadaşları (29) da, iskemik kalp hastalığı öyküsü bulunan hastalarda dental anestezi altında yapılan restoratif tedaviler esnasında, sistolik kan basıncında anlamlı olmayan küçük artışlar kaydederken, kalp atım sayısında herhangi bir değişiklik olmadığını açıklamıştır.

Tomeva ve arkadaşları (30) ise, lokal anestezi uygulamasından sonra yaşamsal belirtiler ve hemodinamik değişiklikleri değerlendirdikleri bir çalışmada; sistolik ve diastolik kan basıncında artışa rastlamamış, nabız hızının bir miktar değiştiğini ancak bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını açıklamıştır.

Amoian ve arkadaşları (31), periodontal cerrahinin farklı aşamalarında pulse oximetry ile ölçülen oksijen saturasyon seviyesinde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadığını belirtmiştir. Alemany-Martinez ve arkadaşları (32) da yaptıkları bir araştırmada, sağlıklı hastaların mandibular 3. molar dişlerinin lokal anestezi altında çekilmesi sırasında nabız, kan basıncı ve oksijen saturasyon değerlerini gözlemlemişlerdir. Anksiyetesi yüksek hastalarda cerrahi kesi sırasında görülen nabız artışının bir süre sonra normale döndüğü belirlenmiştir. Osteotomi ve dişin parçalara ayrılması sırasında sistolik ve diastolik kan basıncının çok az artış gösterdiği, oksijen saturasyon değerinde ise önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Tedavi öncesi anksiyete düzeyiyle, işlem esnası veya sonrasında hissedilen ağrı arasında pozitif bir ilişki mevcut olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hastalara, anestezik ajanlar sayesinde işlem esnasında ağrı hissetmeyecekleri açıklanmalıdır. Anestezinin yeterince tutmaması, hipertansiyonlu hastalarda önemli sorunlara sebep olabilmektedir. Daha derin bir anestezi ve kanama kontrolü sağlamak, anestezik maddelerin emilimini minimalize ederek toksik etkileri azaltmak amacıyla lokal anesteziklerin içerisine vazokonstriktör ajanlar eklenmektedir. Vazokonstriktörlü lokal anestezikler, kontrol altına alınmamış olan hipertansiyonlu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bununla birlikte, ağrı veya stres altında epinefrin ve diğer katekolaminlerin 20-40 kat fazla salgılandığı ve bu miktarın 10 anestezik ampüldeki vazokonstriktör miktarına eşdeğer olduğu bildirilmiştir (27).

Lokal anesteziğin vazokonstrüktörlü olması, anksiyeteli hastalarda katekolamin salgılanması yanında kardiyovasküler komplikasyonlara da neden olabilmektedir (5, 32). Bununla birlikte, Mohammad Ketabi ve arkadaşlarının (33) yaptıkları farklı bir çalışmada, vazokonstrüktör içerikli lokal anestezi uygulamasının kan basıncını ve nabız hızını arttırdığı ve fakat bu artışın tıbbi ve klinik açıdan normal sınırlarda olduğu belirtilmiştir. Laragnoit ve arkadaşları (34) ise; kalp hastalığı olan kişiler üzerinde vazokonstrüktörlü lokal anestezi uyguladıkları dental tedaviler sırasında, kalp atış hızında ve kan basıncında herhangi bir artış olmadığını bildirmiştir. Güngörmüş ve arkadaşları (27) da; vazokonstrüktörlü lokal anestezi kullandıkları hastalarda, kan basıncı ve nabız değerleri üzerinde önemli bir etki saptayamamıştır. Faraco ve arkadaşları (35); epinefrin ve lidokain içeren anestetiklerin dental implant cerrahisi esnasında kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini incelemiş, kan basıncı ve nabız değerlerinde önemli bir değişiklik olmadığını vurgulamıştır.

Dental Anksiyetenin Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

Dişhekimleri, dental anksiyete sorunuyla oldukça sık karşılaşmaktadır. Diş hekimlerinin büyük bir çoğunluğu dental anksiyeteli hasta karşısında endişelenerek ne yapacağını bilememekte, sorunun çözümü için çaba harcamamaktadır. Bunun bilgi eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak hekim tecrübeli olsa bile, dental anksiyete yapılacak girişimsel işlem için önemli bir engeldir (36).

Anksiyetesi yüksek hastalar, genellikle randevu öncesindeki birkaç günü uykusuz geçirirler. Bu sırada sindirim veya solunum problemleri yaşayabilirler. Tüm olumsuz düşüncelerine rağmen randevusuna gelen hasta, hekimine güvenmek zorunda kalmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu bekleme esnasında, tedavi yapılan ana oranla daha yüksek korku hissetmektedir. Bu tür hastalar, tedavinin sonucuyla ilgilenmeyip, aslında rahatsız olacağı tedavi şeklini reddetmektedir. Bekleme odası, hastaya nasıl bir deneyim yaşayacağı hakkında ipucu vermektedir. Bekleme odasının dekorasyonu, temiz, düzenli ve huzurlu olması, tedavilerin olumlu etkisini gösterecek dergi ve broşürlerin bulunması, akvaryum ya da tabloların bulunması, kısacası hastanın kaygısını arttıracak uyaranların bulunmaması önemlidir (7).

Kalabalık ortamlar huzursuzluğu artıracağı için, anksiyete sevieyesi yüksek hastalara sakin saatler için randevu verilmesi, bekleme süresinin 15-20 dakikayı geçmemesi gerekir. Klinik hemşiresi ve sekreter gibi yardımcı personelin hastaların isteklerine duyarlı, anlayışlı, sabırlı ve saygılı olması da güçlü bir iletişim kurulmasını sağlayacaktır. Dental enjektör, tedavi edici veya kesici materyaller hastada huzursuzluğa neden olabileceği için, ilk görüşme tedavi ünitesinden uzakta yapılmalıdır (7).

Hastanın hekimine duyacağı güvenin boyutunu, ailesi ve yakın çevresiyle yaşadığı etkileşimler ve deneyimleri belirlemektedir. Anksiyete bozukluğunu anlamanın en etkili ve güvenilir yolu, hastadan alınan bilgilerin doğru yorumlanmasıdır (10). Bu sebeple anksiyeteyi arttıran faktörler, tedavi uygulamalarına etkisi ve oluşturacağı olumsuzluklar hakkında yeterli bilgiye sahip olunmalıdır. Hastaların motivasyonu ve dental tedavi işlemlerine ikna edilebilmesi amacıyla, farklı iletişim yöntemleri kullanılmalıdır. Hekim hastayla konuşarak kaygılarını anlamaya, geçmiş deneyimlerini, dental tedavi konusundaki düşüncelerini, ihtiyaç ve beklentilerini öğrenmeye çalışmalı, yanlış anlamaları ve korkularını gidermelidir (10).

Medikal ve dental anamneze ilave olarak, dental anksiyeteyle alakalı sorular sormalıdır. Korkunun nedeni, derecesi ve daha önceki deneyimle ilişkisi tespit edilmelidir. Geçmişte yaşanmış hekim ve uygulama kaynaklı hatalardan kaçınılmalıdır. Sakin bir ses tonuyla kaygılarını anladığını belirtmeli, hastadaki çaresizlik ve bilinmeyene dair korkuları ortadan kaldırmaya çalışmalı, buna uygun tedavi yöntemi planlamalıdır. Ansiyetesi yüksek hastaların diş tedavisinde davranışsal yaklaşımlara, farmakolojik yöntemlere, ilave zaman, sabır ve enerji harcamaya ihtiyaç vardır (5). Bununla birlikte, dental anksiyete ve fobi düzeyinin çok yüksek olması durumunda hastanının psikolog ya da psikiyatriste yönlendirilmesi gerekir (7).

Davranışsal yaklaşımda; hastayla sohbet, ilave zaman ayırma, tedavi esnasında kısa aralar verme veya hastanın dikkatini başka yöne çekme gibi yöntemlere başvurulabilir. Diş hekimi hastasını kesinlikle eleştirmemeli, onunla empati kurmalı ve kaygılarını anlamaya çalışmalıdır. Hastanın özel isteklerine anlayışla yaklaşmalıdır. Muayene ve tedavi işlemi boyunca, iletişime devam etmelidir. Tedaviye başlamak için acele etmemeli, tedavi öncesi hastayı yalnız bırakıp başkalarıyla ilgilenmemelidir. Hekimin işindeki ustalığını öne çıkarması, hastanın kendini güvende hissetmesine ve anksiyete düzeyinin azalmasına yol açacaktır (5).

Hastanın hekimiyle karşılıklı güvene dayalı ilişki kurması, klinik ortamının sorunların hızlı ve kolay bir şekilde çözülen sıcak ve samimi bir ortam olduğunu ve izin vermediği hiç bir eylemin gerçekleştirilmeyeceğini düşünmesini sağlayacaktır. Yapılacak tedavinin sonuçlarını bilememekten kaynaklanan sıkıntılar ve korkular, bilgilendirilmeyle azalacaktır. Hastaların tanıdıkları bir hekimin kliniğine gitme gerekçesi, önceki tedavisinden yola çıkarak karşılaşacağı yeni bir tedavinin nasıl olacağı hakkında fikir sahibi olmasıdır (7).

Hastanın kaygılarının giderilmesi ve hekimiyle ilişkisini sağlıklı bir şekilde yürütebilmesi için, hekimin ağrısını gidermek için çaba harcadığını hissetmesi gerekir. Bazı hastalar, kaygıları sebebiyle aşırı sessiz olur, korkuları hakkında konuşmaktan utanırlar. Anksiyete seviyesi yüksek olan bu tür hastaları davranışlarına bakarak tespit etmek oldukça zordur. Oysa hastanın korkularından söz etmesi ve hekiminin ona telkinde bulunması anksiyete seviyesini aşağı çekecektir. Hastanın dikkatle dinlenmesi, şikayet ve belirtilerinin onaylanması, tedavi konusunda işbirliği yapmasını sağlar. Tedaviyle ile ilgili alternatifler yaratmak amacıyla hastayla asıl konuşulması gereken kaygısının nedenidir.

Korku veya güvensizliğinin yalnızca diş hekimine özel olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hastalar çoğunlukla anestezi esnasında yutkunamama, işlem sırasında mide bulantısı veya tedavi esnasında mola verilmemesi gibi durumlardan rahatsız olduklarını ifade etmektedir (37).

Hastaların aydınlatılmış onam sayesinde uygulanacak işlemlerle ilgili önceden bilgilendirilmesi, kaygının bir miktar azalmasını sağlayacaktır. Bununla birlikte, onam formunda gereğinden fazla tıbbi ayrıntının ve olası komplikasyon bilgilerinin paylaşılması, hastaların kaygı düzeyini arttırabilmektedir (8). Hekimin tedavinin başlangıcında geniş bilgi vermesinin yanı sıra tedavi süresince de kısa açıklamalar yapması (anlat-göster-uygula stratejisi) seans süresince kaygı duymasını önleyecektir. Hekimlerin, hastalarına uygulanacak tedavinin yanı sıra, ağrı hakkında da bilgi vermeleri büyük önem taşır. Hastalara, hissedecekleri ağrının nedenlerinin açıklanması rahatlamalarına yardımcı olacaktır. Uygulanacak strateji, hastaya tedavisinin aceleye getirilmediğini düşündürmelidir. Anksiyete seviyesi yüksek hastalar için, ilk seansın süresi mümkünse bir saati geçmemelidir. Bu seansta profilaksi ya da kısa süreli ağrısız bir diş yüzeyi temizliği yapılması, asıl tedavinin biraz ertelenmesi önerilmektedir. Yapılacak diğer işlemler, uzun bir zaman aralığına yayılmalıdır. Ağrı veya enfeksiyon varlığında ise, palyatif (semptomları gidermeye yönelik) tedavi tercih edilmelidir. Seans aralığının kısa olması, hastanın dış etkenlere maruz kalmasını önleyecektir (37).

Dental anksiyetede psikolojik yaklaşımların yeterli olmadığı durumlarda, tedavi uygulamalarını kolaylaştıracak farmakoljik yöntemlere ve sedasyon uygulamalarına başvurulabilir (7). Sedasyon uygulaması öncesinde iyi bir anamnez alınarak hastanın genel sağlığı, sosyal durumu, tedaviden beklentisi, korku ve kaygı seviyesinin iyi değerlendirilmesi gerekir. Kaygısı yüksek olmayan hastaların sedasyonunda genellikle, N_2O/O_2 (nitröz oksit/oksijen) + intravenöz midazolam kombinasyonunun kullanımı tercih edilmektedir (5, 38). Hastaya enteral sedatif uygulanması durumunda benzodiazepin kullanılması dental tedaviyi kolaylaştırır (5, 39).

Aşırı kaygı, taşikardi, kontrol edilemeyen hipertansiyon ve desaturasyona bağlı olarak, intravenöz farmakolojik uygulamalar sırasında sedasyon işlemi yetersiz kalabilmekte, daha fazla ilaca gereksinim duyulabilmektedir (5, 40). Bununla birlikte, kullanılacak sedasyon ajanlarının çeşitli komplikasyonlara neden olma ihtimali nedeniyle, çok ciddi durumlar haricinde bu tür yöntemlere başvurmamak gerekir (36). Ayrıca, dental fobisi olan hastaların genel anestezi altında tedavisi tercih

edilmemelidir. Hipnoz altında tedavi, dental anksiyeteli hastaların kaygı seviyesini azaltmaya yardımcıdır. Ancak farmakolojik uygulamalar kadar başarılı olmaması ve tam koopere edilemeyen zihinsel engelli hastalara uygulanamaması bu yöntemin dezavantajları arasındadır (5, 41).

Hastalar cesaretlendirilecek olursa genellikle dental anksiyeteyle baş edebilmektedir. Bununla birlikte, tüm bu yöntemlerin haricinde hekim veya hastanın herhangi bir çabası olmadan da dental anksiyete seviyesinin zaman içerisinde kendiliğinden azaldığına şahit olunabilmektedir. Anksiyete seviyesini azaltan faktörlerden biri de, son seansta yaşanan ağrının randevu öncesinde beklenenden daha düşük seviyede gerçekleşmesidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Karşılıklı güvene dayalı ilişki ve empati kurmak, kaygılarına ve özel isteklerine anlayışla yaklaşmak, muayene ve tedavi işlemi boyunca iletişime devam etmek, izin vermediği hiç bir eylemin gerçekleştirilmeyeceğini düşünmesini sağlamak ve girişimsel işlemler hakkında önceden bilgilendirme yapmak (anlat-göster-uygula stratejisi) hastaların seans süresince kaygı duymasını önleyerek rahatlamasını sağlayacaktır.

Girişimsel işlemlere maksiller premolardaki küçük restorasyonlarla ya da devital diş restorasyonuyla başlamak daha isabetli olacaktır. Dental anksiyetesi yüksek hastalarda, anestezinin tam tuttuğuna emin olunarak tedaviye başlanmalıdır. Hekim hastanın tepkilerine duyarlı olmalı, hasta ağrı çektiği halde işleme devam edilmesini istese bile süreci sonlandırmalıdır. Bazı hastalar, diş hekimliğinde kullanılan özel aletlere (sond, excavatör, küret vb.), ekipmanlara (aeratör, mikromotor vb.) ve bunların çıkardığı ses veya kokuya karşı korku duyabilmektedir. Bu sebeple, tedavinin başlangıçta en az sayıda alet kullanılmalıdır. Hastanın kaygıya neden olacak etkenler üzerinde kontrolü olduğunu düşünmesi, sözgelimi ağrı duyduğunu söylemesi halinde hekimin durması, istediğinde tedaviye ara verilecek olması onu rahatlatacaktır. Hastanın dikkatini başka tarafa yöneltmek için resim, müzik ya da videolardan faydalanılabilir. Yavaş veya derin nefes almaya konsantre etme, ölçü alma esnasında hastanın ayaklarını yukarı kaldırtma veya anestezi sırasında hastanın gözünü enjektör ucundan uzaklaştırmak için diğer yanağına hafifçe dokunma gibi dikkati başka tarafa çekme yöntemleri kullanılabilir.

KAYNAKÇA

1. Tillfors M, El-Khouri B, Stein MB, Trost K. Relationships between social anxiety, depressive symptoms and antisocial behaviors: evidence from a prospective study of adolescent boys. J Anxiety Disord 2009; 23(5): 718-24.
2. Ruscio AM, et al. Broadening the definition of generalized anxiety disorder: effects on prevalence and associations with other disorders in the National Comorbidity Survey Replication. J Anxiety Disord 2007; 21(5): 662-76.
3. Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depression and anxiety disorders. The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital 2011; 45(2): 65-74.
4. Uslu MÖ, Bozkurt E. The Effect of Computer-assisted Visual Information on Dental Fear before Periodontal Surgery. Anatolian Clinic Journal of Medical Sciences. 2020; 25(3): 214-23.
5. Akarslan ZZ, Erten H. Dental Fear and Anxiety. Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2009; 33(1): 62-8.
6. Beck AT, Emery G. Anksiyete bozuklukları ve fobiler. (2006); İstanbul: Litera Yayıncılık.
7. Köroğlu A, Durkan R. An evaluation of the etiology and the treatment procedures of dental anxiety syndrome encountered in dental applications. J Dent Fac Atatürk Uni 2010; 20(3): 205-12).
8. Ayaz A, Bilgin N, Mollaoğlu N. The Use of Stait-Trait Anxiety Inventory in Dental Anxiety Management. ADO Journal of Clinical Sciences 2017; 8(2): 1553-60.
9. Bodrumlu E, Sümer AP, Sümer M, Köprülü H. Assessment of Dental Anxiety of Patients Applying to Ondokuz Mayıs University Faculty of Dentistry. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2006; 30(1): 51-6.
10. Ay ZY, Erdek Y, Öztürk M, Kılınç G, Bozkurt Y, Yılmaz R. The Analysis of the Dental Fear Levels of the Patients Attending Suleyman Demirel University Faculty of Dentistry. Cumhuriyet Üni Diş Hek Fak Derg 2005; 8(1): 12-8.
11. Armfield JM, Spencer AJ, Stewart JF. Dental fear in Australia: who's afraid of the dentist? Aust Dent J 2006; 51(1): 78-85.
12. Matthias AT, Samarasekera DN. Preoperative anxiety in surgical patients-experience of a single unit. Acta Anaesthesiol Taiwan 2012; 50(1): 3-6.
13. Garip H, Abali O, Goker K, Gokturk U,Garip Y. Anxiety and extraction of third molars in Turkish patients. Br J Oral Maxillofac Surg 2004; 42(6): 551-4.
14. Muğlalı M, Kömerik N. Oral surgery and anxiety. Cumhuriyet Üni Diş Hek Fak Dergisi 2005; 8(2): 83-8.

15. Özdemir AK, Özdemir HD, Coşkun A, Taşveren S. Dişhekimliği fakültesinde protez kliniği ile diğer kliniklerde hasta anksiyetesinin araştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2001; 4(2): 71-4.

16. Gedik RG, Marakoglu I, Demirer S. Blood pressure, heart rate and temperature variability during periodontal surgery. West Indian Med J 2005; 54(5): 329-33.

17. Ay S, Özdemir D, Öztürk M, Polat S. An assesment of dental anxiety in oral surgery patients. Gülhane Tıp Dergisi 2002; 4484: 395-8.

18. Öcek ZA, Karababa AO, Türk M, Çiçeklioğlu M. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Başvuran Hastalarda Dental Anksiyete Etiyolojisinin Değerlendirilmesi. Ege Üni Diş Hek Fak Derg 2001: 22; 121-9.

19. Peretz B, Efrat J. Dental anxiety among young adolescent patients in Israel. Int J Paediatr Dent 2000; 10(2): 126-32.

20. Menziletoğlu D, Akbulut MB, Büyükerkmen EB, Işık BK. Diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin dental anksiyete-korku düzeylerinin değerlendirilmesi. Selcuk Dent J, 2018; 5: 22-30.

21. Oktay EA, Koçak MM, Şahinkesen G, Topçu FT. The role of age, gender, education and experiences on dental anxiety. Gülhane Tıp Derg 2009; 51: 145-8.

22. Sezer U, Üstün K, Şenyurt SZ, Çiftçi ME, Erciyas K. The evaluation of anxiety in periodontal patients. Cumhuriyet Dent J 2012; 15(4): 297-306.

23. Wong M, Lytle WR. A comparison of anxiety levels associated with root canal therapy and oral surgery treatment. J Endod, 1991; 17(9): 461-5.

24. Ball JW, Dains JE, Flynn JA, Solomon BS, Stewart RW. Vital signs and pain assessment. Seidel's Guide to Physical Examination. Elsevier/Mosby 2015; 50-63.

25. Parati G, et al. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. J Hum Hypertens. 2010; 24: 779-85.

26. Salma RG, Abu-Naim H, Ahmad O, Akelah D, Salem Y, Midoun E. Vital signs changes during different dental procedures: A prospective longitudinal cross-over clinical trial. Oral Medicine 2019; 127: 30-9.

27. Güngörmüş M, Dayı E, Büyükkurt C. Normal ve hipertansiyonlu hastalarda kullanılan farklı lokal anestezik solüsyonun kan basıncı ve nabız üzerine etkilerinin klinik olarak araştırılması. OMU Diş Hek Fak Derg 2002; 3(2): 94-7.

28. Nakamura Y, Matsumura K, Miura K, Kurokawa H, Abe I, Takata Y. Cardiovascular and sympathetic responses to dental surgery with local anesthesia. Hypertens Res 2001; 24: 209-14.

29. Elad S, et al. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in

medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008; 105: 725-30.

30. Tomeva N, Deliverska E. Monitoring of vital signs and hemodynamic changes in patients undergoing tooth extraction and third molar surgery - literature review. J of IMAB. 2020; 26(2): 3087-91.

31. Amoian B, Rabiee M, Aghvami M, Milani S. Evaluation of hemodynamic and SpO2 variability during different stages of periodontal surgery. J Indian Soc Periodontol 2013; 17(5): 612-6.

32. Alemany-Martínez A, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Hemodynamic changes during the surgical removal of lower third molars. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66: 453-61.

33. Ketabi M, Shamami S, Alaie M, Shamami MS. Influence of local anesthetics with or without epinephrine 1/80000 on blood pressure and heart rate: A randomized double-blind experimental clinical trial. Dent Res J (Isfahan) 2012; 9(4): 437-40.

34. Laragnoit AB, Neves RS, Neves IL, Vieira JE. Locoregional anesthesia for dental treatment in cardiac patients: a comparative study of 2% plain lidocaine and 2% lidocaine with epinephrine (1:100,000). Clinics (Sao Paulo). 2009; 64: 177-82.

35. Faraco FN, Kawakami PY, Mestnik MJ, Ferrari DS, Shibli JA. Effect of Ansethetics containing lidocaine and epinephrine on cardiovascular changes during dental implant surgery. J Oral Implantol 2007; 33: 84-8.

36. Ragnarsson E. Dental fear and anxiety in an adult Icelandic population. Acta Odontol Scand 1998; 56(2): 100-4.

37. Yahyaoğlu Ö, Baygın Ö. Evaluation of dental anxiety and fear in pediatric dentistry J Dent Fac Atatürk Uni 2018; 28(4): 599-609.

38. Venchard, GR, Thomson PJ, Boys R. Improved sedation for oral surgery by combining nitrous oxide and intravenous Midazolam: a randomized, controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surg 2006; 35(6): 522-7.

39. Jackson DL, Johnson BS. Inhalational and enteral conscious sedation for the adult dental patient. Dent Clin North Am 2002; 46(4): 781-802.

40. Osborn TM, Sandler NA. The effects of preoperative anxiety on intravenous sedation. Anesth Prog 2004; 51(2): 46-51.

41. Hermes D, Truebger D, Hakim SG, Sieg P. Tape recorded hypnosis in oral and maxillofacial surgery--basics and first clinical experience. J Craniomaxillofac Surg 2005; 33(2): 123-9.

Bölüm 3

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NA ÇOK YÖNLÜ BAKIŞ

Elif GELENLİ DOLANBAY [1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7553-5435

Ovulasyon bozukluğu, kadınlarda en fazla karşılaşılan infertilite sebebi olarak görülür. İnfertilite problemi olan kadınların %40'ından fazlasında ovulasyon problemi bulunmaktadır. Polikistik over sendromu (PKOS); reprodüktif dönemdeki kadınları etkileyen, etiyolojisinde birçok çevresel ve genetik faktörün etkili olduğu kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize olarak görülen yaygın bir jinekolojik ve endokrinolojik bozukluktur (1). Menstrüyel siklusun karmaşık bir yapısı vardır. Bu karmaşık yapıda ortaya çıkan bir değişiklikle siklus bozulabilir ve sonucunda ovulasyon engellenebilir. Günümüzde etkin tedavi yöntemleri ile bu hastaların gebe kalma şansları oldukça yüksektir. Polikistik over sendromu nedenlerini incelemeden önce doğal ovaryal siklus histoloji ve fizyolojisini incelemek anlamlı olacaktır (2).

Ovaryumların Histolojisi

Ovaryumlar, küçük pelviste "fossa ovarica" denilen çukurların içine yerleşmiş 3-5 cm uzunluk, 2.5-3 cm genişlik ve 0.5-1.5 cm. kalınlıkta oval biçimli organlardır. Yüzeyleri "germinal epitel" denilen değişime uğramış bir mezotel ile örtülüdür. Tek katlı kübikten tek katlı yassıya kadar değişen bu epitelin altında ovaryuma beyazımsı rengini veren fibröz bağ doku kapsülü "tunika albuginea" bulunur. Tunika albuginea'nın altında ovaryumun foliküllerini içeren korteksin bağ dokusu yer alır. Ovaryumun en iç kısmı medulla gevşek bağ dokusu yapısındadır. Ovaryan stromanın periferal zonu korteks ile merkezi zonu medulla birbirinden kesin bir çizgiyle ayrılmaz. Korteks primer oositlerin bulunduğu primordiyal folikülleri ve stromasında iğ şekilli fibroblastları içerir. Bu fibroblastlar, diğer organlardakinden farklı olarak hormonal uyarılara daha duyarlıdır.

Medulla, hilustan ovaryuma giren sinirler, lenf ve kan damarları ile testisteki Leydig hücrelerine benzeyen interstisyal hilus hücrelerini içerir. Ovaryen arter ve uterin arterin dalları mezovaryumda ve broad ligamentte anastomoz yapar. Bu arteryel pleksustan yaklaşık 10 adet kıvrımlı hellisin arter hilumdan girer, daha küçük dalları kortikomedullar bölgede bir pleksus yapar, bunlar kortekse ışınsal olarak dağılan düz kortikal arteriyolleri oluşturur; burada dallanırlar, foliküller etrafında zengin bir kapiller ağını oluşturmak üzere vaskuler arkusları yaparak anastomozlaşırlar. Venöz drenaj arteryel sistemi izler, meduller venler geniş ve kıvrımlıdır. Ovaryumun innervasyonu sempatik liflerle sağlanır.

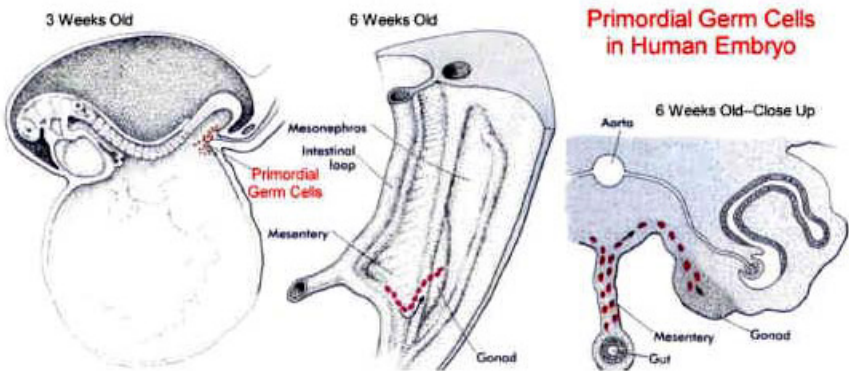
Bu sinir lifleri kan damarlarını ve düz kas hücrelerini innerve eder ve olasılıkla folikülermaturasyon ve ovulasyonda rolu olabilir. Ovaryum; dişi gametin üretimi, östrojen ve progesteron salgılanması, doğumdan sonra çocuğun üreme organlarının büyümesinin düzenlenmesi ve sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişmesinden sorumludur (3, 4, 5, 6).

Embriyoloji

Primordial Germ Hücreleri

Germ hücre hattı, ilk olarak yolk kesesi duvarından farklılaşan, gelişimin 4. Haftası itibariyle belirginleşen hücrelerdir. Bu hücreler aktif olarak ileride erkekte spermatogonia ve dişide oogoniaya farklanacakları ve gonadları oluşturmak üzere embriyonun arka duvarına göç etmektedirler. Bu primordial germ hücreleri (PGH), göç ederek vitellüs (yolk) kesesi

duvarından bağırsak yolu ile genital çıkıntılara giderler (7). Oositlerin öncüleri (progenitor) ekstraembriyonik ektoderme komşu bone morphogenetic proteinler (BMP) 4 ve BMP 8b ile BMP2 sinyali ile gelişmektedir (8). PGH insanda ilk olarak 3-4. gebelik haftalarında vitellüs kesesi arka duvarının endoderminde belirirler (9). 7. Hafta itibariyle gonadın germ hücreleri ile kolonizasyonu tamamlanır (Çelik Ö ve Yıldırım A, 2010). Gonada ulaşan PGH daha hızlı mitozla kısa sürede 6. haftada ~10.000 iken 8. haftada ~600.000,20. haftada ise ~6.000.000'a ulaşır. Bu süreçten sonra mitoz azalarak, 28. haftada sonlanır. 20. haftadan sonra germ hücre sayısı düşmeye başlar (atrezi) ve yenidoğanda ~1-2.000.000, pübertede ~300-400.000 kadarı kalır (Şekil 2.1.3.1). Bu dengedeki bir bozulma, patolojik sonuçlar doğurmaktadır (9).



Şekil 1: *3.haftalık embriyoda vitellüs kesesinin duvarından PGH'nin son barsağın mezenteri boyunca gonadal çıkıntıya göçü görülüyor (16).*

Primordial Germ Hücrelerin Oosite Dönüşümü

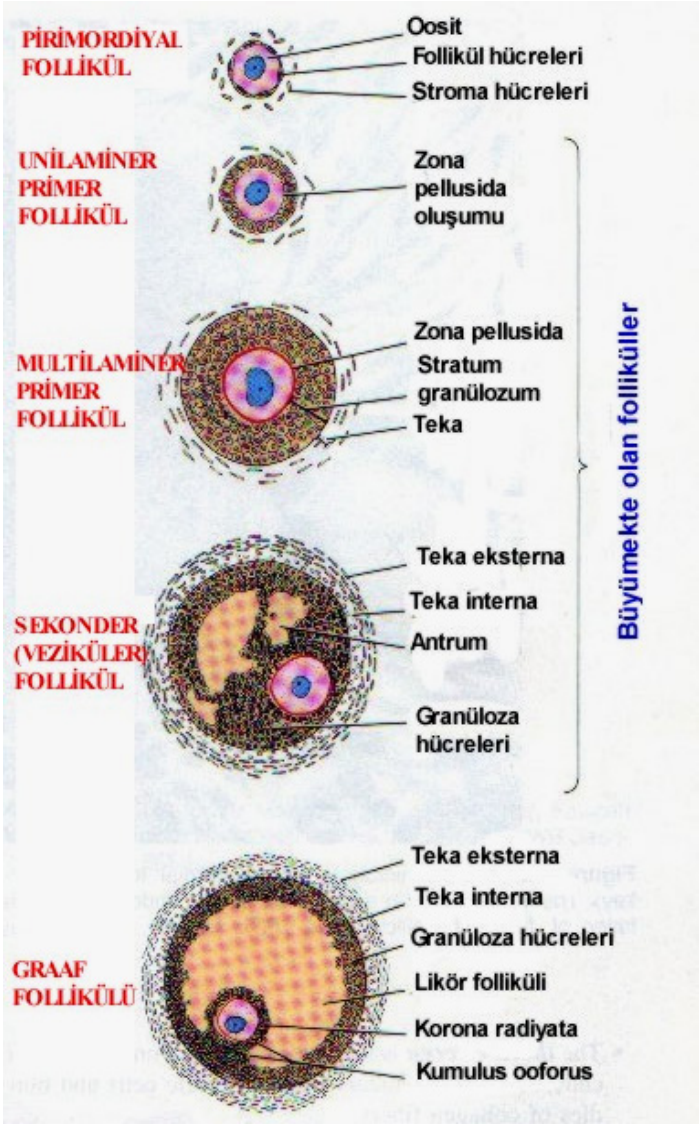
PGH'leri overe ulaşınca oogonia olarak isimlendirilir. Oogonia PGH'e göre daha hızlı mitotik aktivite gösterir. Mayoz bölünm öncesi çok sayıda mitoz bölünme geçirirler. Oogoniumların mitotik aktivitesi anlaşıldığı üzere over rezervinin miktarını da belirler. Mayoz öncesi son mitoz döngüsünde tamamlanmamış hücre bölünmesi ile oogoniumlar birbirlerine sitoplazmik köprülerle bağlanarak sinsistyum oluştururlar.

Mayoza başlama sinyalinin diğer oogonialara da bu yolla aktarıldığı düşünülmektedir. Mayozun hemen öncesinde DNA sentezinin başlaması ile oogonial dönem sona erer ve oosit periyodu başlar. Meydana gelen oositlere primer oositler adı verilir. Mayoza giriş 8 ile 13. haftalarda olmaktadır ve Stra8 geni bu aşamada oldukça önemlidir (10).

Gelişmekte Olan Foliküllerin Histolojik Yapısı

Ovaryum folikülleri korteksin stroması içinde yer alır. Bir folikül, bir veya daha fazla tabakalı granüloza hücresi katmanıyla ile çevrili bir oosit içerir. Foliküler gelişimin birkaç evresi vardır (Şekil2).

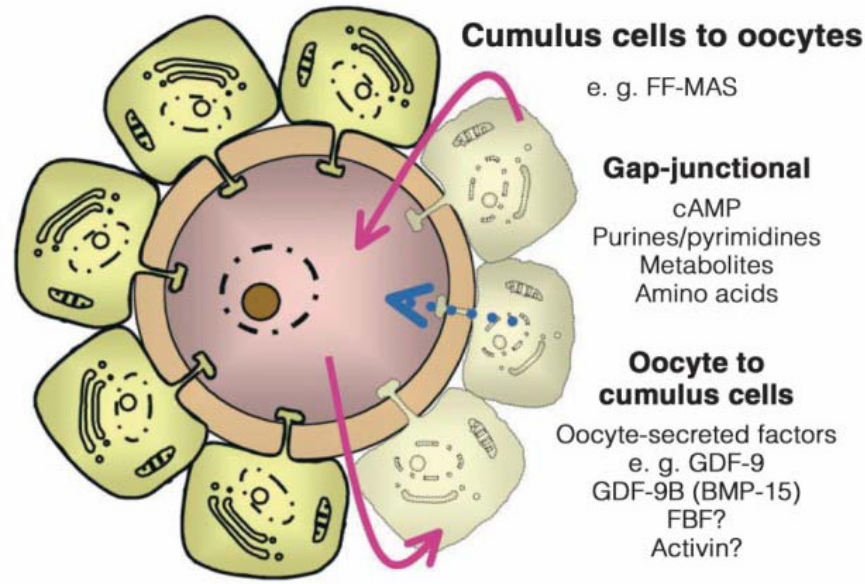
Primordial foliküller: Fetal yaşam sırasında oluşan foliküllerdir. Over rezervinin göstergesi primordial foliküller; tek katlı yassı granüloza hücreleri ile çevrili, diploten (Mayoz I- Profaz) ossitten oluşur. Promordial foliküllerin granuloza hücreleri ile çevrelenmesi oogoniumları atreziden korur. Yenidoğanlarda olduğu gibi 28. haftadan sonra mayoza girmemiş oogoniumlar da artık overde gözlenmemektedir (11). Her bir primordial folikül tek katlı yassı folikül hücreleriyle çevrili bir primer oosit içerir. Primordial folikülde bulunan oosit küre biçimli bir hücredir ve yaklaşık 25 µm çapındadır. Biraz ekzantrik yerleşimli büyük bir nükleusu ve nükleolusu bulunur. Bu hücreler mayoz bölünmenin birinci profaz evresindedir. Kromozomlar çoğunlukla çözülmüş haldedir ve ökromatik boyanırlar. Organeller nükleusa yakın olup kümelenme eğilimi gösterirler; çok sayıda mitokondri, birkaç Golgi kompleksi ve endoplazma retikulumu (ER) sarnıçları bulunur. Yassı folikül hücreleribirbirlerine desmozomlarla bağlanırlar. Folikül hücrelerinin altında bir bazal lamina bulunur ve damardan yoksun folikülleri çevreleyen stromadan ayıran sınırı oluşturur.



Şekil 2: *Ovaryum Folikülleri (6)*

Büyümekte olan foliküller: Foliküllerin gelişmesi, pubertede hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormon (FSH) ile folikül hücrelerinin, primer oositin ve folikülü çevreleyen stromanın büyümesi ile gerçekleşir. Oosit büyümesinin en hızlı olduğu dönem foliküler büyümenin birinci evresindedir ve bu oositin çapı maksimum 125-150 µm civarındadır. nükleus büyümesiyle bu hali "germinal vezikül" adını alır. Mitokondri sayısı artar, ER hipertrofi gösterir ve Golgi kompleksi hücre yüzeyinin hemen altına göç ederler.

Mitoz bölünmeyle folikül hücrelerinin çoğalması sonucunda tek sıralı kübik hücre tabakası oluşturduğu bu foliküle "unilaminer (tek tabakalı) primer folikül" denir. Çok katlı foliküler epiteli ya da granüloza tabakası mitozla çoğalan folikül hücreleri tarafından üretilir, hücreler arası iletişimde gap junctionlar tarafından sağlandığı bu aşamadaki foliküle "multilaminer (çok tabakalı) primer folikül" ya da "preantral folikül" denir. Ositi saran "zona pellusida" en az üç farklı glikoprotein içerir. Zona pellusida sentezine, hem oositlerin hem de folikül hücrelerinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Oosit mikrovillusları, folikül hücrelerinin uzantıları filopodlar ile zona pellusida içine uzanırlar ve gap junctionlar (Şekil 3) ile birbirleriyle iletişim sağlarlar (5, 6,12).



Şekil 3: *Oosit gelişiminde Gap junction'lar kumulus hücreleri ile oosit arasında moleküler mesajların iki yönlü iletişimini sağlar (13).*

Foliküller, granüloza hücrelerinin boyut ve sayıca artmasıyla büyüdükçe korteksin daha derinlerine doğru göç ederler. Folikül hücreleri arasında sıvı toplanmaya başlar; bu boşluklar bir araya gelip daha geniş boşluk (antrum) oluşturur. Devamlı olarak bölünen folikül hücreleri ve kalınlaşan zona pellusida ile görülen bu foliküle "sekonder (antral) folikül"denir. Folikül sıvısı içeriğinde yüksek konsantrasyonda progesteron (P4), glikozaminoglikan (GAG)'ları içeren bazı proteinler, plazma, steroid bağlayıcı proteinler, androjen östrojenler bulunur. Granüloza hücrelerinin antrumu oluşturmak üzere yeniden düzenlenmesi

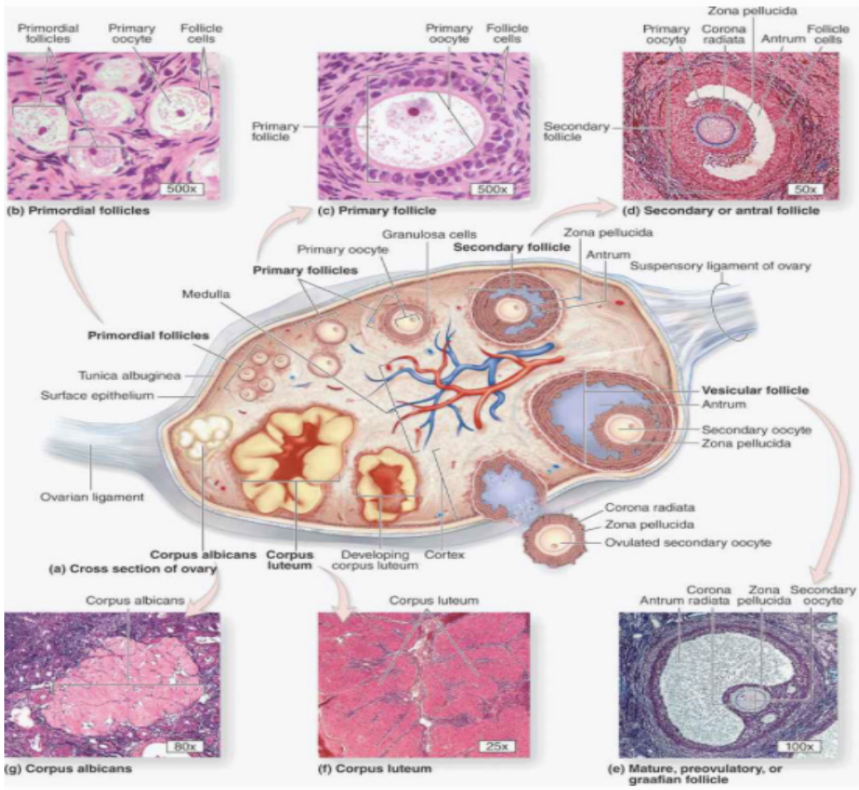
sırasında, bazı hücreler folikül duvarında belirli bir yerde yoğunlaşarak küçük bir tepecik oluşturur; oosit içeren ve antrumun iç kısmına doğru çıkıntı oluşturan bu yapıya "kumulus ooforus"denir. Granüloza hücreleri oositin çevresinde "korona radiyata"yı meydana getirir ve ovulasyonda sekonder oositle birliktedir. Oositte ve granüloza tabakasında bu değişiklikler oluşurken, folikülün hemen yanıbaşındaki fibroblastlar farklılaşırlar ve "teka foliküli" denen hücresel bir kapsül oluşturacak şekilde düzenlenim gösterirler. Daha sonra bu tabaka"teka interna" ve "teka eksterna" olarak farklılaşır. Gelişmekte olan folikül ile bazal laminanın yanında, iyi damarlanan teka internanın hücreleri tamamıyle farklılaştığı zaman steroid üreten hücre görevinde olurlar. Teka interna hücreleri, bir androjen öncülü olan androstenediyonu salgılar. Daha sonra, testesteron aromataz enzimi tarafından östradiyole çevrilir. Östrojen folikülü çevreleyen stromadan kan damarlarıyla kana geçer ve tüm vücuda yayılır. Teka eksterna aslında bağ dokusu olduğundan, teka internanın sekretuvar hücreleri etrafında zengin kapiller ağlar içinden geçen küçük damarlar tarafından oluşturulur.

Olgun Foliküller: Ovaryum yüzeyinden dışarı doğru şişkinlik yapan saydam bir vezikül olarak gözlenebilen olgun ya da graaf folükülü takriben çapı 2,5 cmdir. Sıvı artmaya devam etmesiyle antrum büyür ve oosit, granüloza hücreleri bir sap oluşurur ile bu sapla oosit folikül duvarına bağlanır. Antrum içindeki sıvı toplanmasıyla granüloza tabakası daha ince bir hale gelir. Bu foliküller son derece kalın bir teka katmanına sahiptir. Primordiyal folikülden olgun folikülün oluşumuna kadar geçen süre yaklaşık 90 gün civarındadır (4,6,14).

Ovulasyon

Ovulasyon, olgun folikül duvarının yırtılması ve sekonder oosit'in salıverilmesidir. Oviduktun genişlemiş kısmı sekonder oositi yakalar. Kadında 28 günlük menstrüyel periyodun 14. Günü civarında meydana gelen ovulasyonda her ay, sol ya da sağ ovaryumdan genellikle bir tane sekonder oosit serbest bırakılır, ancak bazen ovulasyon gerçekleşmeyebildiği gibi; bazen de aynı anda iki ya da daha fazlası da atılabilir. Büyüyen folikül tarafından salgılanan dolaşımdaki yüksek östrojen seviyelerine cevap olarak ön hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormondaki (LH) hızlı yükselişle ovulasyon uyarılır. Kanda LH'daki artıştan sonra, ovaryumun kan akışında bir artış görülür ve plazma proteinleri kapiller ve postkapiller venüllerden sızarak ödeme yol açarlar. Lokal olarak, prostaglandinler, histamin, vazopressin ve kollajenaz salıverilir. Granüloza hücreleri daha fazla hyaluronik asit (HA) üretirler ve gevşek bir hal alırlar. Tunika albugineadaki kollajen yıkımı, iskemi ve üstteki bazı hücrelerin ölmesiyle

zayıflar. Foliküler sıvı basıncındaki artış ve olasılıkla düz kas hücrelerinin kasılması ile bu zayıflama folikül dış duvarının yırtılması ve ovulasyona yol açar. Folikül duvarının yırtılmasıyla birinci kutup cismi ve zona pellusidası, korona radyatası, bir miktar folikül sıvısı ile sekonder oosit ovaryumu terk eder ve ovidukta girer. Oviduktun ovaryum yüzeyine bakan ucu huni biçimindedir ve fimbriya adı verilen çok sayıda parmaksı çıkıntılardan oluşur. Kas kasılması ve silyalı hücrelerin hareketiyle sekonder oosit oviduktun infundibulumuna girer. Oosit ovulasyondan sonraki ilk 24 saat içinde döllenmezse dejenerasyona uğrar ve fagosite edilir. Döllenmeden sonra gelişen zigotta hücre bölünmesi başlar ve zigot yaklaşık 5 gün sürecek bir yolculukla uterusa taşınır (12,15,16).



Şekil 4: *Folikül gelişimi ve ovaryumda meydana gelen değişiklikler. (a) Ovaryum kesiti, (b) Primordiyal folikül, (c) Primer folikül, (d) Sekonder folikül, (e) Tersiyer folikül veya Graff folikülü, (f) Korpus luteumdan sonra (g) Korpus albikans (73).*

Polikistik Over Sendromu

Polikistik Over Sendromu Tarihçesi

Polikistik Over (PKO) ve PKOS klinik öneminin ve patofizyolojisinin anlaşılması uzun bir geçmişe sahiptir. İlk olarak 1814'de pürüzsüz kapsüllü,

düz, büyümüş, polikistik over tanımlaması yapılmıştır (17). 1844 yılında Chereau, insan overleri üzerindeki sklerotik değişiklikleri tanımlamıştır (18). İlk olarak Stein ve Leventhal 1935 yılında anovülasyonun bulunduğu karmaşık bulgular olarak tanımlamışlardır (19). Stein ve Leventhal tarafından 4'ünün obez olduğu 7 hasta bildirmiştir. Bu hastalarda amenore, hirsutizm ve büyük polikistik överler görülmüştür. 7 hastanın her iki overinin ½ ila ¾'ünün çıkarıldığı bilateral wedge rezeksiyonlardan sonra hepsinde regüler menstürasyonun tekrar başlamış, bu hastalardan ikisinin gebe kaldığı bildirilmiştir.

Mc Arthur, Ingersoll, Worcester PKOS hasta grubunda idrar LH seviyelerini yüksek olarak bulmuştur ve sonrasındaki dönemde yüksek LH ve testosteron düzeyleri tanımlamada kriter olarak kullanılmıştır (20-22). 1981 yılında Swanson ve diğ.,polikistik overlerin ultrason bulgularını göstermiş (23) ve 1985 yılında ise Adam ve diğ., ultrasonografik tanılama kriterlerini bildirmişlerdir (24).

Polikistik Over Sendromu Tanımı

PKOS; infertilite, Tip 2Diabetes Mellitus, disfonksiyonel kanama, endometriyal kanser, obezite, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi birçok risk faktörü olmasına rağmen kesin bir görüş birliği bulunmaması nedeniyle PKOS tanısı için kullanılan kriterler halen tartışılma konusudur. PKOS tanı kriterleri için yapılmış toplantılarda; National Institute of Health (NIH) 1990, Rotterdam Consensus 2003, Androjen Excess Society (AES) 2006, Androjen Excess Society (AES) ve PKOS society 2009 olmak üzere toplam 4 konsensus sunulmuştur. Bu konsessusların tanı kriterleri Tablo.1'de belirtilmiştir

Tablo 1. *Polikistik Over Sendromunun tanı kriterleri*

NIH 1990	ROTTERDAM 2003	AES 2006	AES +PCOS society 2009
İki kriteri de içerir.	≥2		
Kronik anovulasyon	Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)	Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal)
Hiperendrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Hiperendrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Over disfonksiyonu; oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler	Over disfonksiyonu ve/veya polikistik morfoloji
	Polikistik overler		
	Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması		*Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması*

1990 yılındaki Ulusal Sağlık Enstitülerinde belirlenen PKOS tanısı için gerekli kriterler şunlardan oluşmaktadır:

1) kronik anovulasyon,

2) hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal belirtileri.

Kullanılan bu iki kriter analitik çalışmaların sonuçları yerine, katılımcıların uzman görüşüne dayanır (25) ve PKOS tanısı konulması için Cushing sendromu,konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, androjen oluşturan tümörler ve ilaca bağlı androjen artışı dahil diğer endokrinopatileri dışlanması önem arz eder.

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme

Sağlığı Kurumu (ASRM) tarafından desteklenen ve 2003 yılında Rotterdam'da yenilenen kriterler ile PKOS tanısı konulması için şu belirtiler olmalıdır:

1. oligoanovulasyon,

2. klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm,

3.ultrason ile görüntülenen polikistik overler ve daha önceki tanıların dışlanması gerekir (26).

Rotterdam kriterlerine göre kadınlarda, polikistik ovaryumlar, ultrasonda 2-9 mm çapında, ovaryum başına 12'den fazla folikül varlığı ile tanımlanır (27). 1990'da yayınlanan kriterlere polikistik overlerin morfolojik görünümünün eklenmesi, daha önce tanısında bulunmayan iki ek fenotipi tanımlar:

1) hiperandrojenizmi olmayan fakat polikistik overleri olanlar,

2) ovulatuvar işlev bozukluğu olan, hiperandrojenizmi ve polikistik overleri bulunan ovulatuar kadınlar.

Rotterdam tanı kriterlerine dayanılarak tanımlanan PKOS içindeki bu alt kategoriler, ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterlerine dayanılarak tanımlanan PKOS vakalarıyla kıyaslandığında, farklı hormonal ve metabolik özellikler gösterir. PKOS'u farklı fenotiplere göre kategorize etmenin önemi, NIH kriterlerine göre belirlenen PKOS'lu kadınların sırasıyla menstrüyel disfonksiyon, anovulatuvar infertilite, tip 2 diabet ve metabolik sendrom dahil olmak üzere üreme ve metabolik anormallikler geliştirme riski altında olmasıdır. Bu tanıma uygun olarak hastada PKO görüntüsü olabildiği görülmesine rağmen bu diagnostik bir kıstas değildir. NIH tanımlamasında o yıllarda USG' nin yaygın kullanılmamasına bağlı olarak USG'nin yeri yoktur. Buna karşılık, Rotterdam ve AEPCOS kriterlerine göre tanı alan ovulatuvar PKOS

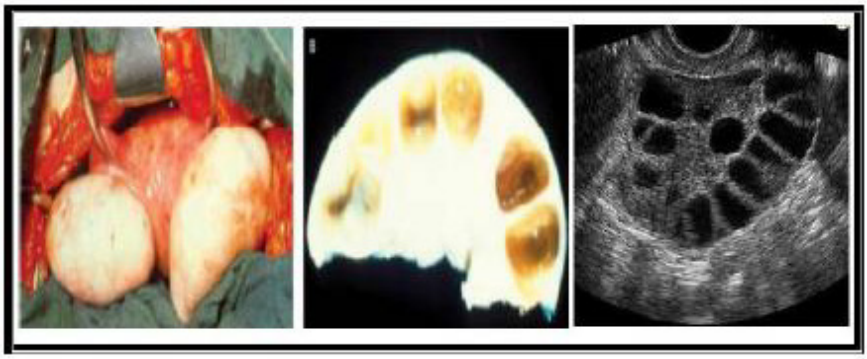
hastaları, NIH tanılı PKOS'lu kadınlara göre daha düşük derecelerde hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm ile daha düşük vücut kitle indeksine sahiptir (28-31)

En yeni tanı kriterleri AE-PKOS topluluğu tarafından 2009'da derlenmiştir (32). Menstrüyel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik bulguları ve polikistik over morfolojisi gibi PKOS'un önemli kabul gören özellikleri yeniden incelenmiştir. Her özellik, mevcut literatürün kapsamlı bir incelemesine dayanılarak, tanımlayıcı bir kriter olarak dahil edilmeye uygunluğu açısından incelenmiştir. PKOS tanısı için;

1) hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi de dahil olmak üzere hiperandrojenizm,

2) oligo-anovulasyon ve/veya polikistik görünen overler de dahil olmak üzere ovaryan disfonksiyon,

3) androjen fazlalığı veya ilişkili hastalıkların dışlanması kriterleri belirlenmiştir (32).



Şekil 5: *Polikistik over görünümü (97).*

AE-PKOS kriterleri aynı zamanda hiperandrojenizm ile ilişkili hastalıkların dışlanması gerektiğini kabul etmekle birlikte, klinisyenin hangi testlerin verileceğine karar verirken bu farklı tanıların yaygınlığını dikkate almasına izin verir. PKOS belirleyici tanısı oluşturulurken; androjen fazlalığı ve anovulasyon ile birlikte görülen klinik vakalar hipotiroidi, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu göz önünde bulundurulur. PKOS'u tanımlamak için AES konsensüs kriterleri ise NIH versiyonundan daha kapsayıcıdır ancak Rotterdam kriterlerinden daha az kapsayacıdır (32).

PKOS'un ayırıcı tanısı, çok fazla hastalık fenotipi taklit ettiği için oldukça fazladır. Ayırıcı tanıları anlamak ve tanıları koymadan önce

bunların dışlanmasını sağlamak önemlidir. PKOS'un uygun tanısına yardımcı olmak için ayrıntılı bir öykü ve fiziksel muayene yapılması şarttır.

PKOS'un klinik ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken diğer hastalıklar.

1. Hipotiroidi
2. Hiperprolaktinemi
3. Konjenital Adrenal Hiperplazi
4. Androjen salgılayan tümörler
5. Cushing sendromu
6. Diğer nedenler

Androjen salgılayan tümörlerde Dehidroepiandrostenodion sülfat ve DHEA seviyeleri çok yüksektir. Periferik kanda 17-hidroksi progesteron (17-OHP) düzeylerinin yüksekliğinin gösterilmesi ile Konjenital adrenal hiperplazi ile ayırt edici tanı yapılabilir. Hiperprolaktinemi ile GnRH pulsasyonları değişir gonadotropin salgısı böylelikle etkilenir. Östrojenin LH üzerine olan "pozitif feedback" etkisi durdurulmasıyla adrenal kaynaklı androjenlerin salgısı uyarılmış olur. PKOS ile ayırt edici kriter olarak prolaktin (PRL) seviyeleri de önem arz eder.. PKOS'da %3-12 oranında orta düzeyde PRL yüksekliği görülür. Cushing sendromu, devamlı olarak kortizol sekresyonunda artış olması dolayısıyla; tanı için bazal şartlarda en yararlı ölçümler, gece plazma kortizol seviyeleri (<15 µg/dL) ve 24 saatlik idrarda kortizol miktarıdır (10-90 µg/24 saat) (33).

Polikistik Over Sendromu'nda Prevelans

Reprodüktif çağda görülen en sık endokrinopatidir (34). PKOS'un görülme yapılan çalışmanın popülasyonu ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriteri olarak belirlenip belirlenmemesine göre farklılık gösterebilir. En son yapılan toplum tabanlı çalışmalardan birinde PKOS prevelansı %8,7 ±2 ile daha önceki verilerden daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Rotterdam ve AES kriterlerine göre prevelanslar çalışılmış ve sırasıyla %11,9 ±2,4 ve %10,2 ±2,2 olarak belirlenmiştir. Bu veriler ile değerlendirildiğinde NIH kriterlerine göre PKOS prevelansı % 6,5- % 8,7 arasında değişmektedir (35).

Yaşa göre de PKOS prevalansı değişmekte olup genç kadınlarda, 35 yaş üstü olanlara daha yüksek oranda görülebilir (36). Obez kadınlarda bu oran %28'lere yükselmektedir (37).

Türkiye'de 400 kadın üzerinde yapılan çalışmada NIH kriterlerine göre %6,1, Rotterdam kriterlerine göre %19.9 ve AES kriterlerine göre %15.3

oranında PKOS görülme sıklığına rastlanılır (38). Rotterdam Konsensüs Konferansı ve AE-PKOS Derneği tarafından ultrasonografi ile ovaryum morfolojisini içerecek daha sonra genişletilmiş kriterlerin getirilmesi, bu hastalığın yaygınlığını arttırır. Rotterdam kriterlerine benzer şekilde, AE-PKOS Derneği tarafından oluşturulan PKOS için tanısal kriterler, Türk kadınlarında da %15,3 oranında artmış prevalans gösterir (38).

Polikistik Over Sendromu'nda Patofizyoloji

PKOS, patofizyolojisi çok sayıda klinik ve deneysel çalışma sonuçlarına rağmen kesinlik kazandırılabilmiş değildir. Hastalığın multiple genetik değişkenler ve çevresel faktörlerin etkileşimleri sonucunda meydana gelen bir sendrom olduğu düşünülmektedir. Gonadotropin sekresyon ve aktivitesi, genetik faktörler, obezite, insülin salınımı ve etki bozukları, steroidogenez defekti, çevresel faktörlerin bir araya gelerek oluşturdukları multifaktöriyel bir tablo olarak düşünülebilmektedir.

Genel olarak bakıldığında PKOS birkaç sistemin bozuk çalışmasına bağlı olarak sinerjistik etki göstererek ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalık olarak düşünülebilmektedir. Bu sistemler şu şekilde özetlenebilir;

1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

2- Abartılı adrenarş

3- İntraoveryan faktörler

4- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

5- Obezite

6- Genetik faktörler

7- Enzimatik defektler

Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

Düzenli ovulatuvar bir siklus; hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki hormonal regülasyona bağlıdır. Normal bir siklusta hipotalamustan pulsatil salınan GnRH, ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımını sağlamaktadır. FSH'ın başlangıçtaki monotropik predominansı foliküler gelişim için gereklidir (39). FSH uyarımı sonrasında foliküler gelişim uyarılmakta, granüloza hücrelerinde hem LH reseptörlerini hem de aromataz enzim sistemleri indüklenmektedir. Sonrasında plazma LH salgılanması, orta ve geç foliküler faz sırasında, GnRH salınımının 90-100 dk.'da birden 60 dakikada bire çıkmasıyla artar. Ovulatuvar LH piki ise GnRH salınım frekansı ve amplitüdündeki artış ve artan serum E2 kombinasyonuna bağlı olarak gelişen pozitif feedback cevabı ile olmaktaktadır. Ovulasyon sonrasında KL oluşması ile plazma progesteron seviyelerinde artış gerçekleşmektedir. KL yok olması ile plazma progesteron, E2 ve inhibin

B seviyelerinde azalma, progesteronda azalma ve GnRH sekresyon sıklığında artış söz konusudur (40).

Normal kadınlardaki seviyeler ile karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyonun mevcut olduğu PKOS hastalarında artmış LH, ortalama LH konsantrasyonları fakat daha azalmış veya normal alt sınırında FSH seviyeleri mevcuttur. LH seviyelerinde izlenilen bu artış kısmen, hipofizin GnRH uyarısına hassasiyetindeki artışa bağlıyken; LH sekresyonundaki amplitüd ve frekanslarındaki artış, bu hassasiyetin atrmasıyla oluşmaktadır (41,42).

Sürekli anovulasyon durumu bulunan hastalarda hem androjenlerin hem de östrojenin günlük ortalama sentez seviyeleri yükselmiştir ve bu durum LH uyarımına bağımlı olarak oluşur (43,44). Dolaşımda testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ve östron seviyeleri artmaktadır (45). Overlerde yüksek düzeyde östrojen sekresyonu görülür ve östradiol düzeyleri erken foliküler fazdaki seviyelerle eşdeğer bulunmaktadır (41). Dolaşımdaki östron düzeylerinin biraz artması, artmış miktardaki androstenedionun östrona dönüşmesinden kaynaklanır. Yüksek LH ve düşük FSH düzeyleri şeklinde seyreden gonadotropin tablosu GnRH sekresyonunun frekansının artmasıyla mümkündür (46,47).

Abartılı Adrenarş

Adrenarş; adrenal androjen maruziyeti ile pubik ve aksiler bölgelerde kıllanmanın oluştuğu bir dönemdir. Abartılı adrenarş teorisine göre; PKOS'a aday adolesanlarda adrenarş abartılı gelişir. Ancak PKOS ile fizyolojik insülin direnci birlikte olursa abartılı adrenarş gelişebilmektedir. PKOS'lu olgularda tüm androjenik hormonlar ve bunların prekürsörleri artmış izlenilmektedir.

PKOS olgularında semptomların başlangıcının peripubertal gerçekleşmesi ve deksametazon baskılanması sonrasında adrenokortikotrop hormon (ACTH) indüklenmesiyle adrenal androjen salınımında abartılı yükselil olması, adrenal bezin önceden ve fazla aktivasyonuna neden olur. Bu durum spesifik olarak hem 17-alfa hidroksilaz, hem de 17,20 liyaz aktivitesinden sorumlu olan P450c17 enziminin disregülasyonunun bir sonucu olarak gelişmektedir (48). Bu enzimin anormal hiperaktivitesi overler ve sürrenallerde steroid sentezindeki değişikliğin nedeni olarak görülmüştür. Hemen hemen tamamına yakını sürrenallerden sentez edilen DHEA-S kan düzeylerinde artış PKOS'a sürrenallerin katkısının göstergesidir. 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz enzimlerinin aktivitelerindeki artışa bağlı olarak androjenlerde de yükselmeye sebep olur. Çevre dokularda androjenler östrona dönüşerek, kan total östrojen düzeyini arttırırlar. Kronik östrojen yükselmesine bağlı olarak hipofizin GnRH'a

hassasiyetini arttırarak, LH'nin pulsatil sekresyonunu arttırır. FSH sekresyonu negatif feed-back ile azaltılır (49).

İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

Obez yada zayıf PKOS hastalarında çok rastlanan bulguların başında kompensatuar hiperinsülinemi ve insülün salınımı gelmektedir. PKOS vakalarında insülün direnci ile ilgili yapılan araştırmalarda hangi insülün direnci ölçüm yönteminin kullanıldığı ve çalışılan popülasyonun taşıdığı nitelikler oldukça büyük önem taşır (50). İnsülin direnci, verilen belli miktarda insüline karşı alınılan normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır. İnsülin tarafından uyarılmış glukoz alınımının azalması oldukça sık görülen bir durumdur.

Obez olmayan PKOS' lu kadınların % 30' unda, obez PKOS'lu kadınlarınsa % 75' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci tanısı konmaktadır (51). İnsülin direnci görülmesine sebep olan farklı mekanizmalar vardır. Bunlar; çevrsel dokunun direnci, karaciğerde klirensin azalması, pankreasda duyarlılık artışı gibi örneklenebilmektedir.

İnsülin direnci mevcut olan hastalarda klinik bulgular hedef dokudaki insülin direncinin pankreas ile kompansasyonuna göre değişmektedir. Başlangıçta kompansasyon etkin olup tek metabolik anormallik hiperinsülinemidir. Polikistik overli kadınlarda beta hücrelerindeki disfonksiyon glukoz intoleransı gekişmeden de belirlenebilmektedir (52).

Hiperinsülinemi gelişmesi için muhtemel mekanizmalar arasında insülin reseptörü içinde fonksiyonel problemler veya insülin reseptöre bağlandıktan sonra fonksiyon bozukluğuna yol açan inhibitörler göz önünde bulundurulmalıdır. Periferde hedef dokularda insülin direncinin nedenlerini 3 kategoride ele alınabilmektedir;

1-İnsülin reseptörlerinin sayısında azalma,

2-İnsülinin reseptöre bağlanmasında azalma

3-Reseptörle bağlandıktan sonrasında gelişen yetmezlikler.

Polikistik overli kadınlarda periferik insülin direncinin reseptör kinaz aktivasyonunun sonrasında gelişen bir defekte bağlı olduğunu ve sonuçta insülin reseptöründe spesifik olarak tirozin otofosforilasyonunda azalma olduğunu gösteren denetsel kanıtlar mevcuttur. Bu hastalarda aşırı serin fosforilasyonunun sinyal transdüksiyonunu değiştiren bir postreseptör defekt olduğu bildirilmiştir (53,54). İnsülin reseptörünün beta zincirinin aynı zamanda sürrenal ve overdeki P450c17 serin fosforilasyonunu sağlaması nedeniyle, hem hiperinsülinemi hem de hiperandrojenizmin birlikte oluşu açıklanabilmektedir. Serin fosforilasyonu ile birlikte 17,20-liyazı aktive eder ve ve androjen sentezini arttırmaktadır.

Burghen ve diğ., ilk kez 1980 yılında obez PKOS'li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi arasında ilişkiyi keşfetmiştir ve ileriki çalışmalarda zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci bildirilmiştir (55). Hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -1 sentezinde farklılığa yol açarak anormal lokal steroidogeneze de neden olur. Hiperinsülinizmin bir yandan LH'ı yükseltip bir yandan da overin stromal hücrelerin kanda serbest androjen düzeylerini yükseltmesi, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesinde düşüşe sebep olmaktadır (56). Hiperinsülinemi, androjen artışına neden olarak hiperandrojenizme neden olur bu da foliküler büyümeyi bozar, sonuçta apopitozisin oluşması engellenmiş olur (57).

İnsülin, androjenlerin teka hücre sekresyonunu uyarır ve hepatik seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) salgılanmasını inhibisyona uğratarak serbest androjenlerde artışa neden olur (58). Foliküler androjenlerdeki artış folliküler gelişimi bozar ve progesteronun GnRH puls frekansı üzerindeki normal inhibisyonunu azaltır ve PKOS fenotipinin gelişimini destekler (59). Sürekli olarak artmış androjen seviyeleri, E2'nin negatif feedback duyarlılığını bozabilir ve bu da artmış LH pulsatilitesine katkıda bulunabilir. Ek olarak, PKOS'lu kadınların overlerinde FSH'nin foliküler düzeydeki etkilerine karşı, muhtemel lokal AMH üretimine bağlı olarak, direnç olduğuna yönelik kanıt vardır (60). Ayrıca, artmış LH salınım frekansları ve artmış gündüz LH pulse sekresyonu, hiperandrojenizmi olan kızlarda ergenlik döneminde erken gözlemlenir, bu da GnRH'nin pulsatil salınımındaki anormalliklerin, en azından bazı hastalarda PKOS gelişiminin altında olabileceğini düşündürmektedir (59). Semptomların çoğu vakada peripubertal dönemde başlaması, bu süreçte büyümeye başlayan primer nöroendokrin akstaki defekt ile ilişkisi olabilir. Reprodüktif endokrin sistemi etkileyen GnRH'dan daha üst seviyelerde biyokimyasal etkileşimler mümkündür.

Obezite

PKOS'lu hastalarda obezitenin görülme oranı farklılık göstermekle beraber %30-50 arasında değişkenlik göstermektedir (61). Çoğu hastada menstruel bozukluklar başlamadan önce belirgin bir kilo artışı öyküsü mevcuttur. PKOS'lu olgularda sıklıkla karşılaşılan obezite tipi android obezitedir.

Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ birikimiyle oluşur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha hassas, insüline karşı daha az hassas olmasından dolayı metabolik olarak daha aktiftir. Bu tür yağlanma ile hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapımında hızlanma görülür. Androjenlerin artışıyla birlikte; SHBG seviyesi azalır serbest testosteron ve östradiol seviyelerinde artışa sebep olur (62-64).

Android obezite ve jinekoid obezite ayrımı için bel kalça oranı (BKO) kullanılmaktadır. BKO 0.85 üzerindeyse android obezite lehine, 0.85 altındaki değerler ise jinekoid obezite lehine değerlendirilmektedir (65). Vücutta android tipte obezite varlığında, hipertansiyon ve LDL-kolesterol gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler hastalıklardan sakınmak için en etkin HDL-kolesterol komponenti olan HDL2 düzeyi ile en iyi uyum sağlayan değişkenin BKO olduğu belirlenmiştir. Ergenlik çağında obezitenin negatif etkisi bu süreçteki yağ depolanmasının daha yoğun olarak merkezi kısımlarda olması ile açıklığa kavuşturulabilir (66,67).

Obezitenin varlığı, insülin direncini, hiperinsülinemi düzeyini, ovulatuar ve menstrüyel bozukluğun şiddetini ve PKOS'ta gebelik sonucunu kötüleştirir ve metabolik sendrom, glukoz intoleransı, kardiyovasküler risk etkenleri ve uyku apnesi prevalansı ile ilişkilidir (68). PKOS riskinin obezite ile artmasına ve obezite varlığında PKOS'un metabolik özelliklerinin daha da kötüleşmesine rağmen, obezitenin kendisinin neden olup olmadığı henüz net değildir.

Genetik faktörler

Sendromun hem metabolik hem de reprodüktif gelişiminde genetik faktörlerin rolü büyüktür. Hasta bireylerin kız kardeşleri ile annelerinde menstrüyel disfonksiyon ve hiperandrojenizmin arttığı görülmekle birlikte erkek kardeş ve baba da ise androjen seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir.

Bunun yanı sıra tüm birinci derece yakınlarda, beden kitle indeksi (BKİ) ve yaşı benzer olan sağlıklı kontrol grubuna göre değişik derecelerde glukoz homeostaz ve insülün direnci bozukluklarının görülme riskinin arttığı gözlemlenmiştir (69).

PKOS'ta genetik aktarıma dair veriler gittikçe artmaktadır. KVH, Tip 2 DM ve Metabolik Sendrom (MS) gibi birçok genetik varyantın ve çevresel faktörlerin gelişiminde rol aldığı karmaşık bir genetik özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci, santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve tip 2 Diyabetes Mellitüs (DM) ile de ilişkili bulunan bir sendromdur (70). Bir çok çalışma otozomal dominant bir geçişin varlığını işaret eder (71). Vakaların belli ailelerde yoğunlaşması, hastalığın genetik kökeninin olduğuna delil oluşturur. Gen bağlantı çözümlemeleri kromozom 19p13.3 bölgesinde insülin reseptör geni yakınında bir kısma dikkat çeker. Oradaki olası PKOS geni henüz tanımlanmamışsa da steroidogenez ve insülinde etkin genlerin ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti mekanizmalarında vazife aldığı düşünülmektedir. PKOS bulunan ailelerde insülin direnci durumuyla oldukça yoğun karşılaşılmakta ve bu olay erkekleri de etkilemektedir.

Bilimsel verilerde, PKOS'lu kadınların ailelerinde β-hücresinin az çalışmasının genetik aktarımlı olduğu gösterilmiştir. PKOS ile ilgili olduğu öngörülen genler sitokrom P450c-17α enzimini kodlayan CYP17A (sitokrom P450, aile 17, alt aile A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan CYP11A (sitokrom P450, aile 11, alt aile A) geni ve insülin genidir. Ayrıca yapılan mikrodizim çalışmalarında PKOS'lu teka hücreleri ile normal teka hücreleri kıyaslanmış aldehit dehidrogenaz 6, retinol dehidrogenaz 2 ve transkripsiyon faktörü GATA6 (GATA bağlayıcı protein 6) genlerinin ekspresyonlarının anlamlı olarak yükseldiği bildirilmiştir (72).

Polikistik Over Sendromu'nda Klinik Bulgular ve Laboratuvar

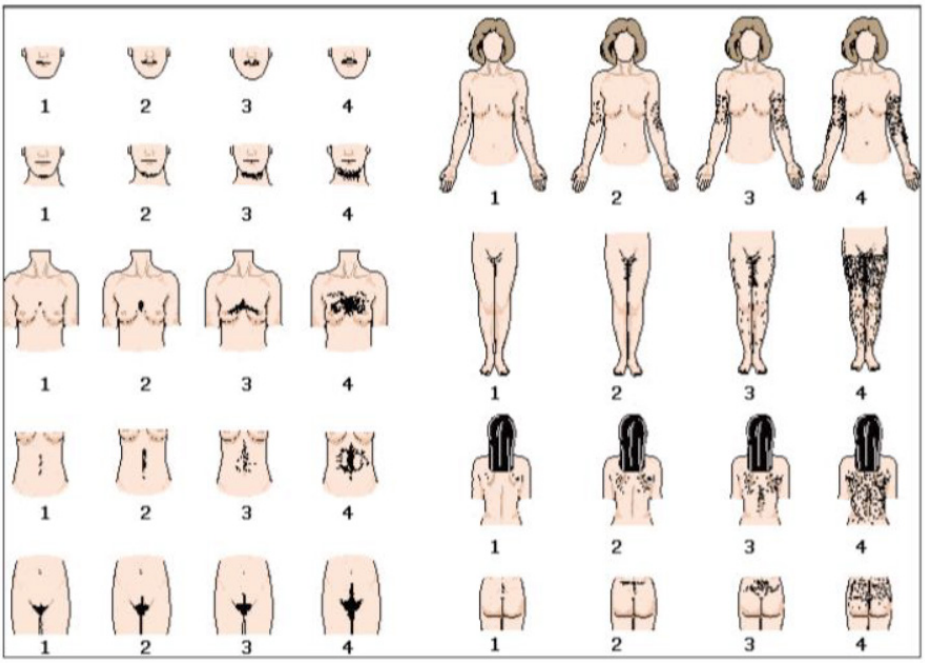
Tablo 2. *PKOS Belirti ve Bulgularının Sıklığı (74)*

PKOS BELİRTİ VE BULGULARI	SIKLIĞI
Hirsutizm	%60-90
Oligo-anovulasyon	%50-90
İnfertilite	%55-75
Obezite	%40-60
Akne	25%
Anormal Uterus Kanaması	30%
Normal Menstrüyel Düzen	22%

PKOS'lu hastalarda en çok anovulasyon görülürken; vakaların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz, şiddetli kanamalı durumlar karşımıza çıkar (43,75,76). En sık bulgu olarak oligomenore görülmekle birlikte anovulatuvar olmasına rağmen düzenli menstrüasyon da oluşabilmektedir. Bu olgularda menarş yaşı gecikmez ancak ilk adetler genellikle düzensiz seyreder. Tipik PKOS hastalarında anovulasyon ile birlikte düzensiz menstruasyon veya progesteronel teste yanıt veren bir amenore mevcuttur. İlerleyen zamanla, bazı streslere maruziyet veya kilo alma gibi nedenlerden dolayı amenore oluşabilir (77).

PKOS hastalarının yaklaşık %70'inde kozmetik açıdan rahatsız edici hirsutizm tablosu mevcuttur. Hirsutizm gelişmesi kandaki androjen düzeyinin yanı sıra kıl foliküllerinin androjenlere karşı genetik duyarlılığına da bağlıdır. Bu nedenle anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda hirsutizm görülmeyebilmektedir. Obezite ile hirsutizm bulgularına daha sık rastlanılmaktadır. Hiperandrojenizm nedeniyle akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi görülür (79). Androjenik alopasi oligoovulatuvar kadınlarda androjen fazlalığının zayıf bir bulgusudur. Cela ve ark. yaptığı bir çalışmada primer alopesi bulunan vakaların çoğunda

polikistik overler tanımlanmıştır (80). Gerçek virilizasyon PKOS'da çok az görülmekle birlikte; virilizasyon durumunda ovaryan yada adrenal tümörler, konjenital adrenal hiperplazi, eksojen androjen alımı veya hipertekozis akla gelmelidir (62,64). Hirsutizmi değerlendirilmesinde klinik olarak Modifiye Ferriman-Gallawey Skorlaması kullanılır. Bu yöntemle çene, üst dudak, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olarak 9 alandaki kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanır ve toplam >6 ise hirsutizm olarak tanımlanır yaş ilerledikçe azalan antral folikül sayısına ve buna bağlı olarak da androjen üretiminde azalma ile düzenli sikluslara sahip olabilmektedirler (78).



Şekil 5: *Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi*

Akne, PKOS'lu vakaların yaklaşık üçte birinde olmak üzere çoğunlukla genç kadınlarda görülür (81). Artmış androjen üretimi ile pilosebaseöz ünitenin aşırı stimülasyonuna sekonder olarak ciltte artmış yağlanma görülebilir.Yağ üretiminin artması sonucunda bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlanması ile akne oluşumu izlenir.

Akantozis nigrikans (AN); hiperpigmente verrüköz cilt lezyonları olup en sık meme altı, boyun arkası, aksiilla ve vulvada görülebilmektedir. Akantozis nigrikans insülin direncinin bir işaretidir. Hipertekozis ve papillomatozis AN'ın histolojik karakteristik özellikleridir. Genellikle periferal insülin direnci ve hiperinsülinemiye işaret eder.

Alopesi de androjen ilişkilidir ve bununla birlikte demir eksikliği, yaşlanma vs. gibi sebeplerle de kadınlarda alopesi gözlenebilir (82). Akne ve alopesi, PKOS'lu kadınlarda daha yoğun görülmeleriyle birlikte; özellikle tek başlarına olduklarında hiperandrojenizm için güvenilir bulgular olarak görülmezler.

PKOS'ta kronik karşılanmamış östrojen maruziyeti, endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom risk artışına neden olabilir, ancak bu konuda epidemiyolojik kanıt sınırlıdır (83, 84). Ovulasyondaki azalma, yetersiz progesteron sekresyonuna yol açar. Bu nedenle, endometriyum sürekli östrojenin mitojenik uyarımına maruz kalabilir (kronik östrojen uyarımı, diferansiyasyon için progesteron yokluğu), aralıklı kırılma kanaması ve anormal uterin kanama olabilir. PKOS'lu kadınlar, kronik hiperinsülinemi, artmış serum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) konsantrasyonları, hiperandrojenemi ve obezite dahil olmak üzere endometrial kanser için başka risk faktörlerine de sahiptirler.

Polikistik Over Sendromu'nda Folikülogenez

Polikistik overin belirgin morfolojik özelliklerini etkileyen süreç henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Folikül gelişiminin midantral aşamasında, granüloza hücre katmanı kademeli olarak dejeneratif hale gelir ve tüm yapı ince duvarlı bir kist görünümüne sahip olur. Bununla birlikte, folikül gelişimi midantral evrede arreste kalırsa, bu atrezinin hemen başladığını göstermez. PKOS'lu kadınların uyarılmamış overlerinden elde edilen granüloza hücreleri, normal kadınların overlerinden elde edilen granüloza hücrelerinin canlılıkları ile karşılaştırıldığında, daha fazla hücre sağ kalımı olduğu gösterilmiştir (85,86). PKOS'taki foliküllerin çoğunun apoptotik olmadığı ve geniş fonksiyonel kapasiteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bulgular PKOS granüloza hücrelerinin, apoptotik çekirdek ve proteinlerin azaldığını ve normal hücrelere kıyasla artmış antiapoptotik proteaz gen ekspresyonunu gösterir (86,87).

Midantral arreste kalmanın ardından, kistik foliküllerin klasik görünümüne yol açan antrumun genişlemesine neden olan artan bir foliküler sıvı birikimi olduğu görünmektedir. Folikül büyüdükçe, granüloza hücre katmanı kademeli olarak dejeneratif ve ince hale gelir. Granüloza hücrelerinin aksine, folikülü çevreleyen teka hücre tabakası normal foliküllerinkine kıyasla büyük ölçüde hiperplastik hale gelir, kalınlaşır ve artan androjen üretiminden sorumludur. PKOS'ta teka hücrelerin olağandışı çoğalmasından sorumlu mekanizma bilinmemektedir (86). PKOS'da ekstraovaryan veya intraovaryan faktörlerin gebelik, çocukluk veya erken erişkinlik döneminde değişen foliküler gelişime katkıda bulunup bulunmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. PKOS için genetik bir yatkınlık varlığında, uterus içinde, gebelik sırasında embriyo gelişimini etkileyebilir.

Alternatif olarak, polikistik over morfolojisi genç kadınların genel popülasyonunda nispeten yaygındır. Bununla birlikte, normal postpubertal ve genç ergenlerde ovaryum ve folikül gelişiminin düzenlenmesi hakkında çok az şey bilinmektedir. Ergenlik döneminde, over büyümesinin aktivasyonunun gonadotropin seviyelerinin yükselmesiyle artması, folikül gelişiminin ilerlemesine neden olabilir. Bu sürecin başlatılması daha sonra erken preantral folikül büyümesini düzenleyen intraovaryanfaktörleri aktive edebilir (87).

Polikistik Over Sendromu'nun Etiyopatogenezi ve İnfertilite

PKOS'lu kadınların over kalitesini ve fonksiyonunu etkileyen ilişkili endokrin ve jinekolojik anormallikler doğurganlığı azaltabilir (88). İnfertilitenin PKOS'lu kadınlar arasında sağlıklı kontrollere kıyasla 10 kat daha yaygın olduğunu gösterilmiştir (88). Anovulatuvar infertilitenin başlıca nedeni PKOS'tur (89,90). Bir başka çalışmada da PKOS ile ilişkili kalıcı anovulasyon periyotları, infertilite ile pozitif yönde ilişkili olduğu ifade edilmiştir (91). PKOS'lu kadınların yaklaşık %75-85'i ovülatuvar fonksiyon bozukluğuna sahiptir ve ovulasyon bu bireylerde nadiren meydana gelir (92). Düzenli menstrüyel siklusları olan PKOS'lu kadınlar da anovulatuvar olabilir. Yapılan bir çalışmada, hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyonu olan 316 PKOS'lu kadının %16'sının normal görünen menstrüyel sikluslara (27-34 günlük aralıklarla) sahip olduğu bildirilmiştir (93).

PKOS, gebelikte komplikasyon riskini artırmaktadır. PKOS'lu kadınlarda spontan abortus oranı, genel popülasyona göre %20 ila 40 daha yüksektir (94). PKOS'lu 4982 kadını içeren 27 çalışmalı bir meta-analizde, genel obstetrik patoloji ile karşılaştırıldığında GDM, gestasyonel HT, preeklampsi ve erken doğum gelişme oranları sırasıyla 3.4, 3.4, 2.2, 1.9 kat fazla olarak saptanmıştır (95). Ayrıca, PKOS'lu anne bebeklerinin yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) alınma riski daha yüksek tespit edilmiştir. PKOS yokluğunda obezite de bu komplikasyonlar için bir risk faktörüdür. BKİ bağımsız olarak PKOS'da GDM riski artmıştır (96).

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Endometriyal Reseptivite

İnsan endometriyumu fertilite belirleyici bir faktör olarak düşünülebilir (97). Endometriyum, biyokimyasal faktörlerin çoğunun üretildiği ve damarsal yapı olarak değişen derecelerde kanlanan karmaşık bir dokudur (98). Seks steroidlerinin yüksek konsantrasyona ulaşması endometriyal reseptivitenin azalmasına neden olabilir. Bu durum implantasyon oranını düşür ve infertiliteye sebep olur (99).

Polikistik Over Sendromu'nda Laboratuvar

Hepsi olmasa da çoğu PKOS'lu kadın anormal gonadotropin salgı dinamiğine sahiptir. Normal bir siklusdaki hormonal dalgalanmalar

görülmekle birlikte, buna zıt olarak devamlı anovulasyon olan PKOS'lu olgularda, gonadotropinler ve seks steroidlerinde "durağan hal" olduğu belirlenmiştir (100). En sık olarak, ortalama LH seviyesinde artış vardır. FSH serum konsantrasyonu, yüksek LH/FSH oranına yol açacak şekilde normal veya düşük olabilir (81). Serum LH ve FSH ölçümü pratikte yaygın olarak kullanılmasına rağmen, yüksek LH/FSH oranı PKOS için tanı kriteri değildir. PKOS tanısı için diğer tanılar dışlanmalıdır. Oligomenore/oligoovulasyonu olan herhangi bir kadında, düzensiz adetlerin diğer nedenleri araştırılmalıdır. Fizyolojik amenore sebebi olan gebelik için hCG değerlendirilmelidir. Primer veya sekonder amenore ve artmış androjene bağlı hafif de olsa bulguları olan olgularda, prematür ovaryan yetmezliğinin ekarte edilmesi için FSH düzeyine bakılmalıdır. Ek olarak hiperprolaktinemi ve hipotiroidinin ekarte edilmesi için prolaktin (PRL) ve TSH çalışılmalıdır.

AMH, küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküllerden salgılanır ve serum konsantrasyonu, primordiyal folikül havuzunun boyutunu yansıtmaktadır. Erişkin kadınlarda AMH seviyesi yaşla birlikte yavaş yavaş azalır (primordial folikül havuzu azaldıkça) ve menopozda saptanamaz hale gelir (101). PKOS'lu kadınlarla yapılan 10 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, serum AMH konsantrasyonu> 4.7 ng / mL ise PKOS tanısı için %79 özgüllüğe ve %83 duyarlılığa sahiptir (102). Başka bir çalışmada AMH konsantrasyona semptomlar dahil edildiğinde PKOS tanısı için özgüllük ve duyarlılık artmıştır (103,104). PKOS'lu olguların %50'sinde DHEAS yüksektir (81). PKOS'da hiperandrojenemide adrenal bez de etkili olmakla birlikte esas kaynak overlerdir.

PKOS'lu kadınlarda serum testosteron düzeylerinin ölçümünde total testosteron düzeyi serbest testosteron düzeyine tercih edilir. PKOS'lu olguların çoğunda serum total testosteron düzeyi artmaktadır. Aslında serum serbest testosteron düzeyi PKOS kliniği ile daha koreledir. Ancak serum serbest testosteron ölçümü için kullanılan direk radyoimmün yöntemin, hata payının yüksek olması ve laboratuvarlar arası ölçüm farklılıları oluşması nedeniyle total testosteron düzeyinin ölçümü tercih edilmektedir. SHBG seviyesi azalmış kadınlarda serumda serbest testosteron ölçümünün hata payı artmaktadır (105).

NKAH'nin dışlanması için foliküler fazda 17 OHP bakılması faydalı olabilir. Cushing sendromu öngörülen vakalarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol seviyelerine bakmak gerekir (106).

Polikistik Over Sendromu'nun Kalıcı Olabilecek etkileri

Diyabetes Mellitus Tip 2

DM2 hücrelerin insüline karşı duyarsızlaşmasıyla oluşur. Kaldı ki insülin bireyin kanındaki glikoz seviyesini belirli bir değerde tutmak

için salgılanmaktadır. Hücrelerin bu sekresyona cevap vermemesi de beraberinde tip 2 diyabet hastalığını meydana getirir. Polikistik over sendromu ile ilişkisine bakacak olursak polikistik over sendromu insülin direncini tetiklediği için DM tip 2'ye yol açabilcektir Böylelikle polikistik over sendromu uzun dönem etkili olacak ve kişinin sürekli hayatını dikkatli şekilde sürdürmesi gereken bir yaşam stiline neden olacaktır. (107).

PKOS patofizyolojisin insülin direnci temel rol oynar. Bazalde mevcut olan insülin direncine obezite eklendiği takdirde PKOS'lu vakalar önemsenmesi gereken manada bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riskine sahiptirler. Hastanın yaşı, bel çevresi ve bel/kalça oran artışı bulunması ve birinci derece yakınlarında diyabet öyküsünün olması hastanın bu riskinde artışa yol açmaktadır (110). Reproduktif çağdaki PKOS'lu olgularda BGT prevelansı %31-35; Tip 2 DM prevelansı da %7,5-10 olarak bulunmuştur (110.111).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Polikistik over sendromunun getirdiği büyük bir problem olan insülin direnci, kandaki glikoz seviyelerindeki artışla beraber yağların da artmasına sebep olmaktadır. LDL değerlerindeki gözle görülür yükseliş ve HDL değerlerindeki inişle birlikte depo şeklinde vücudumuzda barındırdığımız yağların trigliserit formundaki aşırı artış damarlar için büyük bir sorunu beraberinde getiren aterosklerozdur. Bu durum kadınlardaki felç ve kalp krizi riskini arttırmaktadır. Damardaki basınca bağlı ölçülen tansiyon ise böylelikle artmaya başlayacaktır. Bu da daha ileri yaşlarda hipertansiyona sebep olacaktır. Sonuç olarak insülin direncini meydana getiren polikistik over sendromu, tüm yaşamsal faaliyetlerin aksamasına dolaşım sistemini etkileyerek yol açmaktadır (107). İnsülin direnci endotel disfonksiyonuna neden olarak KVH riski oluşturmakta olduğu bilinen bir durumdur (108). Yükselen androjen seviyeleri obeziteye sebep olur, erkek tipi merkezi obezite vardır. Bel/kalça oranı artmıştır. Merkezi obeziteyle ilişkili olarak hipertansiyon, KVH riskleri de yükselmektedir (109).

Kanser

Polikistik over sendromu hastalığına sahip kadınlarda endometriyal tabakanın dökülmemesi, artmış östrojen seviyesi ve ovulasyon gerçekleşmemesine bağlı olarak progesteron sekrete edilememesi durumuyla kanser riski artmaktadır. Ayrıca obezite ve hiperinsülineminin de SHBG seviyelerini düşürmek suretiyle biyoaktif serbest östradiol seviyelerini yükselterek buna katkı sağlar. Ancak henüz PKOS ile meme ve yumurtalık kanseri arasında ilişki olup olmamasına dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak bilinen bir gerçek var ki polikistik over sendromuna bağlı uzun süreli ovulasyon olmaması endometriyum kanseri açısından riski arttırmaktadır (107).

PKOS'un baskın etkileri hiperandrojenizm ve anovulasyon komponenti olup, bu tabloya eşlik eden over morfolojik değişiklikleri, insülin direnci sebebiyle Tip 2 diyabet gelişimi, obezite, kardiovasküler riskler oluşabilmekte; kronik karşılanmamış östrojene maruziyet sonucu endometrial hiperplazi ve endometriyal kanser risklerinde artış görülmekle birlikte artmış gebelik komplikasyonları klinik tabloya eklenebilmektedir. Gelişen tablo yalnız fiziksel olarak değil psikolojik olarak da hastaları negatif yönde etkileyebilmektedir. Özellikle hirsutizm, akne, obezite gibi görsel bozukluklarla birlikte menstürel düzensizlik, infertilite gibi fonksiyonel sorunlar kadının 'dişilik kimliği' üzerine olumsuz etki yapmakta ve depresyon, panik atak gibi duygudurum bozuklukları ile cinsel fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir.

Polikistik Over Sendromu ve İnfertilite Tedavisi

PKOS; insülin direnci, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve DM2 ile de ilişkili bulunan bir sendromdur (110). Bu nedenle tanı, diğer aile bireylerinin sağlığı için de anlam taşımaktadır, çünkü PKOS yaşam boyu tedavi gerektiren durumlara neden olabilmektedir. PKOS'ta tedavinin esasını hastanın semptomları oluşturmaktadır. Uzun dönem sağlık sorunlarına yönelik olarak yaşam tarzı değişiklikleri ve fazla kilolu ya da obez ise kilo verilmesi önerilmektedir. Tedavinin hedeflerini hiperandrojenizmi kontrol altına almak, menstrüyel disfonksiyonu düzenlemek ve fertiliteyi sağlamak oluşturmaktadır.

Yine aynı zamanda PKOS patogenezinde rol oynadığı düşünülen insülin direncinin insülin duyarlaştırıcı ajanlar ile kontrol altında tutulması da tedavi seçeneklerinden biridir (111). PKOS'un temelinde de bulunduğu düşünülen ve aynı zamanda kliniğe eşlik eden obezitenin; anovulasyon, abortus, preeklampsi ve gestasyonel diabet gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu düşünülür (112). Aynı zamanda obezite, tedaviye cevap almada da problemlere neden olmaktadır (112). PKOS hasta grubunda hastaların %5 ağırlık kaybı dahi hastalarda menstrüyel siklusların düzenlenmesini ve ovulasyonun gerçekleşmesini sağlayabilmektedir (112). Kilo verilmesiye birlikte SHBG düzeyi artar ve insülin direnci azalır. Muntazam egzersiz yapılması da insülin direncinde azalmayı sağlamaktadır (113). PKOS hasta grubunda hastaların %5 ağırlık kaybı dahi hastalarda menstrüyel siklusların düzenlenmesini ve ovulasyonun gerçekleşmesini sağlayabilmektedir (112). Kilo verilmesi ile birlikte SHBG seviyesi artar ve insülin direnci azalır. Muntazam egzersiz yapılması da insülin direncini düşürmeye katkı sağlamaktadır (114).

İnfertilite tedavisi planlanılan PKOS hastalarında, hasta eğer fazla kilolu ise öncelikli olarak kilo verme, sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri tavsiye edilir. Medikal tedavi planlanılan PKOS grubu hastalarda ilk seçenek klomifen sitrattır (CC). CC santral östrojen

reseptörleri üzerinden kompetetif inhibisyon yapar ve gonadotropin salınımını düzenleyerek etkisini gösterir. Ovulasyon indüksiyonu yapılan grupta eğer yanıt alınamıyorsa ovarian drilling işleminden önce metformin ile kombine kullanımının düşünülmesi önerilmektedir (115).

KAYNAKLAR

1.Witchel SF. Hirsutism and polycystic ovary syndrome(2007) Pediatric Endocrinology New York, Informa Healthcare USA Inc: Page:325-48.

2.Johnson, M., Everitt, B. (1988). Essential Reproduction, Oxford, Blackwell Scientific Publications Third Edition.

3.Young B. and Heath J.W. Wheater's Functional Histology A text and Colour atlas. 4th ed. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone; 2000.p.341-371.

4. Ross H.S. (2003) Histology A text and Atlas. Female Reproductive System. Fourth edition. p.726-783. ISBN: 0-683-30242-6

5.Gartner L.P. and Hiatt, J.L. (2009) Renkli Histoloji Atlası. Dişi Üreme Sistemi. Çeviri Editörleri: Dağdeviren A., Müftüoğlu S., Karabay G., Güneş Tıp Kitabevleri. Dördüncü Baskı. p.343-365.

6.Junqueira, L.C. and Carneiro, J. (2009) Temel Histoloji, Text and Atlas. Dişi üreme sistemi. Çeviri Editörleri Prof. Dr. Seyhun Solakoğlu, Prof. Dr. Yener Aytekin Nobel Kitabevleri, ISBN:978-975-420-699-9. Eleventh Edition Mc Graw – Hill Companies. s. 435-452.

7. McNatty KP, Fidler AE, Juengel JL et al., (2000), Growth and paracrine factors regulating follicular formation and cellular function. Molecular and Cellular Endocrinology; 163: 11-20

8.Ying, Y and Zhao, G Q, (2001), Cooperation of endoderm-derived BMP2 and extraembryonic ectoderm-derived BMP4 in primordial germ cell generation in the mouse. Dev Biol; 232: 484- 92.

9.Özgür ÖKTEM, Bülent URMAN, (2012), Reprodüktif Yaşam Siklusu: Folikülogenez Mensturasyon, Review, Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk SocObstet Gynecol); Vol: 9 Issue: 1 Pages: 1- 24.

10.Baltus, A E, Menke, D B, Hu, Y C, Goodheart, M L, Carpenter, A E, de Rooij, D G, et al., (2006), In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. Nat Genet; 38: 1430- 4.

11.Çelik Ö, Yıldırım A, (2010), Folikülogenezisin Moleküler Temelleri, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Review, 17 (1) 59-63

12.İrez T. (2010) Embriyoloji Ders Notları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı Tüp Bebek Merkezi, İstanbul.

13. http://humupd.oxfordjournals.org

14.Kierszenbaum A.L. (2006) Histology and Cell Biology An Introduction to Pathology. Folicle Development and Menstruel cycle. Mosby. p.565-607.

15.Larsen W.J. (1993) Human Embryology. Gametogenesis, Fertlization, and the First Week. Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, Lndon, Melbourne, Tokyo. p.1-31.

16.Sadler TW. (2004) Langman's Medical Embryology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p.3-48.

17. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J obstet Gynecol 1935; 28: 181-91.

18.Chereau A: Mem. Pour Servir a l'Etude des Malades des Ovaires, Paris, 1844, Fortin, Masson & Cie

19.Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J obstet Gynecol 1935; 28: 181-91.

20. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. Williams &Wilkins, Baltimore. Birinci Basım, 1973: 256-257

21.Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 877- 903 12.

22.Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. Ann Intern Med 1989;110:386-399

23.Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenismwith hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab.1980;50:113-116.

24.Swanson M, Sauerbrie EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. J Clin Ultrasound.1981; 9:219-222

25.Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. Polycystic ovary syndrome. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 1992

26.Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004

27.Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004

28.Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berlund L, Carmina E, Sauer MV, Lobo RA. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormoneagonist testing. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000; 85(3): 995-1000

29.Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005; 90(5): 2545-9 .

30.Welt CK, Gudmundsson JA Arason G, Adaams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, Ingadottir G, Crowley WF. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91(12): 4842-8.

31.Chang RJ , Dumesic DA. Polycyctc Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States. İçinde, Strauss JF, Barbieri RL, Gargiulo AR, (eds). Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8th Edition. Elsevier: Philadelphia; 2019, s:520-555

32.Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, EscobarMorreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, WitchelSF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PKOS Society The Androgen Excess and PKOS Societycriteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91(2):456–88. 153

33.Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Anovulation and The Polycystic Ovary Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 2005;465-491.

34.Barber TM, McCarthy MI, Wass J a H, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2006;65(2):137-45.

35.Kına U. Polikisitk Over Sendromlu Hastalarda XRCC1, APE1 ve XPD DNA Onarım Genlerindeki Genetik Polimorfizmin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2013: 6-7.

36.Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. Endokrynol Pol. 2011; 62(3): 238-42.

37. Alvarez -Blasco F, Botella- Carretero JI, San Millan JL, Escobar- Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in over weight and obese women. Archives of Internal Medicine 2006; 23: 166 (19), 2081-6. PubMed PMID: 17060537.

38.Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometa- bolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012;27(10):3067–73).

39,Marshall JC, Dalkin A; Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. Revent Prog Horm Res 1991; 47;155.

40. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marchall JC. Regulation of gonadotropin gene expression in knobil E, J Neill: The physiology of Reduction ed 2 New York, Rawen Pres. 1994: 1793

41.Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, Forcacci M, Bolzani R, Flamigni C, Episodic pulsatile secretion of FSH, LH,prolactin,

oestradiol,oestrone and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome, Clin Endocrinol 28:93,1998

42.Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W,Wuttke W, Comparison of luteinizing hormone pulsatility in serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassay, J Clin Endocrinol Metab 74:1053,1992

43.Goldzieher JW, Axelrod LR, Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease, Fertil Steril 14:631,1963

44. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A, Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia, J Clin Endocrinol Metab 65:499,1987 45

45. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS, Heterogenecity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients, Clin Endocrinol 30:459,1989

46.Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE, Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome:assesment of neuroendocrine and androgen Dynamics, J Clin Endocrinol Metab 83:2343,1998

47.Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley Jr WF, Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization, J Clin Endocrinol Metab 66:165,1988

48.Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocr Rev 16:322.1995

49.Anthill L, Ying-Oing D, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactians in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1991; 55

50.Yildiz, B.O., Gedik, O. (2004). Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome, Reprod Biomed Online, 8:649-656.

51.Acien P, Ouereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. Fertil Steril 1999; 72:32-40

52.Dunaif A, Finegood DT, Beta cell dysfunction indepent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome, J Clin Endocrinol Metab 81:942,1996.

53.Dunaif A, Xia J, Book C-B, Schenker E, Tang Z,Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle:a

potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, J Clin Invest 96:801,1995.

54.Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL, Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serin kinase inhibitors and IR activators, J Clin Endocrinol Metab 87:4088,2002

55. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1980;50 (1): 113-6

56.Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 2004;18(5):707–718. 47

57. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. Lancet,1999; 354:966–967.

58. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocrine Reviews. 2012;33(6):981-1030

59.Solorzano B, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2010;117(2):143-9.

60.Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2008;19(9):340-7.

61.Goldzieher JW, Gren JA. The polycystiv ovary. I. Clinical and histologic features. J Clin Endocrinol Metab 50:113-116,1962

62.Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. Williams &Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973:256-257

63.Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27 :877-903

64.Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. Obstet Gynaecol Survey 1999; 18: 403-413

65.Bako a, Morad S, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome: An overview. Reviews in Gynaecological Practice. 2005;5(2):115-122.

66.Deutsh MI, Muller WH, Malina RM, Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults, Ann Hum Bol 12:275, 1985.

67.Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH, Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents : a follow-up of the Harvard Growth Study of 1992 to 1935, New Engl J Med 327:1350,1992

68.Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(1):162-8.

69.Yildiz, B.O., Yarali, H., Oguz, H., Bayraktar, M. (2003). Glucoseintolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome, J Clin Endocrinol Metab, 88:2031-2036**.**

70.Legro RS, Myers E. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome? Human Reproduction. 2004;19(8):1697-704.

71.Atiomo WU, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2003;80(1):143-5.

72.Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):707-18.

73.Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 13th Edition. McGraw-Hill Education: USA; 2016, s:460-489.

74.Farquhar C, Johnson N Understanding polycystic ovary syndrome www.bpac.org.nz keyword:pcos.

75.Prunty FTG, Hirsutism, virilism, and apperent virilism, and their gonadal relationships, J Endocrinol 38:203,1967.

76.Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS, Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients, Hum Reprod 10:2107,1995

77.Fraser S, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation andfollow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2004;18(5):813–823.

78.Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM:Woman with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when aging. Human Reprod 15,24,2000

79.Yildiz B. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism Nat Clin Pract End Met 2008; 4: 294-300.

80.Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149:439–442.

81.Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and Sterility. 2012;97(1):28-38. e25.

82.Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. Clinical Endocrinology. 2007;67(6):811-5.

83.Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? Gynecological Endocrinology. 2005;20(4):200-8.

84.Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. Gynecologic Oncology. 2015;136(1):99-103

85.Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, McFarlane JR, Wood C, Trounson AO. Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. Clinical Endocrinology (Oxf). 1996; 44(5) :571-80

86.Chang RJ , Dumesic DA. Polycyctc Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States. İçinde, Strauss JF, Barbieri RL, Gargiulo AR, (eds). Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8th Edition. Elsevier: Philadelphia; 2019, s:520-555

87.Das M, Djahanbakhch O, Hacihanefioglu B, Saridogan E, Ikram M, Ghali L, Raveendran M, Storey A. Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008; 93(3): 881-7.

88.Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(3): 911-9.

89.Adams J, Polson D, Frank S. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. BMJ, 1986;293:355-359.

90.McGovern PG, Legro RS, Myers ER, Barnhart HX, Carson SA, Diamond MP, Carr BR, Schlaff WD, Coutifaris C, Steinkampf MP, Nestler JE, Gosman G, Leppert PC, Giudice LC; National Institutes for Child Health and Human DevelopmentReproductive Medicine Network. Utility of screening for other causes of infertility in women with "known" polycystic ovary syndrome. Fertily & Sterility. 2007; 87(2): 442-4.

91.Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(7):2361-5.

92.March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Human Reproduction. 2010; 25(2): 544-51.

93.Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization

of the three major clinical subgroups. Fertility & Sterility. 2005; 83(6): 1717-23.

94.Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. Human Reproduction. 2002;17(11):2858-64.

95.Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2013;11(1):56.

96.Ae J, Ranasinha S, Zoungas S, Hj T. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014; 99(3):447-52

97.Giudice LC. Potential biochemical markers of uterine receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14:3-16

98.Maugey-Laulom B, Commenges-Ducos M, Jullien V, Papaxanthos-Roche A, Scotet V, Commenges D. Endometrial vascularity and ongoing pregnancy after IVF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2002;104: 137-43.

99.Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil Suppl* 2000;55: 101-8.

100.Baskind NE, Balen AH. Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2016;37:80-97.

101.Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. Fertility and Sterility. 2011;95(2):747-50.

102. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(8):3332-40.

103.Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydın Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2013;92(12):1369-74.

104.Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. Journal Of Assisted Reproduction and Genetics. 2014;31(2):213-20.

105.Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(2):525-33.

106.Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):737-54.

107.Turan V, Erdoğan M, Yeniel Ö, Ergenoğlu M, Kazandı M. Polikistik Over Sendromu Tanısı Konmuş 89 Hastanın Biyokimyasal, Hormonal

108.Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. Circulation 93; 1331-3, 1996

109.Mason,H. D,Willis, D.S,Beard, R. 1994. estradiol production by granülosa cells of normal and polycystic ovaries. Relationship of menstrual cyle history and concentrations of gonadotrophins and sex steroids in follicular fluid. J.Clin. Endokrinol and Metabol. 79;1355-1360

110.Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 1999;84:165–169.

111.Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. Expert Opin Investig Drugs. 2004;13:1295-305.

112.Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update. 2003;9:359-72.

113.Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73:407-12.

114.Pehlivanoğlu V. Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reproduktif Çağdaki Anne Ve Kız Kardeşlerinde Endokrin Ve Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, 2009: 12-29

115.Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 200; 285(19): 2486-97.

Bölüm 4

MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER YÖNLERİ İLE OBEZİTE

Başak BÜYÜK [1]
İstemihan ÇOBAN [2]

1 Başak Büyük, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TürkiyeORCID ID: 0000-0003-1817-2241, drbasakbuyuk@hotmail.com

2 İstemihan Çoban, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye ORCID ID: 0000-0001-7104-2118 istemihancoban@gmail.com

1. Genel Bilgiler

Obezite bulaşıcı olmayan hastalıklar içerisinde önemli bir yere sahip önlenebilir bir durumdur. Eşlik eden hastalıklar, genetik ve epigenetik altyapı ile sosyokültürel özelliklere göre beklenen yaşam süresini 5 ila 20 yıl arasında kısalttığı düşünülmektedir. Güncel bakış açısı ile obezite, basitçe kişilerin yeme isteklerine karşı koyamamaları olarak tanımlanmamalıdır. Psikolojik ve sosyal hayatı oluşturan iç denge ve dış çevre etkileşimi olarak tanımlayabileceğimiz basit denklemin arka planında kompleks mekanizmaların yer aldığı görülmektedir. Kişide obezite olarak ortaya çıkan sonucun altındaki psikolojik, patofizyolojik ve genetik temellerin pek çok hastalığın oluşmasında doğrudan ya da dolaylı olarak bağlantılı olduğu bilinmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlık için risk teşkil eden fazla ya da anormal yağ birikimi sonucu vücut kitle indeksinin (VKİ) 25-30 arası olduğu durumu "aşırı kilo", 30'un üzerinde olduğu durumu ise "obezite" olarak tanımlamakta ve 2016 yılı itibari ile yaklaşık iki milyar yetişkinin bu tanım kümesi içerisinde yer aldığını belirtmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC)'nin tanımında ise VKİ: 30-(35) sınıf-1 obezite, VKİ: 35-(40) sınıf-2 obezite ve VKİ: ≥40 sınıf-3 obezite olmak üzere üç tip obezite yer almaktadır. CDC'nin tanımında çocukların persentilleri kullanılarak (85)-95 persentil aralığındaki çocuklar aşırı kilolu, 95 persentilin yukarısındakiler ise obezite grubuna dahil edilmektedir. WHO ise çocuklardaki obeziteyi 5 yaş altındaki çocuklar için boya göre kilo standart büyüme eğrisinin 3 standart sapma'nın üzerinde olması, 5-19 yaş arasında ise Referans Büyüme Medianı'na göre 2 standart sapma üzerinde olması tanımını kullanmakta ve küresel ölçekte yaklaşık 340 milyon çocuk ya da 19 yaş altı adölesanın obezite ya da aşırı kilolu grubuna dahil edildiğini belirtmektedir.

Fiziksel aktivite kısıtlılığı, sağlıksız diyet, uyku eksikliği ya da düzensizliği, akut ve kronik stres, sosyokültürel çevre, genetik miras (örneğin MC4R mutasyonları), etnik farklılıklar (siyahi ya da hispanik köken), cinsiyet (kadın cinsiyet), yaş (ileri yaş) ya da medikal öykü (örneğin polikistik over sendromu) obezite için risk faktörlerinden bazılarıdır. Obezite ve risk faktörlerinin bilinmesi önemli olmakla birlikte bu faktörlerin birbiri ile olan ilişkilere dair bilgilerin kısıtlı olması obezitenin tam olarak kavranmasının önündeki en büyük engel olarak görülmektedir. 2030 yılında yetişkin insan popülasyonunun %20'sinin obeziteden etkileneceği tahmin edilmektedir (globesite).

1.2. Obezite Tipleri ve Yağ Dokusu Dağılımı

Yiyecek ve içeceklerle alınan enerji bazal metabolik işlemler, fiziksel ve mental aktivite ve ısı üretimi gibi süreçlerde harcanır. Alınan enerjinin harcanan enerjinin üzerine çıktığı durumlarda homeostasis bozulur ve fazla enerjinin %60-80'i deri altı ya da perivisseral yağ doku olarak depolanır. Trunkal obezitede (abdominal, visseral ya da santral obezite olarak da adlandırılmaktadır) bel çevresi (kadınlarda 88cm'den erkeklerde 102 cm'den büyük olması) ya da bel kalça oranı (erkeklerde 1,0 kadınlarda 0,85'in üzerinde olması) parametreleri önemli belirteçlerdir. Bu tipin dislipoproteinemi, hipertansiyon, insülin direnci, hiperürisemi, hiperglisemi gibi metabolik bozukluklarla (metabolik sendrom) bağlantılı olduğu ve tip-2 diabetes mellitus, kanser ve prekanseröz gelişimler (intestinal metaplazi gibi), koroner ve diğer kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin artış gösterdiği bilinmektedir. Santral tip obezitede visseral yağ dokuda lokal inflamasyon (metaflamasyon) ve metabolik yaygın etkileri olan sitokin salınımı görülmektedir. Ginekoid tip, özellikle β3 adrenoreseptör gen mutasyonlarının daha yoğun olduğu tip, ise perivisseral yağ dokusunda lipolize duyarlılığa bağlı artmış serbest yağ asitinin kalça, gluteal bölge ve femoral bölgede biriktiği ve eşlik edecek hastalıklar açısından daha düşük risk ile ilişkili olan tiptir. Sadece obezite sürecinde değil obezite tedavisi, örneğin bariatrik cerrahi girişimler, sonrası çeşitli besin ve mineral emilim sorunları, anemi gibi bir takım metabolik sorunlar da ortaya çıkar. Önlenebilir kompleks bir fenomen olan obeziteye karşı strateji geliştirilmesinde sosyal, psikolojik ve fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılmasının yanı sıra bu mekanizmalar arasındaki ilişkileri daha iyi anlamaya ve farklı bakış açıları geliştirmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

1.3. Obezite ve Bazal Metabolizma

Obezite'nin patofizyolojik temelleri enerji harcanması, enerji alımı ve genetik zemin üzerinden incelenebilir. Bazal metabolizma hızı, aktivite ilişkili enerji harcanması ve termogenesis (diyetle indüklenen) enerji harcanması yönündeki ana başlıklardır. Bazal metabolizma hızı günlük hayati fonksiyonların sağlanması için gerekli ısı üretimi, dolaşımı, solunum ve hücre büyümesi için gerekli minimum enerjiyi ifade eder ve toplam harcanan enerji bütçesinin %60-75'ini oluşturur. Yağsız kas kütlesi, cinsiyet, yaş, genetik gibi bilinen ve henüz bilinmeyen pek çok değişken bireyler arası bazal metabolizma hızı farklılıkları oluşturur. Düşük bazal metabolizma hızı bulunan bireylerin kilo alım risklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aktivite ilişkili enerji harcanmasın-

da egzersiz aktivitesi termogenez ve egzersiz aktivitesi dışı termogenez olarak ikiye ayrılmakta olup egzersiz aktivitesi dışı termogenez ana yolağı oluşturur ve genetik olarak belirlenirken egzersiz aktivite termogenezi ihmal edilebilir seviyelerdedir. Diyetle indüklenen termogenez ise toplam enerji harcama bütçesinin %5-15'ini oluşturmakta ve bu sürecin kontrolünde insülin ilişkili yolakların etkili olduğu düşünülmektedir. Obezitede yağ kütlesi artışına paralel olarak yağsız kas kütlesinde de artış görülür. Ayrıca hareket etmenin getirdiği zorlukla beraber aktivite ilişkili enerji harcaması arterken eşlik eden sedanter yaşam biçiminin etkisi ile aktivite ilişkili enerji harcaması dengede hatta enerji harcanması aleyhinde olduğu dikkat çekmektedir.

2. Yağ Dokunun Anatomik Yerleşimi ve Obezite İlişkisi

Enerjinin bir para birimine benzer şekilde yağ birimleri şeklinde depolanması ve enerji ihtiyacı duyulduğunda bu birimlerin harcanmak üzere kana salınması, borç verilmesi, yağ dokunun yani enerji bankasının ana görevidir. Bunun dışında yalıtım, fiziksel ve kimyasal bariyer ve çeşitli yapısal-lokomotor fonksiyonları bulunan yağ doku temelde beyaz, kahverengi ve bej olmak üzere üç tip doku isimleri ile incelenir. Adipoz (yağ) doku pek çok lobül ve bunları ayıran elastin ve kollajen liflerle örülmüş odacıklardan (septa) oluşmuş yapısal, metabolik, endokrin ve immün bir organ, homeostasis'in önemli bir elemanıdır. Lobüllerin içerisindeki adipositler yalnızca üçte biri matür yağ doku barındırır. Kalan kısmında küçük boyutta ancak çok sayıda damar, sinir doku, fibroblast ve adiposit öncül hücreleri (preadiposit) yer alır.

2.1. Beyaz Adipoz Doku

Beyaz adipoz doku (BAD) embriyolojik dönemde farklılaşmaya başlasa da doğumdan kısa bire süre sonraya kadar diferansiyasyon devam eder. Anatomik lokasyonuna göre visseral (vBAD) ve subkutanöz (sBAD) beyaz adipoz doku olmak üzere iki grupta karakterize edilebilir. vBAD peritona göre yerleşimi göz önünde bulundurularak intraperitoneal ve retroperitoneal vBAD olmak üzere ikiye ayrılır. Intraperitoneal vBAD içerisinde omental ve mesenterik grup yer alır. Organların çevresinde yerleşmiş özel alt tipler olarak da perimedullar (medulla ossium), perigonadal, perinefritik ve pericardial gruplar buna dahil edilebilir. vBAD metabolik olarak oldukça aktif olup portal sisteme aktif bir şekilde serbest yağ asit serbestleştirir. vBAD miktarında artış insülin direnci, orta ölçekte inflamasyon (metaflamasyon), kan ile çevre organlara proinflamatuar moleküllerin (özellikle inflamatuar adipokinlerin) salınımında artış ve yüksek morbidite ile ilişkili bulunmuştur.

Omental BAD (oBAD), diğer yağ depoları gibi makrofaj özellikleri gösteren (Toll-like reseptör ailesi ve kemokin reseptör ailesi ekspresyonu, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) ve interlökin-6 sekresyonu gibi) preadipositleri barındırır. Bu preadipositlerin makrofajlara dönüşebildiğinin görülmesi omentumun lokal immün ve inflamatuar özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur. Appendices epiploica yapısının da oBAD yapısına benzer olduğu düşünülebilirse de bu yağ keseciklerinin morfolojik yapısı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Mesenterik BAD (mBAD) peritoneum'un iki tabakası arasında yerleşmiş olup mesenterium'un bağırsaklarla tutunduğu bölgede bağırsak dokusu ile temas halindedir. Crohn hastalığı gibi inflamatuar bağırsak hastalıklarında, bağırsağın bakteriler tarafından penetre edildiği patolojilerde bu yağ dokusunun hiperplazi geliştirdiği görülürken klasik obezite gibi vücut kitle indeksinin arttığı durumda dokunun boyutlarında değişiklik görülmez. Bu durum mBAD'in gastrointestinal immün sistemin önemli bir elemanı olduğunu göstermektedir. Obezitede oBAD ve mBAD'in hiperaktivitesi özellikle adipokin sekresyonu artışı ve adiponectin sekresyonunun azalması üzerinden metabolik sendrom ve inflamatuar süreçlerde önemli rol oynar.

Epikardiyal beyaz adipoz doku (eBAD) myokardium ile perikardium'un lamina visceralis'i arasında yerleşmiş olup kalp yapısının %80'ini (basis cordis, apex cordis, sulcus atrioventricularis'ler, ventriculus dexter'in tamamı özellikle de anterolateral duvarı, ana koronerlerin etrafı ve aorta'da çıktıkları lokasyonları) örter. Beyaz adipoz doku olarak adlandırılmakta ancak uncoupling protein 1 eksprese etmesi ile farklılık göstermektedir. Metabolik olarak embriyolojik kökendaşları olan mesenterik ve omental yağ dokulardan daha aktiftir ve çeşitli adipokinler ile adiponektin, resistin, vasküler büyüme faktörü gibi vasoaktif sitokinlerin salınımında rol oynarlar. Ayrıca epikardial yağ doku ile myokardium'un iç içe yer alması nedeni ile yağ dokudan serbestleşen yağ asitleri ve bazı biyoaktif moleküllerin doğrudan myokardium ve koroner damarlara diffüze olması söz konusudur.

Obezite sürecinde eBAD hipertrofisi görülür ve bu durum normal kardiyak aktivite üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Aşırı eBAD kalp kasılması sırasında bir yük oluşturur, kardiyak hipertrofi meyilini arttırır, eBAD kökenli proinflamatuar sitokinler ise bölgede inflamasyona ve aterosklerotik formasyona neden olur. İleri yaşlarda da eBAD'ın arttığı gösterilmiş olup cinsiyet (erkeklerde daha fazla) ve de etnik farklılıkların (Non Hispanik beyazlarda Afro-Amerikan etnik kökene göre daha

fazla) eBAD hacmi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Perirenal BAD (prBAD), capsula fibrosa ile fascia renalis (Gerota) arasında yerleşmiştir ve perirenal yağ doku ya da capsula adiposa olarak da bilinen visseral beyaz yağ dokudur. Bu doku ilk başta böbreği fiziksel travmalardan koruyan pamuktan bir yatak olduğu düşüncesi günümüzde obezite ve obezite ilişkili metabolik sendrom ve kronik böbrek hastalıkları ile olan ilişkinin anlaşılması ile daha metabolik destek düşüncesine doğru değişmiştir. Doğumda kahverengi yağ dokusu özelliğinde iken hızla beyaz yağ doku özelliği kazanır. Yapılan bir çalışmada soğuk maruziyeti ile mevcut prBAD'in %40'ının kahverengi yağ doku morfolojisine benzer özellikler gösterebildiği ve %30'unun da uncoupling protein 1 eksprese edebildiği gösterilmiştir ve bu açın bej adipoz doku sınıfı içerisinde de değerlendirilebilir. Sağlık yetişkinlerde prBAD kalınlığı yaklaşık 8 mm iken obezite durumunda bu kalınlığın yaklaşık 25 mm'ye çıkabildiği gösterilmiş ve prBAD'in vücut kitle indeksi ile bel-kalça oranı ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Fascia renalis ile sarılmış olan prBAD'in hacimsel artışının böbrek fonksiyonu üzerinde negatif etkisi olacağı aşikardır ancak sorun sadece bunla kalmaz. Diğer visseral yağ dokularda olduğu gibi prBAD de böbrekteki inflamatuar süreçte görev alarak obezitede görülen metabolik sendrom ve kronik böbrek hastalıklarında önemli bir aktör haline gelir.

Perigonodal BAD (pgBAD), kemirgenlerde en büyük beyaz adiposit depolarından birisi olmakla birlikte insanda bulunmamaktadır. Bu sebeple bazı yazarlar pgBAD'in visseral beyaz adipoz doku değil subkutanöz beyaz adipoz dokunun bir varyantı olduğunu ileri sürmektedir. Kemirgenlerde memedeki subkutanöz adipoz dokunun gonadlara olan anatomik yakınlığı bu fikri destekler yöndedir.

sBAD yetişkinlerde dominant (total yağ deposunun yaklaşık %80'i) olarak bulunan yağ dokusu olup %80'i derinin hypodermis tabakasında, panniculus adiposus (tela subcutanea), yer alır. Hypodermal sBAD anatomik yerleşimi cinsiyet ve kilo alımına bağlı olarak değişiklik gösterir. Vücudun üst kısmında yüzeyel ve derin sBAD, alt kısmında ise gluteofemoral sBAD olarak yoğun alanlar görülür. Kilo alınması sırasında erkek ve kadınlarda sBAD artışının yoğun olduğu bölgeler farklılık gösterir, erkeklerde abdomen çevresi (android tip) ve kadında ise gluteofemoral/kalça-uyluk bölgesi (ginekoid tip) tipik olmakla birlikte istisnai durumlar söz konusu olabilir. Hypodermal sBAD insan dışındaki memelilerde (fare, sıçan gibi) deri altında devamlılık gösteren bir tabaka oluşturur ve bu tabaka panniculus car-

nosus olarak adlandırılır. İnsanda diğer memelilerden farklı olarak bu tabaka yer yer kesintiye uğrar. Fascia superficialis, yüzeyel yağlı tabaka ve derin membranöz tabaka olmak üzere iki yapraktan oluşur. Bu tabaka bazı bölgelerde çizgili (mimik kasları, platysma, yüzeyel muskuloaponeurotik sistem, m. palmaris brevis) bazı bölgelerde düz kas (papilla mammae- areola mammae kompleksindeki düz kaslar, m. dartos ve m. corrugator cutis ani) yapısı barındırmaktadır. Gövde ve alt ekstremitedeki fascia superficialis, yüzeyel ve derin sBAD tabakalarını ayıran bir bölme gibi yerleşmişken distal bacak ve uylukta belli belirsiz bir şekilde seyretmektedir. Dermis ve fascia profunda arasında yer alan ve bazı bölgelerde çeşitli tabakalar ve yağ dokusundan oluşmuş bu fascial-adipoz tabaka fascia superficialis sistemi olarak kabul edilmektedir. Fascia superficialis sisteminin cinsiyet, anatomik konum ve vücudun yağ depo doluluğu gibi çeşitli değişkenlere göre farklılık taşıdığı görülür. Örneğin baş ve yüz bölgelerinde yer alan yapısal adipoz doku kesecikleri crista neuralis'ten köken alır, yapısal ve fonksiyonel önem taşıyan bu grubun metabolik olarak aktif olduğunu belirten çalışma bulunmamaktadır. Crista neuralis kökenli olmayan adipoz doku ise metabolik olaylarla etkileşim halindedir. Yaşlanma sürecinde crista neuralis kökenli olmayan sBAD'ta kütlesen artış görülürken crista neuralis kökenli olan yapısal sBAD'ta azalma görülür. Yaşlanma ile ortaya çıkan tipik dış görünüm özelliklerinin, kırışıklık ve sarkıklık gibi, oluşumunda rol oynadığı ve güncel tedavilerin bu yapılara odaklandığı görülmektedir.

Meme temel makroskopik yapısı incelendiğinde glandula mammaria, epitelyal kanallar ve bu yapıları çevreleyen memedeki BAD ile kısa ömürlü kahverengi adipositlerden oluştuğu görülmektedir. sBAD'ın kıl döngüsüne uyumlu bir biçimde hacimsel ve sayısal azalış ve artış döngüleri geçirdiği bilinmekle birlikte meme yapısındaki BAD için de buna benzer ancak daha uzun zamana yayılmış gebelik-emzirme ve eski hale dönüş döngüsü bulunmaktadır. Emzirme sürecinde hem meme bezlerinin süt üretimini ve epitelyal kanallardan geçişini desteklemesi hem de süt içeriğine olan katkıları nedeni ile meme adipoz dokusunun metabolik olarak aktif olduğu bilinmektedir.

Kemik iliği yetişkinlerde hematopoezin aktif olarak gerçekleştiği bölgedir. Bu bölge içerisinde kahverengi ve beyaz yağ doku özelliklerini barındıran özel bir kemik iliği adipoz dokusu bulunmaktadır (KİAD). Bu adipoz doku hematopoezi kontrol eder ve ayrıca önemli bir endokrin organdır. Özellikle kronik kalori eksikliği durumunda KİAD hacminin yaklaşık yarı yarıya artabildiği görülmüş ve adiponektin salgılayarak

kronik yetersiz beslenmeye cevap oluşturduğu gösterilmiştir. KİAD'ın hacim artışı ve aktivite artışı sadece kalori kısıtlanması ile değil yaşlanma, obezite, büyüme hormonu eksikliğinde meydana gelen süreçlerde de görülür. Öte yandan soğuğa maruziyetin bu adipoz dokunun hacminde yaklaşık %70'lere varan azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. KİAD fonksiyonunun düzenlenmesinde paratiroid hormon ilişkili yolaklar olduğu bilinmektedir. Obezitede görülen fenotipik değişikliklerin anatomik temelleri içerisinde fascia superficialis sistemine ait morfolojik özellikler önemli yer tutar. Ayrıca ilginç bir şekilde sBAD artışının insülin duyarlılığı ve tip 2 diabetes mellitus riskini azaltma yönünde olumlu metabolik etkileri olduğu gösterilmiştir. Yine ginecoid tip yağlanmanın da benzer koruyucu etkileri bulunduğu ileri sürülmektedir.

2.2. Kahverengi Adipoz Doku

Kahverengi adipoz doku (KAD) embriyolojik dönemde 20 gestasyonel haftada gelişmeye başlar ve doğumdan kısa süre sonra gelişimi tamamlanırken bebeğin doğumdaki yağ dokusunun %1 ila %2'si KAD'tır. Yenidoğanlarda sırtta scapula'lar arası bölgede, büyük damarların etrafında, boyun kasları çevresinde, aksilla'da, apertura thoracica superior hizasında trachea ve oesophagus komşuluğunda, abdominal aorta seyri boyunca, pankreas, glandula suprarenalis ve böbrek etrafında yerleşmiştir. Bunlardan interscapular, paravertebral ve perirenal olanlar doğumdan itibaren görülenler olup diğer bölgedekiler kahverengi benzeri adipositlerden oluşmaktadır. Doğumdan sonra gelişim sürecince KAD karakteristik özelliklerini kaybetmeye başlar, multilokuler yapılarını ve çok sayıda olan mitokondrilerini kaybederek karakteristik yapılarını yitirirler ve sonuçta yetişkin bir bireyde KAD oldukça azdır ve ileri yaş döneminde KAD'ın büyük kısmı BAD'a dönüşmüştür. KAD embriyolojik olarak iskelet kası ve bazı beyaz yağ dokunun geliştiği Myf5- ve Pax7- eksprese eden mezordermden köken alır. Memelilerde ısı üretimi amacı ile özelleşmiş olan KAD oldukça iyi kanlanmakta ve sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilmektedir. Infantlarda ve kemirgenlerde interscapular alanda, büyük damarların çevresinde, retroperitoneal alanda, servikal bölge, aksiller bölge ve paraspinal alanda yer aldığı gösterilmiştir ve toplam yağ doku deposunun %1 ila 2'sini oluşturur. Soğuk maruziyeti ve sempatik sinir sistemi (β3-adrenerjik reseptör aracılığı) uyarımı KAD aktivasyonu ve artışı ile ilişkili bulunmuştur. Feokromasitoma olgularında (norepinefrin sekresyonunda artış) KAD dokusunun artması sempatik sinir sistemi ile olan yakın ilişkisini göstermektedir.

2.3. Bej Adipoz Doku

Bej renkli yağ dokusu ise klasik olarak bilinen beyaz yağ dokusu içerisinde bazı adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümü sırasındaki ara basamak hücrelerdir. Kemirgenlerde subkutanöz beyaz yağ doku kahverengi yağ dokuya dönüşmeye en meyilli olanlar olup insanlarda ise visseral beyaz yağ dokudur. Beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönmesini uyaran faktörler soğuk maruziyeti, egzersiz, bariatrik cerrahi, kanser kökenli kaşeksi, ileri yanık durumları, farmakolojik ajanlar ve diyet olarak sayılabilir.

3. Yağ Dokunun Histolojik Yapısı

Yağ dokusu adiposit denen ve yağ depolayan hücrelerin baskın ve yaygın olduğu bir çeşit gevşek bağ dokusudur. Sağlıklı bireylerde vücut ağırlığının en az %10'unu yağ doku oluşturur. Erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini meydana getirirken bu oran kadınlarda daha yükseltir. Adipositlerin en önemli görevi yağ depolamaktır. Vücuttaki enerji metabolizmasının da düzenleyicisidir. Vücutta beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere 2 çeşit yağ doku bulunmaktadır. Vücutta dominant yağ dokusu beyaz yağ dokusudur.

3.1. Beyaz Yağ Dokusu Histolojisi

Yağ dokusu mezenkimal kök hücrelerden köken alır. Mezenkimal kök hücreler öncelikle bir progenitör hücre grubu olan preadipositlere farklanır. Embriyonun lateral mezoderminden gelişen preadipositler **beyaz adipositler** ve **bej adipositleri** oluşturur. Beyaz adipositler fazla miktarda gelişir ve sitoplazmasında büyük ve tek bir yağ damlacığı bulundurur. Bu nedenle **uniloküler adiposit** de denir. Bu adipositlerin baskın olduğu yağ dokuya da **uniloküler yağ doku (beyaz yağ doku)** denir. Bej adipositler ise az miktarda gelişir. Genetik ve hücresel özellikleri açısından beyaz ve kahverengi adipositlerin her ikisine de benzerlik gösterir.

Beyaz yağ dokusu enerjiden zengin bir lipit deposu olarak görev yapar, vücutta lipit dağılımını kontrol eder. En büyük beyaz yağ dokusu depoları subkutan bölgede ve vissera çevresindedir

Beyaz adipositler tek ve izole iken sferik, toplu halde bulunurken polihedraldir. Nukleusu yassılaşmış ve bir kenara itilmiştir. Rutin histolojik takiplerde kullanılan solventler nedeniyle adipositler içerisindeki lipit damlacığı kaybedilir. Bu nedenle adipositler mikroskobik olarak içi boşmuş gibi bir görüntü verir. Gümüşleme yöntemiyle boyandığında adipositlerin retiküler lifler (tip III kollajen) ile çevrili olduğu görülür.

Retiküler lifler adipositler tarafından salgılanır. Ayrıca miyelinsiz sinir sonlanmaları ve çok sayıda mast hücresi de yağ dokuda dikkat çeker. Bu doku ayrıca, makrofajlar, fibroblastlar, adiposit prekürsörleri ve diğer bazı hücreleri içerir. Adiposit içindeki lipit ve çevreleyen adiposit sitoplazması arasındaki ara yüz, paralel vimentin lifleri ile güçlendirilmiş 5 nm kalınlığında yoğunlaştırılmış bir lipit katmanından oluşur. Bu tabaka lipit damlacığını hidrofilik olan sitoplazmadan ayırır.

Adipositin perinuklear sitoplazması küçük bir Golgi aparatusu,serbest ribozomlar, kaba endoplazmik retikulum, mikrofilamentler ve ara filamentler içerir. Lipit damlacığının etrafındaki sitoplazmada ise mitokondri ve düz endoplazmik retikulum bulunur.

3.2. Kahverengi Yağ Dokusu Histolojisi

Kahverengi adipositler embriyonik olarak paraksiyal mezodermden köken alan preadipositlerden gelişir.

Kahverengi yağ dokusu yenidoğanda fazla miktarda bulunan bir dokudur. Esas olarak termogenezden sorumludur. Yenidoğanı hipotermiden korur. Yenidoğan bebeklerin vücut ağırlığının yaklaşık %5'i kahverengi yağ dokusundan oluşur. Bu dokunun termogenetik rolü esas olarak Mitokondrial Uncoupling Molecule-1 tarafından kontrol edilir. Bu protein kahverengi yağ dokusunda üretilir. Kahverengi yağ dokusunu aktive etmenin, enerji harcama özelliği nedeniyle obezite ile mücadelede çok faydalı olduğu, ayrıca daha yüksek vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değeri olan kişilerde daha az aktif kahverengi yağ dokusu olduğu düşünülmektedir. Bu doku genellikle sırt ve omuz bölgeleri ile omurganın üst yarısı boyunca yerleşiktir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte miktarı azalsa da, böbrek, adrenal bezler ve büyük damarların çevresinde, servikal, supraklavikular, interskapular ve paravertebral bölgelerde bulunur.

Kahverengi yağ dokusunda bulunan adipositler beyaz yağ dokusundaki adipositlerden daha küçüktür. Her bir kahverengi adipositin sitoplazmasında birçok küçük lipit damlacığı bulunur. Bu özelliğinden dolayı kahverengi yağ dokuya **"Multiloküler Yağ Doku"** da denmektedir. Kahverengi adipositin nukleusu eksentrik yerleşimlidir. Ancak beyaz adipositten farklı olarak nukleus yassılaşmamıştır. Kahverengi adipositler çok sayıda mitokondri, küçük bir Golgi aparatı ve küçük miktarlarda düz ve kaba endoplazmik retikulum içerir. Mitokondri büyük miktarda sitokrom oksidaz içerir ki bu da hücrelerin kahverengi görüntüsünden sorumludur.

Kahverengi yağ dokusu esas olarak termogenezden sorumludur. Bu dokunun sempatik innervasyonu ısı üretmesine neden olur. Bej yağ dokusu da tıpkı kahverengi yağ dokusu gibi, termogenezden sorumludur ancak indüksiyona ihtiyaç duyar.

4. Açlık Tokluk Merkezleri ve Nöroanatomik Temeller

Homeostasis'in korunmasında, gerekli olan enerji ile alınan enerji arasında denge mevcut olup bu dengeyi korumak üzere yeme davranışını düzenleyen kompleks mekanizmalar yer alır. Homeostatik yol, üst merkezi hipothalamus ve truncus encephali'de bulunan, enerji deposu boşaldığında devreye giren ve yeme alışkanlığını arttıran mekanizmalardan oluşur. Bu yolun sinyalizasyonunda kanda dolaşan besin konsantrasyonları, gastrointestinal sistem hormonları, insülin, leptin ve vagal afferentler rol alır. Hedonik yol için ise olmak üzere iki ana mekanizmadan söz edilmektedir.

Hipothalamus beslenme ile ilgili homeostatik döngünün üst merkezidir. Eminentia mediana yakınında lokalize olmuş nucleus arcuatus kan beyin bariyerinin sıkı bağlantılarını kaybettiği "sirkumventriküler" organlardan birisidir. Eminentia mediana bölgesinde damarlar içerisinde dolaşan hormon ve besin kökenli sinyaller kan beyin bariyerinin zayıf olduğu lokasyonlardan geçerek santral sinir sistemine doğrudan güçlü geri bildirim sağlar. Nucleus arcuatus içerisinde biri oreksijenik (beslenme yönünde etki eden) ve diğeri anorexigenic iki zıt nöron grubu barınır. Oreksijenik grup içerisinde nöropeptid Y ve agouti ilişkili peptid (NPY ve AGRP) eksprese eden nöronlar yer alırken anoreksijenik grup içerisinde pro-opiomelanokortin (POMC) eksprese eden nöronlar yer alır. Bu grup nöronlar doğrudan nucleus paraventricularis hypothalami (NPV)'deki ikinci sıra nöronlara ve ayrıca hypothalamus'taki dorsomedial, lateral ve ventromedial hücre gruplarına da projekte olur. Bu ikinci grup nöronlarda gelen bilgiler işlendikten sonra nöral devrelerle hipotalamus dışına çıkan pek çok veri meydana gelir ve enerji alımı ve harcanması ile ilgili pek çok mekanizma üzerine etki gösterir. NPV sempatik sinir sistemi'nin periferik organlar üzerindeki etkisini kontrol eden önemli bir üst merkezdir. NPV ve ventromedial hipotalamik çekirdek hasarı aşırı yemek yeme ve obezite sorunu ile, dorsomedial ve lateral hipotalamik çekirdek hasarı ise yemek yememe sorunu ile ilişkilidir.

Vücuda gıda alımı gerçekleştiğinde POMC sekrete eden aksonlardan alfa melanosit stimüle edici hormon (α-MSH) üretiminde artışa neden olur. Melanocortin 3 ve melanocortin 4 reseptörlerini (MC3R/MC4R) bolca eksprese eden nöronların aktivitesinde artış meydana gelir.

Bu reseptörlerin NPV'deki hücre gruplarında santral sinir sistemindeki diğer hücre gruplarına göre daha fazla MC4R eksprese ettiği gösterildiği için bu bölgenin santral sinir sistemi içerisinde enerji alımı regülasyonunu yapan üst merkez olduğu görüşü hakimdir. Ancak beynin çeşitli bölgelerinde (örneğin truncus encephali ve glandula pineali) MC4R eksprese eden hücreler bulunmaktadır. MC4R eksprese eden nöronların aktivasyonu beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), kortikotropin salıcı hormon (CRH) ve tirotropin salıcı hormon (TSH) aktiviteleri üzerinden ve aynı zamanda sempatik sinir sistemi aracılı kahverengi yağ dokusu aktivite artışına neden olur. Tüm bu süreçler iştahta azalma ve enerji homeostasisinin enerji harcama yönündeki eğilimini arttırır. Çeşitli hormon ve besinler, POMC eksprese eden nöronların aktivitesini, sinaptik plastisitesini ve aksonal dallanmalarını düzenlemektedir.

4.1. Beyaz Yağ Doku Kaynaklı Hormonlar, Adipokinler ve Etkiledikleri Merkezler

Yağ doku hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonu olan bir dokudur. Adipositler tarafından leptin, anjiotensinojen, adiponektin rezistin, adipsin, adipofilin, asprosin gibi çok çeşitli büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler salgılayabilir. Bu salgıların her birinin yağ ve karbonhidrat metabolizzması ile açlık-tokluk dengesinde önemli görevleri vardır.

Obezite, endokrin fonksiyonuna ek olarak ektopik yağ dağılımı, adiposit hipertrofisi, hücresel bileşimde ve hücre içi matrikste değişiklikler olarak ortaya çıkan ve ayrıca iskelet kası ve karaciğer gibi periferik dokularda insülin direncinin gelişmesiyle yakından ilgili olan yağ dokusu disfonksiyonunu indükler. Obezitedeki beyaz yağ doku kütlesindeki artış derin histolojik ve biyokimyasal inflamasyon ile ilişkilidir. Çalışmalar, obezitenin düşük dereceli kronik inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermiştir. Obezite sırasında genişleyen yağ dokusu birçok kemotaktik faktör salgılar. Bunlar da makrofaj infiltrasyon ve inflamasyonunu indükler. Makrofajlar adipositlerle karşılıklı etkileşim yoluyla TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin yapımını uyarır. Örneğin, makrofajdan salınan TNF-alfa, doymuş yağ asitlerinin lipoliz yoluyla adipositlerden salınmasını indükleyerek makrofajlarda Toll like reseptör-4 (TLR4) aracılığıyla inflamatuar değişikliklere neden olur. Buna artan serbest yağ asitleri salınımı ve leptin, adiponektin, resistin ve retinol bağlayıcı protein-4'ün (RBP4) düzensiz sekresyonu eşlik eder. Bu adiposit türevi hormonlar ve makrofajdan türetilmiş moleküller, yağ dokusunun inflamasyonunu kötüleştirmek için bir parakrin veya otokrin tarzında birlik-

te hareket ederler. Adipositler ve makrofajlar arasındaki bu kısır döngü yağ dokudaki inflamasyonu daha da artırır. Hipotalamustaki eylemlerle sistemik olarak değişen adipokin salgısı, artan ektopik lipid birikimi ve iltihaplanma yoluyla artan gıda alımına, enerji tüketiminin azalmasına ve kas ve karaciğerin insülin duyarlılığının azalmasına yol açar. Sonuç olarak, adipokin salgılanmasındaki bozulmalara bağlı olarak obezite ve insülin direncinin gelişimi gözlenir. Adipokinlerin sekresyonunda bozulma obezite ilişkili hastalıkların gelişmesinde önemli rol oynar.

Leptin doğrudan (LepRb-STAT3 ve PI3K yolakları) ve dolaylı (mTOR ve AMPK yolakları) mekanizmalar aracılığı ile POMC nöronları aktivitesine müdahale eder, glukoz metabolizmasına etki eder ve ayrıca gıda alımını azaltır. Hipothalamik sinaptik plastisitenin başlatılmasında ve leptin aracılığı ile beslenmenin nöroendokrin kontrolünde glial hücrelerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Insulin POMC nöron aktivitesi üzerine etki ederek glukoz ve enerji metabolizmalarını düzenler.

Ghrelin, nucleus arcuatus'ta bolca ghrelin reseptörü eksprese eden AgRP/NPY nöronları POMC-nöronları inhibe ederek oroxijenik etki gösterir. Glukokortikoidler de doğrudan (hipothalamik nöropeptit transkripsiyonlarını düzenleyerek) ve çeşitli dolaylı yollarla POMC nöronlar üzerinden gıda alımın arttırmak ve kilo almak yönünde etki eder. Endokannabinoidler de CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinden POMC nöronlar üzerine etkilerini gösterir. Ayrıca endokannobinoid sistemi ekstrahipothalamik nöron aktivitesi ve nucleus arcuatus'a vücudun genel enerji durumu ile ilgili bilgi getiren hormonları düzenleyerek yiyecek arayışı davranışları ve enerji stoklama süreçlerine etki eder. Sigara içmenin beslenme davranışlarında değişikliğe neden olduğu ve sigara içenlerin içmeyenlere göre daha düşük vücut kitle indeksine sahip olduğu bilinmektedir. Nikotin'in NPY/AgRP nöronlarını uyararak oroxijenik etki oluşturduğu bilinse de α3β4 nikotinik asetilkolin reseptörleri aracılığı ile doğrudan POMC nöronları üzerinden oluşturduğu anoroxijenik etkisi daha baskındır. Seratonin de 5-HT2C reseptörü aracılığı ile enerji dengesi ve glukoz metabolizması üzerinde santral etki gösterir. POMC nöronlarının bu reseptörü eksprese ettiği ve seratonerjik nöronlar tarafından innerve edildiği bilinmektedir. Glukoz POMC nöronların kontrolünde doğrudan rol oynayan kritik besin maddesidir. Postprandiyal POMC nöron aktivitesi artış gösterir. Glukoz seviyelerinin yüksek olduğu dönemde artan reaktif oksijen türevlerinin POMC nöronlarının düzenleyicilerinden birisi olduğu da düşünülmektedir. Kandaki yağ asitleri özellikle oleik asit, POMC nöronları aktivitesini arttırmaktadır. Rapamisin kompleksi memeli hedefi-1 (mTORC-1) aminoasit sensörü olarak

bilinmektedir ve rapamisin memeli hedefi'nin yaşlanma ilişki obezitede rol oynadığı düşünülmektedir.

Nöroendokrin devrelerin yanı sıra metabolik değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkan metaflamasyonun ilk görüldüğü yerlerden birisi hypothalamus ve özellikle de nucleus arcuatus alanıdır. Besin yoksunluğu ya da aşırı besin varlığı durumlarından kan beyin bariyeri geçirgenliği artış gösterir. Bu durumda TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6 gibi birtakım sitokinler nucleus arcuatus'a rahatlıkla ulaşarak hedef reseptörlerini eksprese eden nöron gruplarında değişikliğe neden olur. Örnek olarak TNF-α aracılığıyla indüklenen inflamasyonda hipothalamustaki leptin ve insülin sinyal yolakları üzerinden gıda alımını durdurması bu değişikliklere örnek olarak verilebilir. Yoğun kalori alımı ve düşük kalori harcanması sonucu net olarak pozitif kalori yükü oluşturur ve bu durum adipositlerin hipertrofi ve hiperplazisine neden olur. Pozitif kalori yükünün devamlılığı visseral yağ dokusunda yerleşmiş makrofajların aktivasyonuna neden olarak adipoz dokuda metaflamasyon ve fonksiyon kaybına neden olur.

5. Beyaz Yağ Dokusu ve Enerji Metabolizması

Beyaz yağ dokusu, esas olarak beyine ve diğer hayati organlara glikoz tedarikini sağlar. Açlık sırasında yağ dokusundan salınan yağ asitleri, kas ve karaciğer tarafından kısmen oksitlenerek beyin ve periferik organlar için alternatif yakıt görevi gören ketonları üretir. Aksine, glikoz ve lipidlerdeki yemek sonrası artış, adipoz dokuya yağ asidi taşınmasına ve insülinin etkisi altında lipogeneze neden olur.

Yemek esnasında insulin, glukoz ve lipitlerde simultane artış, karaciğer ve beyaz yağ dokusunda trigliserit yapımı ve depolanmasını stimule eder. Tersine, açlık sırasında insülinin düşmesi, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile glikojen yıkımını ve kas, karaciğer ve böbrek gibi çeşitli dokular tarafından kullanılmak üzere yağ asitlerinin (lipoliz) salınmasını tetikler.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, beyaz yağ dokusu metabolik aktif endokrin bir organdır. Beyaz yağ dokusunun birçok adipokin salgıladığı ve bir endokrin organ gibi görev gördüğü bilinmektedir. Hormonal, otokrin ve parakrin özellikte olan 100'den fazla adiposit kaynaklı peptit hormon, inflamatuar mediatörler, biyoaktif lipitler ve paketlenmiş miRNA molekülleri sentezler. Adipokinlerin ve lipokinlerin üretimi ve salgılanması, yağ dokusunun enerji durumuna bağlıdır ve bu faktörler, iştah, tokluk, termogenez, inflamasyon, doku onarımı, bağışıklık fonksi-

yonları, kan basıncı, glikoz ve lipid düzeylerini özel olarak regüle ederek sistemik enerji metabolizmasına katkıda bulunur. Beyaz yağ doku kaynaklı en önemli adipokinler; leptin, adiponektin, resistin ve asprosindir.

6. Asprosin

Asprosin, glikoz homeostazını düzenleyen protein yapılı bir hormondur. Asprosin açlıkla indüklenir ve esas olarak beyaz yağ dokusundan salgılanır. Temelde glukojenik bir hormondur. Hepatik glukoz üretimini destekler. Oreksijenik bir olarak işlev görür. Arkuat nukleustaki AgRP (Agouti-related protein) nöronları aktive ederek gıda tüketimini ve vücut ağırlığını artırır.

Asprosin ilk olarak 2016 yılında Neonatal progeroid sendrom (NPS) hastalığı olan bireylerde keşfedilmiştir. (Bu hastalar, FBN1'de kesilmiş bir mutasyon nedeniyle asprosin eksikliği olan hastalardır). Bu hastalar çok az besin tüketmeleri ve ileri derecede zayıf olmalarıyla karakterizedir. Buna rağmen plazma insülin değerleri çok düşük seyretmektedir.

Asprosin açlıkla indüklenen glukojenik bir protein hormondur. Hepatik glukoz üretimini ve insülin duyarlılığını kontrol eder. Bu hormonun işlevi, hücre içi cAMP seviyelerini artırarak karaciğer glikoz depolarının salınmasını tetiklemek için Olfaktör Reseptörü (OLFR734) tarafından G-protein-cAMP-Protein kinaz A (PKA) yolunu aktive etmek ve glikozun dolaşıma hızlı bir şekilde salınmasına neden olmaktır. Dolaşımdaki asprosin değerleri açlıkta artar (bazal glukoz) ve beslenmeyle azalır (yüksek glukoz). Kan glukozu plazma asprosini üzerine supresif etki yapar (negatif feedback). Asprosinin insanlarda, farelerde ve sıçanlarda sirkadiyen bir ritme sahip olduğu ve açlığın dolaşımdaki asprosin seviyesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir.

6.1.Asprosinin Moleküler Yapısı

Yağ dokusundaki esas ekstraselüler matriks komponentleri fibronektin, fibrillin-1, elastin, kollagen I, III, IV, V ve VI, laminin α2 ve α4'tür.

Yağ dokusu diferansiasyonu sırasında, pre-adipositler olgun adipositlere dönüşür. Fibronektin, adipogenezin preadiposit aşamasında erkenden ortaya çıkar, ancak farklılaşma sürecinde bozulur. Adiposit farklılaşmasının bir inhibitörü olan Pref-1, doğrudan fibronektin ile etkileşime girer ve adiposit farklılaşmasını inhibe etmek için integrin sinyal kaskadını downregule eder. Yapılan çalışmalar, fibrillin-1'in adipogenez sırasında fibronektinle benzer bir ekspresyon paterni izlediğini göstermektedir.

Asprosin, profibrillinin (FBN1 tarafından kodlanan) C-terminal klivaj ürünüdür. Profibrillin, proteaz furin tarafından C terminalinde bölünen 2.871 amino asit uzunluğunda bir proprotein olarak çevrilir. Bu, olgun fibrillin-1'e (hücre dışı bir matriks bileşeni) ek olarak 140 amino asit uzunluğunda bir C-terminal bölünme ürünü oluşturur. Profibrillin'in C-Terminal Bölünme Ürünü olan Asprosin, açlığa duyarlı bir plazma proteinidir. Asprosin, plazmada tutarlı nanomolar seviyelerde bulunur.

6.2.Fibrillin-1

İnsanda fibrillinler 3 ayrı gen tarafından kodlanır, FBN-1, FBN-2, FBN-3. Kemirgenlerde FBN3 inaktivedir. Fibrillin-1 yaşam boyu eksprese olur. Fibrillin-2 ve 3 ise embriyonik gelişim sırasında bulunur. Fibrillin-1 350 kDa'luk bir glikoproteindir. Esas olarak mezenkimal kaynaklı hücrelerde eksprese edilir. Fibrillin-1, prekürsör olan profibrillin olarak sentezlenir. Bu prekürsör, endoproteaz furin tarafından N- ve C- prodomainlere yarıklanır ve sonuçta matür ve yaklaşık 320 kDa'luk fibrillin meydana gelir. İşlenmiş fibrillin-1, mikrofibril ile ilişkili glikoproteinler (MAGP'ler) dahil olmak üzere diğer proteinlerle birlikte, periyodik bir şekilde N-terminalden C-terminale doğru etkileşimleri yoluyla bir dizi mikrofibrilleri oluşturmak üzere birleştirilir. Fibrillin içeren mikrofibrillerin temel işlevlerinden biri, elastik dokularda elastik lif formasyonu için doku iskelesi sağlamaktır. Non-elastik dokularda fibrillin içeren mikrofibriller bazal membranla sıkıca bir araya gelerek yapısal bir görev ortaya koyar. Fibrillin-1'in bir diğer önemli rolü de, ekstraselüler matrikste (ECM)'de TGF- β biyoyararlanımını latent TGF-β bağlayıcı protein-1 ve -4 ile direkt etkileşim ile latent TGF-β kompleksini stabilize etmek yoluyla düzenlemektir. Mikrofibril ile ilişkili MAGP-1, TGF-β ve kemik morfogenetik protein-7'nin aktif formunu bağlayarak mikrofibril aracılı büyüme faktörü sinyallemesinde kritik bir rolü olduğunu düşündürür. MAGP-1'in ablasyonu genel yağlanma ve vücut yağının artmasına neden olur ve yüksek TGF- β seviyeleri ile ilişkilidir.

6.3.Asprosinin Etki Mekanizması

Asprosin santral sinir sisteminde ve metabolizmasında önemli rol oynar. Glukoz metabolizması, insülin direnci, apoptozis ve iştah düzenlenmesinde önemli görevleri vardır. Açlıkta salınımı artar ve karaciğerde glukoz üretimini destekler. Hipotalamustan iştahı stimule eder. Bunu da G protein bağlı bir reseptör üzerinden cAMP sinyal yolağını aktive ederek yapar. Karaciğeri glukoz sekresyonu için indükleyerek homeostazisin devamını sağlar, dolayısıyla asprosin açlıkta rol oynayan bir hormondur. Tek doz asprosin enjeksiyonu kan glukozunda artış ve hiperinsülinemi ile sonuçlanır.

Karaciğer asprosinin hedef organıdır. Buradaki görevi glukojen olarak depolanmış glukoz üzerinedir. Glukojen açlık sırasında hızlı bir şekilde dolaşıma verilir. ASP tedavisinin katabolik hormonların (glukagon, katekolaminler, glukokortikoidler) plazma değerleri üzerine bir etkisi yoktur. İnsulin direnci olanlarda plazma asprosin değerleri artar.

Asprosin karaciğerde cAMP sekonder haberci yolağını ve Protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. Hepatik glukoz salınımını, G proteini-cAMP-PKA aksını kullanarak artırır. Glukagon ve katekolaminler de aynı hücre içi sinyal yolağını kullandığından, glukagon reseptörünü veya beta-adrenerjik reseptörü inhibe etmenin, asprosinin hepatosit glukoz salınımını artırma yeteneği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sonuçta, asprosinin, glukagon ve katekolaminler tarafından kullanılanlardan farklı bir hücre yüzeyi reseptör sistemi kullandığı gösterilmiştir. İnsulin ise intraselüler cAMP'de düşüşe neden olur. İnsulinin etkisinin asprosinle zıt olup olmadığının araştırılması sonucunda ise, asprosin ilişkili PKA aktivasyonunun ve glukoz salınımının insülin tarafından suprese edildiği gösterilmiştir.

6.4.Asprosinin Klinik Önemi

İnsülin direnci ve obezitede vücutta asprosin düzeyleri patolojik olarak artar. Tersine, asprosinde bir genetik eksiklik olan **neonatal progeroid sendrom (NPS)**, iştah azlığı ve ileri derece zayıflıkla karakterizedir. Asprosinin tek doz enjeksiyonu farelerde, insandakine benzer bir şekilde, kan glukoz ve insülin değerlerinde hızlı bir artışa neden olur. Farelerde asprosinde azalma insülin duyarlılığını artırır, iştah ve vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Asprosin tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında yükselir. Kadınlarda yapılan bir çalışma, tip2 DM ve polikistik over (PCOS) hastalarında plazma asprosin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu göstermektedir. Aşırı kilolu bireylerde ise zayıflara göre asprosin düzeyi yüksektir.

Yağ dokusunun ve bazal zarların interstisyel ekstraselüler matriksi, kilo alma veya verme sırasında adipositlerin genişlemesine veya küçülmesine izin vermek için kapsamlı remodeling'e (yeniden şekillenmeye) tabi tutulur. Bu durum, yağ dokusu ve iskelet kasları gibi çeşitli metabolik dokularda diyet kaynaklı insülin direncine katkıda bulunur. Obez bireylerin visseral yağ dokusunda, obez olmayan insanlara kıyasla bazı bazal membran bileşelerinin (COL4A1, LAMC1, SPARC, HSPG2, NID1) mRNA ekspresyon seviyeleri artmıştır. Ayrıca, artmış COL4A1, glukoz metabolizması parametreleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Obezitede yaygın olarak yağ dokusunda fibrozis görülür. Bu olay artmış

inflamatuar sitokinler tarafından ağırlaştırılır.

Adipokinler vücudun enerji metabolizmasında kritik rol oynar. Adipokin seviyelerindeki değişiklikler metabolik hastalıkların gelişmesine katkı sağlar. Açlık esnasında dolaşımdaki asprosin düzeyi artar ve hepatik glukoneogenezi indükler. İnsanda ve farede asprosin düzeyi insülin direnci, obezite ve tip 2 diabetes mellitusta artarken NPS hastalarında ise azalır.

Non-esterifiye yağ asitlerinin ve kan glukozunun yükselmiş değerleri pankreatik beta hücre disfonksiyonu ve apoptozisine katkı sağlar. Bu etkiyi de inflamasyonu indükleyerek yapar. Bunun sonucunda tip 2 diabetes mellitus gelişir. Anormal serum serbest yağ asiti düzeyleri pankreas beta hücrelerinde oksidatif stres, c-Jun N-terminal kinase (JNK), nuklear factor-kappa B (NFκB) sinyal yolağında aktivasyon, inflamasyon, hücresel disfonksiyon ve apoptozise neden olur. Yapılan klinik çalışmalar, inflamasyonun supresyonunun, hiperglisemi ve β hücrelerinden insülin salgılanmasının düzenlenmesi yoluyla tip 2 diyabeti iyileştirdiğini göstermiştir. Tersine, TNF-alfa, interferon gama (IFNγ) ve interlökin 1 beta (IL-1β) gibi dolaşımdaki proinflamatuar sitokinler, kalsiyum akışının bozulması yoluyla β hücresi insülin salgılanmasını artırır. Ayrıca, TNF-alfa, beta hücre inflamasyonunu indükler, böylece adacık amiloid polipeptidinin (IAPP) birikmesi yoluyla β hücresi apoptozuna neden olur.

Asprosin diabetojenik etki gösterir. Açlık, serum asprosin düzeyini artırarak, hipoglisemiyi önlemek için G protein-cAMP-PKA'ya bağlı bir yolla hepatik glikoz üretimini uyarır. Bununla birlikte, hayvan modellerinde asprosin uygulamasının hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olduğu bilinmektedir.

Palmitat asprosin ekspresyonunu artırır. Asprosin JNK fosforilasyonunu TLR-4 bağımlı bir yolakla upregule eder. Bu upregulasyon, adacık hücrelerinde inflamasyon, hücresel disfonksiyon, ve apoptozise neden olur.

7. Sonuç

Vücutta bulunan yağ doku termogenez ve enerji deposu olmanın yanı sıra pek çok biyoaktif molekülü salgılayarak homeostazise katkı sağlar. Ayrıca salgıladığı adipokinler nedeniyle de hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir. Vücuttaki yağ depolarının artışı olarak nitelendirilen obezitenin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için yağ dokunun makroskobik ve mikroskobik morfolojisi ile moleküler yolaklarının iyi bilinmesi gerekir.

Kaynaklar

Adalı, Y., Binnetoğlu, K., Eroğlu, H. A., Kaya, N., & Güvendi, G. F. (2018). The RelationshipBetween Histopathologic Findings and Body Mass Index in Sleeve Gastrectomy Materials. *Obesity Surgery*, *29*(1), 277–280. https://doi.org/10.1007/s11695-018-3518-z

Adalı, Y., Toyran, T., Eroğlu, H. A., Binnetoğlu, K., Aksu Akkan, S., Güvendi, B., & Fındık Güvendi, G. (2019). Histopathological Findings In Sleeve Gastrectomies: Analysis Of 63 Cases. *E-Journal of New World Sciences Academy*, *14*(4), 189–193. https://doi.org/10.12739/nwsa.2019.14.4.1b0081

Ahima, R. S., & Antwi, D. A. (2008). Brain Regulation of Appetite and Satiety. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *37*(4), 811–823. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.08.005

Amin, T., & Mercer, J. G. (2016). Hunger and Satiety Mechanisms and Their Potential Exploitation in the Regulation of Food Intake. *Current Obesity Reports*, *5*(1), 106–112. https://doi.org/10.1007/s13679-015-0184-5

Avram, A. S., Avram, M. M., & James, W. D. (2005). Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *53*(4), 671–683. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.05.015

Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., Hannan, L., MacInnis, R. J., … Hoppin, J. A. (2010). Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *New England Journal of Medicine*, *363*(23), 2211–2219. https://doi.org/10.1056/nejmoa1000367

Bjørndal, B., Burri, L., Staalesen, V., Skorve, J., & Berge, R. K. (2011). Different Adipose Depots: Their Role in the Development of Metabolic Syndrome and Mitochondrial Response to Hypolipidemic Agents. *Journal of Obesity*, *2011*, 1–15. https://doi.org/10.1155/2011/490650

Björntorp, P. (1996). The regulation of adipose tissue distribution in humans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *20*(4), 291–302. Retrieved from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8680455/

CDC. (2020, September 17). Defining Adult Overweight and Obesity. Retrieved from Centers for Disease Control and Prevention website: https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html

Ceylan, H. İ., & Saygın, Ö. (2020). An investigation of the relationship between new fasting hormone asprosin, obesity and acute–chronic exercise: current systematic review. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1–12. https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1767652

Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular

Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *7*. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022

Chusyd, D. E., Wang, D., Huffman, D. M., & Nagy, T. R. (2016). Relationships between Rodent White Adipose Fat Pads and Human White Adipose Fat Depots. *Frontiers in Nutrition*, *3*. https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00010

Eroğlu, H. A., Adali, Y., Beşeren, H., Fındık Güvendi, G., & Binnetoğlu, K. (2019). Association of Histopathology and Hemogram Findings Following Sleeve Gastrectomy. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*, *14*(4), 160–164. https://doi.org/10.1089/bari.2019.0053

Fuster, J. J., Ouchi, N., Gokce, N., & Walsh, K. (2016). Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, *118*(11), 1786–1807. https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306885

Goel, R., Alharthi, M., Jiamsripong, P., Cha, S., & Mookadam, F. (2010). Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: A cross-sectional observational study. *Heart Views*, *11*(3), 103. https://doi.org/10.4103/1995-705x.76801

Guglielmi, V., & Sbraccia, P. (2017). Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, *23*(1), 3–14. https://doi.org/10.1007/s40519-017-0467-9

Hruby, A., & Hu, F. B. (2014). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *PharmacoEconomics*, *33*(7), 673–689. https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x

Huang, N., Mao, E.-W., Hou, N.-N., Liu, Y.-P., Han, F., & Sun, X.-D. (2020). Novel insight into perirenal adipose tissue: A neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease. *World Journal of Diabetes*, *11*(4), 115–125. https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i4.115

Jung, T. W., Kim, H., Kim, H. U., Park, T., Park, J., Kim, U., … Jeong, J. H. (2019). Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKCδ-activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *Journal of Cellular Physiology*, *234*(11), 20888–20899. https://doi.org/10.1002/jcp.28694

Kalananthan, T., Lai, F., Gomes, A. S., Murashita, K., Handeland, S., & Rønnestad, I. (2020). The Melanocortin System in Atlantic Salmon (Salmo salar L.) and Its Role in Appetite Control. *Frontiers in Neuroanatomy*, *14*. https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00048

Kocaman, N., & Kuloğlu, T. (2020). Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue and Cell*, *66*, 101397. https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101397

Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., & Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *486*, 96–104. https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.03.001

Lenzi, A., Migliaccio, S., Lorenzo Maria Donini, & Springerlink (Online Service. (2015). *Multidisciplinary Approach to Obesity : From Assessment to Treatment* (pp. 3–12). Cham: Springer International Publishing.

Li, X., Liao, M., Shen, R., Zhang, L., Hu, H., Wu, J., … Zheng, H. (2018). Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators of Inflammation*, *2018*, 1–12. https://doi.org/10.1155/2018/7375294

MacKenzie, R. G. (2006). Obesity-associated mutations in the human melanocortin-4 receptor gene. *Peptides*, *27*(2), 395–403. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.03.064

Mancio, J., Oikonomou, E. K., & Antoniades, C. (2018). Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart*, *104*(20), 1654–1662. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312324

Maury, E., Ehala-Aleksejev, K., Guiot, Y., Detry, R., Vandenhooft, A., & Brichard, S. M. (2007). Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *293*(3), E656-665. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00127.2007

Mescher, A. L., & UchôaC. (2016). *Junqueira's basic histology : text and atlas*. New York: Mcgraw-Hill Medical.

Mittal, B. (2019). Subcutaneous adipose tissue & visceral adipose tissue. *Indian Journal of Medical Research*, *149*(5), 571. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1910_18

Muthu, M. L., & Reinhardt, D. P. (2020). Fibrillin-1 and fibrillin-1-derived asprosin in adipose tissue function and metabolic disorders. *Journal of Cell Communication and Signaling*, *14*(2), 159–173. https://doi.org/10.1007/s12079-020-00566-3

Nagy, E., Jermendy, A. L., Merkely, B., & Maurovich-Horvat, P. (2017). Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Archives of Medical Science: AMS*, *13*(4), 864–874. https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63259

Oussaada, S. M., van Galen, K. A., Cooiman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., … Serlie, M. J. (2019). The pathogenesis of obesity. *Metabolism*, *92*, 26–36. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.012

Overweight and Obesity | NHLBI, NIH. (n.d.). Retrieved from www.nhlbi.nih.gov website: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/overweight-and-obesity#:~:text=Lack%20of%20physical%20activity%2C%20unhealthy

Purnell, J. Q. (2018, April 12). Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. Retrieved from Nih.gov website: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/

Romere, C., Duerrschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., … Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*, *165*(3), 566–579. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.063

Ross, M. H., Wojciech Pawlina, & Williams. (2015). *Histology : a text and atlas*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.

Russell, J. A. (2018). Fifty Years of Advances in Neuroendocrinology. *Brain and Neuroscience Advances*, *2*, 239821281881201. https://doi.org/10.1177/2398212818812014

Sacks, H., & Symonds, M. E. (2013). Anatomical Locations of Human Brown Adipose Tissue: Functional Relevance and Implications in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, *62*(6), 1783–1790. https://doi.org/10.2337/db12-1430

Toda, C., Santoro, A., Kim, J. D., & Diano, S. (2017). POMC Neurons: From Birth to Death. *Annual Review of Physiology*, *79*(1), 209–236. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034110

WajchenbergB. L. (2000). Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*, *21*(6), 697–738. https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415

Wen, M.-S., Wang, C.-Y., Yeh, J.-K., Chen, C.-C., Tsai, M.-L., Ho, M.-Y., … Hsieh, I-Chang. (2020). The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovascular Disorders*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s12872-020-01680-1

World Health Organization. (2020). Obesity and Overweight. Retrieved from Who.int website: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

Zoico, E., Rubele, S., De Caro, A., Nori, N., Mazzali, G., Fantin, F., … Zamboni, M. (2019). Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Frontiers in Endocrinology*, *10*. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00368

Zwick, R. K., Guerrero-Juarez, C. F., Horsley, V., & Plikus, M. V. (2018). Anatomical, physiological and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metabolism*, *27*(1), 68–83. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.002

Bölüm 5

PREEKLAMPSİNİN MATERNAL-FETAL ETKİLERİ, YÖNETİMİNDE GÜNCEL EBELİK/HEMŞİRELİK YAKLAŞIMLARI

Cansu IŞIK[1]
Esra SARI[2]

1 Arş. Gör. Dr. Cansu IŞIK, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü.
2 Arş. Gör. Dr. Esra SARI, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

1.Preeklampsi Tanımı ve İnsidansı

Gebelik süreci kadınlar için bir takım fizyolojik ve psikolojik değişimlerin yaşandığı dönem olarak bilinmektedir. Bu dönem sorunsuz ve sağlıklı ilerleyebileceği gibi, birtakım komplikasyonlar da yaşanabilmektedir. Gelişen komplikasyonların en erken dönemde saptanması ve uygun girişimlerin yapılması maternal ve fetal iyilik halinin korunması açısından önem arz etmektedir (Taşkın 2016, Pierra ve ark 2018).

Preeklampsi gebeliğin hipertansif hastalıkları arasında yer alır. 20. Gebelik haftasından sonra kan basıncının ≥ 140/90 olması ve proteinürinin veya son organ disfonksiyonunun eşlik etmesiyle karakterize sistemik bir hastalık süreci olarak tanımlanır. Birden fazla organ tutulumu görülebilir ve kötü plasental perfüzyona neden olabilir (ACOG 2013).

2013 yılında revize edilmiş ACOG preeklampsi tanı kriterlerine aşağıdaki tabloda yer verilmiştir.

Preeklampsi Tanı Kriterleri (ACOG 2013)		
	Preeklampsi	Şiddetli Preeklampsi
Hipertansiyon	20.gebelik haftasından sistolik kan basıncı≥140 mmHg ya da diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg olmasıdır (en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde ve daha önce normal değerde kan basıncı olan gebede)	Sistolik kan basıncı ≥160 mmHg ya da diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg olması durumu (Yatak istirahati halindeyken, antihipertansif tedavinin başlanmadığı durumda ve dört saat ile yapılan iki ölçümde)
ve		
Proteinüri	• İdrarda (24 saatlik) ≥300 mg proteinüri veya •Protein/Kreatinin ≥0.3mg/dL •Kantitatif diğer ölçümlerin yapılamadığı zamanlarda idrar çubuğu ile yapılan ölçümde 1+ proteinüri varlığı.	
Proteinüri yoksa yeni başlayan hipertansiyona aşağıdaki belirtilerden birinin yeni başlaması durumunda		

Trombositopeni	Trombosit sayısının 100.000/mikrolitre'nin altında olmasıdır.	
Böbrek Yetmezliği	Serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg/dL'nin üzerinde olması ya da serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artmasıdır (başka bir böbrek hastalığının yokluğunda).	
Karaciğer Enzimlerinde Bozulma	Karaciğer transaminazlarının (ALT, AST) normal konsantrasyonun iki katına kadar artmasıdır.	
Karaciğer Enzimlerinde Bozulma		Şiddetli sağ üst kadran ağrısının ya da tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrının olması veya her ikisinin birlikte olmasıdır (başka bir tanı ile açıklanamayan durumlarda).
Serebral ve Görme Bozuklukları		Yeni başlayan serebral ve görme bozukluklarının olmasıdır.

Tanı Kriterlerindeki Değişiklikler:

• Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (The National Heart, Lung, and Blood Institute-NHLBI) ödem bulgusunu normal gebeliklerin çoğunda karşılaşıldığı gerekçesiyle preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarmıştır.

• "Hafif preeklampsi" tanısı ilerleyici olan sürecin ve semptomların gözardı edilmesine neden olabileceği düşüncesiyle klinik değerlendirmelerde tanı kriterlerinden çıkarılmıştır.

• Kan basıncı 140/90 mmHg'nın altında olan gebelerin sistolik kan basıncının 30 mmHg ve diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde yükselmesi tanı kriterlerinden kaldırılmıştır.

• 5 gr'dan fazla olan "massif proteinüri"nin idrardaki protein miktarı ile preeklampsi arasında minimal bir ilişki olduğunu öne süren güncel çalışmalar nedeniyle Şiddetli preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarılmıştır (ACOG 2013, NHLBI 2000).

Gebelik ve doğum komplikasyonları üreme çağındaki (15-49 yaş) kadınlar arasında mortalite ve morbidite nedenleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Dünya'da 2015 yılında her gün yaklaşık 830 kadın gebelik ve doğum komplikasyonlarına bağlı nedenlerden yaşamını kaybetmiştir. Ölümün başlıca nedenleri çoğunlukla önceden var olan tıbbi durumlarla gebelik arasındaki etkileşime bağlı olmakla birlikte; kanama, hipertansiyon, enfeksiyonlar ve dolaylı nedenler bildirilmiştir (WHO 2018). Ülkemizde 2018 Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise anne

ölüm hızı yüz bin canlı doğumda 13,6 olarak rapor edilmiştir (TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018). Maternal- fetal morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelen preeklampsi toksemi olarak da belirtilmektedir. Anne ölümlerinin %12.0'si Dünya genelinde şiddetli preeklampsi-eklampsi nedeni ile olmaktadır (WHO 2018). Türkiye'de preeklamsi-eklamsiye bağlı anne ölümleri doğrudan anne ölüm nedenleri arasında kanamadan sonra %13,6 oranı ile ikinci sırada yer almaktadır (Şencan ve ark 2014).

2. Risk Faktörleri

Literatürde preeklampsi için belirtilen risk faktörlerinden bazılarına aşağıda yer verilmiştir;

- Düşük sosyoekonomik düzey,
- Daha önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsünün varlığı,
- Anne yaşı (40 yaş ve üzeri),
- Nulliparite,
- Çoğul gebelik,
- Molar gebelik,
- Yardımcı Üreme Teknikleri,
- Ölü doğum öyküsü,
- Kronik hipertansiyon,
- Kronik böbrek hastalığı,
- Vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması,
- Dekolman öyküsü
- HIV(+),
- Siyah ırk (O'Brien, Tay ve Chan 2003, Duckitt ve Harrington 2005, Gaugler-Senden ve ark 2008, Bartsch ve ark 2016, Roberts, Roberts ve Redman 2017, Berkel ve Oğlak 2020).

3. Preeklampsinin Etyolojisi

Sağlık alanında her geçen gün ilerleyen teknolojiye rağmen preeklampsinin etyolojisi kesin olarak bilinememektedir. Anormal plasenta gelişimi, inflamasyon, immünolojik, genetik, anjiyotensin II'ye karşı artmış hassasiyet, anormal anjiyogenez ve çevresel faktörler gibi olası

nedenler üzerinde durulmaktadır (Gilbert ve Harmon 2002, Yung ve ark 2008, Garrido-Gomez ve ark 2018).

4. Preeklampsinin Patofizyolojisi

Preeklampsinin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın ortaya çıkmasında plasental ve maternal faktörlerin etkili olabileceğine dair görüşler vardır. En çok üzerinde durulan mekanizma, anormal plasentasyon ve maternal enflamatuar yanıt olarak belirtilmektedir (Mayrin, Costa ve Cecatti 2018).

Preeklampsinin gebelik döneminde görülmesi ve plasentanın çıkarılması ile gerilemeye başlaması sebebiyle, altta yatan en önemli faktör plasentaya atfetdilmiştir. Literatürde preeklamptik gebelerle yapılan çalışmalarda spinal arterlerde fizyolojik değişimlerin görülmediği, spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde tromboz ve aterom plakları saptandığı bildirilmiştir. Bu durum plasental yatağın beslenme bozukluğuna neden olup, iskemi ve hipoksi gibi durumların gerçeklemesine neden olarak, hayati önem taşıyan organlarda doku perfüzyonunda bozulmaya ve tüm vücut sistemlerini etkileyen bir süreç başlatır (Madazlı ve ark 2000, Madazlı ve ark 2003). Bu süreçte uteroplasental dolaşımda bozulma, kardiyovasküler sistem etkileri, renal hasar, sıvı-elektrolit dengesizliği, pulmoner belirtiler, merkezi sinir sistemi belirtileri, karaciğer fonksiyon bozuklukları, maternal trombositopeni ve koagülasyon değişiklikleri görülebilmektedir (Taşkın 2016, Prut 2018, Mayrin, Costa ve Cecatti 2018).

5. Preeklampsinin Maternal-Fetal Sağlığa Etkileri

Preeklampsi sistemik disfonksiyonlara neden olarak maternal-fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Maternal-fetal morbidite ve mortalite açısından en önemli komplikasyon eklampsi ve HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count) sendromudur (Ferreira ve ark 2016, ACOG 2016, Akalın ve Şahin 2018). Preeklampsinin neden olduğu komplikasyonları iki başlık altında sıraladığımızda;

5.1. Maternal Komplikasyonlar: konvülziyon kliniği, eklampsi, hematolojik komplikasyonlar (trombositopeni, HELLP, DIC), böbrek yetmezliği gibi renal patolojiler, kalp yetmezliği, myokardial enfarktüs gibi iskemik kalp hastalıkları, hepatik rüptür ya da hemoraji, serebral hemoraji, retina dekolmanı ve körlük (Ferreira ve ark 2016, ACOG 2016, Akalın ve Şahin 2018).

5.2. Fetal-Neonatal Komplikasyonlar: intrauterin exitus, perinatal asfiksi ve asidoz, prematürite, oligohidroamniyos, ablasyo plasenta, hiperbilirubinemi, inta uterin gelişme geriliğidir (Ferreira ve ark 2016, ACOG 2016, Akalın ve Şahin 2018).

6. Preeklampsili Gebenin Klinik Tedavisi ve Yönetimi

Preeklampsili gebenin klinik tedavisi ve yönetimi, vazokonstrüksiyonun yarattığı olumsuz maternal ve fetal-neonatal etkileri azaltmaya yönelik olmaktadır. Bu nedenle şiddetli olmayan ve şiddetli olan preeklampsinin klinik tedavi ve yönetiminde tanıya yönelik tedavi ve yönetim esas alınır.

6.1. Şiddetli Olmayan Preeklampsili Gebenin Klinik Tedavi ve Yönetimi: Plasentanın çıkarılmasıyla preeklampsi semptomlarının gerilemeye başlaması nedeniyle ≥37 gebelik haftasında olan gebelerin doğumu önerilmektedir. ≤ 37 gebelik haftasındaki gebelerin maternal ve fetal iyilik halleri takip edilerek miada ulaşılması hedeflenmektedir. Şiddetli epigastrik ağrı, bulantı-kusma, erken membran rüptürü varlığı, ablasyo plesanta, anormal biyofizik skor, şiddetli baş ağrıları, vizüel semptomlar, konvülziyonlar gibi semptomların varlığı ≤ 37 gebelik haftasındaki gebelerin doğum endikasyonları arasındadır (ACOG 2002, Çiçek ve ark 2006).

Şiddetli preeklampsi bulguları göstermeyen preeklamptik gebelerin takibinin ayaktan veya hospitalize edilerek yapılmasıyla ilgili net bir görüş yoktur. Yapılan bir araştırma sonucunda şiddetli preeklampsi bulguları göstermeyen preeklamptik gebelerin takibinin ayaktan veya hospitalize edilerek yapılması arasında anlamlı fark saptanamamıştır (Meher, Abalos ve Carroli 2005).

Şiddetli olmayan preeklamptik gebelerde antihipertansif tedavinin etkinliği kesin olmadığı için önerilmemektedir. Sistolik kan basıncı 140-169mmHg ve diyastolik kan basıncı 90-109 mmHg aralığında olan gebelerin dahil edildiği, 48 çalışmayla yapılan Cochrane temelli bir derlemede antihipertansif tedavinin; maternal ve perinatal sonuçlar arasında anlamlı bir fark oluşturmasa da, ağır preeklampsi gelişme insidansını yarı yarıya azalttığı bildirilmiştir (Abalos, Duley, Steyn ve Henderson Smart 2007).

6.2. Şiddetli Preeklampsili Gebenin Klinik Tedavi ve Yönetimi: 34.gebelik haftası şiddetli preeklamptik semptomları olan gebelerde doğum endikasyonunda kritik bir sınır olarak kabul edilir. >34. Gebelik haftasında olan şiddetli preeklamptik semptomları olan gebelerde ise fe-

tal akciğer maturasyonuna bakılmasızın doğum önerilmektedir. Rüptüre olmuş membranlar, nonreaktif NST, fetal distess varlığı gibi durumlarda gebelik haftasına bakılmaksızın doğum gerçekleştirilir (Çiçek ve ark 2006, ACOG-a 2013).

Sistolik kan basıncı ≥160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg olduğu durumlarda kan basıncını 140-150/90-100 mmHg'de dengelemek adına antihipertansif tedaviye başlanmaktadır. Kan basıncındaki düşmelere maternal-fetal etkileri olacağı için dikkat edilmelidir (El-Sayed ve Borders 2017).

MgSO4 şiddetli preeklamptik gebelerde nöromusküler irritabiliteyi azalttığı için kullanılan diğer tedavi protokolüdür. Antikonvülsif özelliği sayesinde eklampsiyi önlemekte ve aynı zamanda vasküler rezistansı düşürerek kan basıncını da kontrol altında tutmaktadır (Brookfi ve ark 2016, Rimal ve ark 2017). ACOG kan basıncı <160/110 mmHg olan preeklamptik gebelerde maternal bulgular yoksa rutin olarak MgSO4 uygulanmasını önermemektedir (ACOG 2013).

7. Preeklampsili Gebenin İzleminde Güncel Ebelik/Hemşirelik Yaklaşımları

Preeklampsinin yönetimi ve izleminde hedef preeklemapsinin eklampsiye dönüşümünü engelleyerek, maternal ve fetal sağlığı en üst seviyede tutma, matür ve sağlıklı yenidoğanın doğumunu sağlamaktır. Bu amaca ulaşmada preeklampsinin şiddeti ve seyri, maternal ve fetal durum, fetal gestasyonel yaş ve eylemin başlamasına yönelik faktörler önem taşımaktadır. Multidisipliner ekibin en önemli üyelerinden olan ebe/hemşirelerin preeklampsinin yönetiminde bu faktörleri bilmeleri, bakım ve takibin sağlanmasında yol gösterici olmaktadır (Natraj ve ark 2016, Anderson ve Schmella 2017, Ferreira ve ark 2016, Yüksekol ve Başer 2019). Bu nedenle preeklampsili gebenin izleminde ebelik/hemşirelik yaklaşımı evde izlem, klinikte izlem ve postpartum süreçte takip ve danışmanlık olarak üç başlık altında incelenecektir.

7.1. Preeklamptik Gebenin Evde İzlemi:

Hospitalizasyon gerektirmeyen şiddetli olamayan prekeklamptik gebenin evde izlemi danışmanlık ve eğitim girişimlerini kapsar. Bu kapsamda ebe/hemşire gebeyi maternal semptomlar, fetal hareketlerin günlük takibi konusunda bilgilendirmeli ve haftada bir kez sağlık kuruluşunda kan basıncı ölçümü, karaciğer enzimleri, trombosit sayılarının kontrolü ve fetal sağlığın değerlendirilmesi için NST takibi konusunda yönlendirmelidir (Akalın ve Şahin 2018, Ferreira ve ark 2016, Yüksekol

ve Başer 2019). Doğum öncesi kliniğe başvuran 30 gebede preeklampsinin yönetimine ilişkin planlanan eğitim programının etkinliğinin değerlendirildiği bir araştırmada; planlanan öğretim programının doğum öncesi gebelerin preeklampsi yönetimine ilişkin bilgilerini geliştirmede etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Chaudhary 2016).

113 yüksek-riskli preeklampsili gebe ile yapılan bir araştırmada; ebe ve hemşireler tarafından verilen bir eğitim programının gebelerde preeklampsiye dair yarattığı farkındalık incelenmiştir. ACOG 2013 rehberi doğrultusunda hazırlanan 2 saatlik eğitim programının içeriğinde; preeklampsi tanılaması, belirtileri, nedenleri, risk faktörleri ve semptomlar gibi bilgiler yer almıştır. Ayrıca gebelere dipstick ile proteinüri takibi ve değerlendirilmesi öğretilmiştir. Araştırma sonucunda kontrol grubuna kıyasla eğitim programı uygulanan girişim grubundaki gebelerde preeklampsi farkındalık puan ortalamasında anlamlı bir fark olduğu, ayrıca 1.dk ve 5. dk Apgar skorları ve ortalama diyastolik kan basıncı açısından her iki grup arasında önemli bir fark görüldüğü bildirilmiştir (Alnuami, Abuidhail ve Abuzaid 2020). Ebe ve hemşireler hastalığın önlenmesi ve iyileştirilmesinde multidisipliner ekipte anahtar üyelerdir. Bu nedenle literatürdeki araştırma örnekleri de göstermektedir ki, ebe ve hemşirelerin toplumda ve doğum öncesi kliniklerde preeklampsi farkındalığını artırmada eğitim programları oluşturma ve yürütmeleri preeklampsinin seyri için son derece önem taşımaktadır.

7.2. Preeklamptik Gebenin Klinikte İzlemi:

Vazokontrüksiyondan kaynaklanan maternal-fetal riskleri azaltmak amacıyla klinikte takip edilen gebenin izleminde ebe/hemşireler aşağıda yer alan adımlar doğrultusunda hareket etmelidirler;

- Gebe sol yan pozisyonda sessiz, sakin ve loş bir hastane odasında yatak istirahatine alınır.
- Düşme riskine karşı yatak kenarları yastıkla desteklenerek, yatak kenarlıkları kaldırılır
- Gebe monitörize edilerek, kan basıncı başlangıçta 15 dakika aralıklarla, stabilize olduktan sonra ise saatte bir izlemi yapılır.
- Nabız ve solunum her 1-4 saatte bir endikasyona göre daha sık değerlendirilir.
- Her 4 saatte bir, vücut ısısı değerlendirilir.
- Elektronik fetal monitör ile fetal kap hareketleri değerlendirilir.

- Maske veya nasal kanül yardımı ile 4-6 dk/lt oksijen verilir.
- Sistolik kan basıncı ≥160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg ise antihipertansif tedavi başlanır.
- IV infüzyona başlanır.
- Üretral katater takılarak, saatlik aldığı-çıkardığı izlemi yapılır ve kaydedilir.
- Şiddetli preeklampsi olgularında MgSO4 kullanılır. MgSO4 yükleme dozu infüzyon olarak 15-20 dk/4-6 gr başlanamakta, 1.5 gram/saat olacak şekilde devam ettirilmektedir. MgSO4 optimal konsatrasyon aralığı kanda 4-8 mg/dl'dir.
- MgSO4 toksisitesine karşı dikkatli olunur. Serum Magnezyum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olması toksisite belirtisidir. Kan basıncındaki ve >14/dk olan solunum sayısındaki düşüş toksisite geliştiğine işaret eder. Bu nedenle MgSO4 uygulamasında yaşamsal bulgular ilaç uygulanmadan önce ve sonra değerlendirilir. Uygulamadan sonra ise 15 dk da bir değerlendirilir. Ayrıca idrar çıkışının 30 ml/saat olarak takip edilmesi toksitite açısından önem taşımaktadır. Çünkü MgSO4'nun neredeyse tamamı böbrekler aracılığı ile atılmaktadır.
- MgSO4 toksititesinde endikasyon varsa hekim istemiyle %10'luk kalsiyum glukonat IV olarak yavaş bir şekilde uygulanır.
- Odada aspiratör ve oksijen tüpü bulundurulur.
- Günlük hematokrit, böbrek fonksiyonlarının (ürik asit, nitrojen ve kreatinin düzeyleri), karaciğer fonksiyonları (karaciğer emzimleri ve LDH düzeyi) kontrol edilir ve değişimler açısından gözlenir.
- Trombositopeni ya da DIC için peteşi izlemi yapılır.
- Baş ağrısı gelişip gelişmediği takip edilir ve var ise lokasyonu ve şiddeti değerlendirilir.
- Görmede bulanıklık ya da değişiklik değerlendirilir.
- Reflkeslerde artış için brakial veya patellar refleksler değerlendirilir.
- Sıvı alımı kısıtlanmaz.
- Pulmoner ödem bulgularını değerlendirmek için öksürük belirtileri gözlenir.
- Plasenta dekolmanı belirtilerine yönelik saatlik vajinal kanama ve abdomende rijidite takibi yapılır.

- Epigastrik ağrı takip edilir.
- Bilinç düzeyine yönelik dikkati ve emosyonel durum değişiklikleri gözlemlenir.
- Gebenin anksiyetesi önlenir.
- Yapılan tüm girişimler (izlem, takip, tedavi uygulamaları, eğitim ve danışmanlıklar) kayıt altına alınır (Doğan Merih ve Kömürcü 2012, Taşkın 2016, Akalın ve Şahin 2018, Anderson ve Schmella 2017, Rimal ve ark 2017).

7.3. Postpartum Süreçte Takip ve Danışmanlık

Gebeliğinde veya erken postpartum süreçte şiddetli preeklampsi öyküsü olan lohusaların ebelik bakımındaki amaç; eklamptik nöbete ilişkin önlemler almak, nöbetin kontrolünü sağlamak, nöbet esnasında kontrolü sağlamak, nöbet sonrası uygun izlem, bakım ve tedaviyi sağlamaktır (Koçak 2016). Bu amaç doğrultusunda yapılması gereken takip ve izlem aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir;

- Yaşamsal bulguların takibi yapılır,
- Preeklampsinin bulguları takip edilir,
- Kan basıncı ≥ 160/110 mm Hg ise 1 saat içinde dâhiliye, kardiyoloji bölümlerince değerlendirilerek acil tedavi düzenlenmelidir.
- Eklampsinin öncü belirtileri konusunda dikkatli olunur,
- Eklamptik nöbete ilişkin önlem alınarak, nöbet gelişirse kontrol altında olması sağlanır,
- Konvülsiyon gelişmişse kontrol, izlem, tedavi ve bakımı sağlanır,
- Konvülsiyon sonrası lohusanın genel durumu değerlendirilerek, kontrol, izlem, tedavi ve uygun bakımı sağlanarak, koruyucu önlemler alınır,
- MgSO4 endikasyonu var ise hekim istemine göre uygulanır ve toksisite belirtileri yönünden gözlenir,
- MgSO4'ın yan etkileri konusunda lohusa ve yakınları bilgilendirilir,
- MgSO4 toksisite belirtileri gözlenmişse, tedavi hemen durdurulur, belirtiler kayıt altına alınarak hekime haber verilir ve idrar miktarı izlenir,

- Lohusanın durumu stabil oluncaya kadar taburcu edilmemelidir,
- Lohusanın loşiası, fundus yüksekliği ve alt ekstremitelerinin değerlendirilmesi yapılır,
- Postpartum komplikasyonlar yönünden izlenir,
- Postpartum dönemde tansiyon normal değerlerde seyrettikten sonra en az 72 saat süreyle anne hastanede takip edilmeli ve 4 saatte bir tansiyon ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncı<150/100 mm Hg, laboratuvar değerleri normal ve preeklamptik bulgular göstermeyen lohusalar, 3. veya 4. günlerde taburcu edilebilir (Koçak 2016, T.C. Sağlık Bakanlığı, Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi 2018).
- ACOG, doğum sonu ilk 72 saat boyunca hastanede veya evde sık aralıklarla kan basıncının takibini önermektedir. Kan basıncı normal aralıkta ise taburculuk sonrası 7 ila 10 gün süre ile takip edilerek kan basıncı takibine vurgu yapmaktadır (ACOG 2013).

KAYNAKÇA

1. Taşkın L (2016) Riskli Gebelikler. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Akademisyen Yayınevi, 13. Baskı, Ankara.
2. Pierre A, Zaharatos J, Goodman D, Callaghan, WM. (2018) Challenges and opportunities in identifying, reviewing, and preventing maternal deaths. Obstet gynecol; 131: 138-142.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists'task force on hypertension in pregnancy. Obstetrics and gynecology, 122(5), 1122.
4. Akalın A, Şahin S. (2018) Preeklampsi: Tanı ve Hemşirelik Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar. Journal of Human Rhythm; 4(2): 88-97.
5. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1-22.
6. WHO Maternal mortality Fact sheet Updated 2018 Erişim: 07.01.2021 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/
7. T.C. Sağlık Bakanlığı (2018) Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018, Mortalite, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara. Erişim Tarihi: 07.01.2021 https://ohsad.org/wp-content/uploads/2020/01/SB_istatistik-y%C4%B1ll%C4%B1%C4%9F%C4%B1-2018.pdf
8. Şencan İ, Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Özcan A, et. al. (2016) 2014 yılı Türkiye ulusal anne ölümlerinin demografi k verilere göre değerlendirilmesi. J Gynecol Obstet Neonatal; 13: 45-47.
9. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS (2003) Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview.Epidemiology;14:368.
10. Duckitt K, Harrington D. (2005) Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking:systematic review of controlled studies. BMJ; 330: 565.
11. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA (2008) Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 140:171.
12. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. (2016) Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ; 353: i1753.
13. Roberts JM, Redman CWG (2017) Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. Placenta; 60:103.

14. Berkel G, Oğlak SC. (2020) Preeklamptik Olgularda Vücut Kitle İndeksi ve Gebelik Haftasının Magnezyum Tedavisi Üzerine Etkileri. Osmangazi Journal of Medicine; 42(5): 525-531.

15. Gilbert, ES., Harmon, JS. (2002). Yüksek Riskli Gebelik ve Doğum El Kitabı. Çeviri Editörü: Taşkın, L. 2. Baskı, Palme Yayınevi, Ankara.

16. Yung HW, Calabrese S, Hynx D, et al. (2008) Evidence of placental translation inhibition and endoplasmic reticulum stress in the etiology of human intrauterine growth restriction. Am J Pathol;173:451-462.

17. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, et al. (2017) Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. Proc Natl Acad Sci USA 2017; 114: E8 468-477.

18. Mayrin J., Costa ML, Cecatti JG. (2018) Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. The Scientific World Journal; 2-9.

19. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. (2000) Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. BJOG; 107: 514–518.

20. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. (2003) Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. Placenta; 24: 510–516.

21. Purut, YE. (2018). Kadın Doğum Board 2. Cilt. Moderntıp Yayınevi, Ankara.

22. Ferreira MB, Silveira CF, Silva SR, Souza DJ, Ruiz MT. (2016) Nursing care for women with pre-eclampsia and/or eclampsia: Integrative review, Rev Esc Enferm USP; 50(2): 324-334.

23. American College of Obstetricians and Gynecologists and Society for Maternal Fetal Medicine 2016. Severe Maternal Morbidity: Screening and Review. Obstetric Care Consensus. (Erişim Tarihi: 20.12.2020). https://www.acog.org/Clinical-Guidance-andPublications/Obstetric-Care-Consensus-Series/Severe-Maternal-MorbidityScreening-and-Review.

24. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. (2002) ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. ObstetGynecol; 99(1): 159-167.

25. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. (2006) Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 39. Bölüm 2.Basım. Güneş Kitabevi, İstanbul.

26. Meher S, Abalos E, Carroli G. (2005) Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. (Cochrane review). CochraneDatabase Syst Rev; (4): CD003514.

27. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson Smart DJ. (2007) Antihypertensive drug therapy formild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev; (1): CD002252.

28. American College of Obstetricians and Gynecologists-a (2013) ACOG committe opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early term deliveries. Obstet Gynecol; 121(4): 908-910.

29. El-Sayed YY, Borders AE (2017) Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 692: Emergent theraphy for acute-onset severe hipertansion during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol; 129: 90-95.

30. Brookfi eld KF, Su F, Elkomy MH, Drover DR, et al. (2016) Pharmacokinetics and placental transfer of magnesium sulfate in pregnant women. Am J Obstet Gynecol; 214: 737.e1-9.

31. Natraj Setty HS, Kumar V, Srinivas BC, Reddy ND, Manjunath CN (2016) Approach to hypertensive disorders in pregnancy, Ann Clin Exp Hypertens, 4(2): 10-39.

32. Anderson CM, Schmella MJ. (2017) Preeclampsia: current approaches to nursing management, Am J Nurs; 117(11): 30-38.

33. Rimal SP, Rijal P, Bhatt R, Thapa K. (2017) Loading dose only versus Standard dose magnesium sulfate seizure prophylaxis in severe pre-eclamptic women. NMA J Nepal Med Assoc.; 56: 388-94.

34. Ferreira MB, Silveira CF, Silva SR, Souza DJ, Ruiz MT. (2016) Nursing care for women with pre-eclampsia and/or eclampsia: Integrative review, Rev Esc Enferm USP; 50(2): 324-334.

35. Yüksekol ÖD, Başer M. (2019) Preeklemside Tanı, Tedavi ve Hemşirelik Yaklaşımları. Sağlık Bilimleri Dergisi; 28: 94-99.

36. Chaudhary G (2016) A study to assess the effectiveness of Planned Teaching Programme (PTP) on the knowledge regarding management of pre-eclampsia among antenatal mothers attending antenatal clinic in selected hospitals of Faridkot, Punjab. Int. J. of Adv.; 4:. 1899-1905.

37. Alnuami K, Abuidhail J, Abuzaid H. (2020). The effects of an educational programme about preeclampsia on women's awareness: a randomised control trial. International Nursing Review 00; 1–11.

38. Doğan Merih Y, Kömürcü N. (2012). Doğum Öncesi Dönemde Hemşirelik Uygulamalarına İlişkin Akış Şemaları. İçinde: Kömürcü N (Editör). Akış Şemaları ile Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

39. Koçak YÇ. (2016) Hipertansiyon Öyküsü Olan Kadının Doğum Sonu Bakımı ve Değerlendirilmesi. Ebelik Uygulama Standartları. Editörler: Özkan B, Turfan EÇ, Toksoy SY, Vize Yayıncılık, Ankara.

40. Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi, Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi (2018) .TC. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Ankara.

Bölüm 6

BEYİN ÖLÜMÜ TESPİTİ VE ORGAN BAĞIŞI

Kemal EYVAZ[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, ORCID ID: 0000-0002-7410-107X

Beyin ölümü, beyin sapının solunum ve bitkisel aktiviteleri düzenleme kapasitesi de dahil olmak üzere tamamen ve geri döndürülemez bir şekilde durması anlamına gelir. Beyin ölümündeki üç temel bulgu koma hali, beyin sapı reflekslerinin olmaması ve apnedir.

Ölüm, bir bütün olarak organizmanın kritik işlevlerinin kalıcı olarak sona ermesi ve geri dönüşü olmayan, biyolojik bir olaydır (E. F. M. Wijdicks, 2001). Beyin ölümü kavramında, dokuların tek başına hayatta kalması mümkünken organ sistemlerinin birbirleriyle entegre çalışması ve işlevlerinin kaybolması anlamına gelir. Bu organ sistemlerinin birbirleriyle iletişimi entegrasyonu beyin ve sinir hücreleri tarafından yapıldığı için beyin ölümü bedenin de ölümü olarak nitelendirilmektedir. Beyin ölümü kavramı her toplumda aynı şekilde kabul edilmese de büyük ölçüde ortak kabul görmüştür (Russell et al., 2019).

Beyin ölümü; beyin ve beyin sapı işlevlerinin geri dönüşsüz ve kalıcı olarak yokluğunu ifade eder. "Beyin ölümü" ifadesi, halk dilinde sıklıkla ciddi beyin hasarı olan hastaları ve tepkisiz kalanları kapsayacak şekilde hatalı olarak kullanılsa da medikolegal açıdan spesifik bir anlamı vardır. Beyin ölümü, beyin sapının solunum ve bitkisel aktiviteleri düzenleme kapasitesi de dahil olmak üzere tamamen ve geri döndürülemez bir şekilde durması anlamına gelir. Beyin ölümü terimi organ bağışı için kritik öneme sahip haliyle ilk kez 1959'da tanımlandı. Çoğu ülkenin beyin ölümü için yasal bir hükmü varken, tanıya yönelik kurumsal protokoller evrensel değildir ve özellikle ekonomik düzeylerine göre tanı araçları değişmektedir; hatta organize nakil ağı olmayanlarda bu hükümler tanımlanmamıştır. Organize tanı protokolüne sahip ülkeler arasında bile, kullanılan kriterlerde önemli farklılıklar vardır (Mollaret & Goulon, 1959; Citerio, Crippa, Bronco, Vargiolu, & Smith, 2014).

Literatürde yetişkinlerde beyin ölümünün en sık sebeplerinden travma ve subaraknoid kanama gelmektedir. Diğerleri arasında intraserebral hemoraji, iskemik inme ve hipoksik-iskemik ensefalopati bulunur. Ek olarak kalıcı yaygın beyin hasarına neden olan durumların herhangibiri beyin ölümü ile sonuçlanabilir (Gordon & Mayer, 2021; Kompanje, Bakker, Slieker, IJzermans, & Maas, 2006).

Kronik hastalıklar nedeniyle organ yetmezliği teşhisi konulan birçok hasta en etkili ve bazen de tek tedavisi organ nakli olduğu için uygun ve yerinde beyin ölümü teşhisi organ bekleyen milyonlarca hasta için hayati önem taşımaktadır.

Tanı:

Klinik kriterler

Yoğun bakımdaki kritik destek ünitesindeki bir hasta için beyin ölümü teşhisi genellikle klinik olarak yatak başında konulabilir. Klinik olarak beyin ölümü için teşhisi için, üç temel bulguya ihtiyaç vardır. Bunlar; koma, beyin sapı reflekslerinin olmaması ve apnedir. Tanımlanabilir bir nedenden ötürü büyük, geri döndürülemez beyin hasarı geçirmiş hastalarda beyin ölümü için bir değerlendirme düşünülmelidir. Beyin ölümü olduğu belirlenen bir hasta yasal ve klinik olarak ölüdür.

Yoğun bakımda takip edilen bir hastanın beyin ölümü adayı olarak bazı ayırıcı tanıların yapılması gerekmektedir; (Goila & Pawar, 2009; Greer, Varelas, Haque, & Wijdicks, 2008; Kumar, 2016)

- Klinik veya görüntüleme olarak santral sinir sistemi hasarı,
- Santral sinir sistemi hasarı ile karışabilecek bulgular veren elektrolit bozuklukları, asit- baz bozukluğu, şok varlığı, endokrin bozukluklar gibi durumların dışlanması
- Santral sinir sistemini etkileyecek her türlü ilaç intoksikasyonunun dışlanması
- Vücut ısısının >36 C olması. Hipotermi beyin ölümü tansında gecikmeye sebep olabilir. Ayrıca pozitif Apne testinin kriterlerinden biri olan PaC02 artışının geç olmasına sebep olabilir.
- Yeterli perfüyonu sağlamak için sistolik kan basıncının gereğinde vazopressor ajan kullanılarak 100 mmHg den büyük olması.

Nörolojik muayene

Kranyal sinirlere yönelik yapılan nörolojik muayene ile aşağıda sıralanan buluguların tamamıyla birlikte serebral ve beyin sapı aktivitesinin nonfoksiyone olduğunu göstermelidir (Laureys & Tononi, 2011; E. F. M. Wijdicks, 2002, 2015).

- Koma hali.
- Supraorbital vaya temporomandibular eklem üzerinde yapıllan ağrılı uyaran sonucunda herhangi beyin kaynaklı hareket olmaması.
- Pupiller ışık refleksinin olmaması. Pupiller orta hatta konumlanmıştır. Adrenal katekolamin deşarjı ile birlikte dilate olabilir ancak beyin ölümü varlığında birkaç saat sonra orta hattaki posizyonuna dönecektir.

● Korneal refleksin olmaması. Korneaya pamukla dokunmalı basınçlı su verilmeli.

● Okülosephalik ve okülovestibular reflekslerin olmaması. Okülosefalik rekleks servikal omurganın sağlam olduğu bilinen hastalarda baş ve boyun hareket ettrilir. Eğer gözler başla birlikte dönmüyorsa refleksin olduğu düşünülür.

Okulovestibular reflekste is dış kulak yolundan 50 ml soğuk suyun verilmesi ve gözlerin testin yapıldığı kulağın tarafına hareket etmesi pozitif test anlamına gelir. İki kulak beş dakika arayla ayrı ayrı test edilir.

● Massetter refleksinin olmaması.

● Gag refleksinin olmaması. Arka faringeal duvara bir cisim ile dokulunur ve damakta yükselme olmaması gerekmektedir.

● Aspirasyon kateteri ile trakeanin uyarılması sonucu öksürüğün olmaması.

● Apne testinin pozitif olması.

Apne testi

Apne testinin yapılması için yukarıda sayılan tüm kriterlerin karşılanması gerekmektedir.

- Vücut ısısı ≥ 36°C,
- Sistolik kan basıncının ≥100 mmHg (gereğinde vaopressorlerle desteklenmeli),
- $PaCO_2$ 35-45 mmHg aralığında olmalı.
- Ayrıca hipoksinin olmaması ve hastanın övolemik olması gerekmektedir.

Apne testi kronik karbondioksit retansiyonu olan hastalarda, nöromuskuler paralizi ve yüksek servikal omurilik lezyonlarının varlığında doğru sonuç vermemektedir. (Lang & Heckmann, 2005; Scott, Gentile, Bennett, Couture, & MacIntyre, 2013)

Prosedür:

- Hasta ventilatörden ayrılır
- Trakea yerleştirilen bir kanül yardımıyla 6 l/dakika %100 oksijen desteği verilir.
- Herhangi bir göğüs veya karın hareketi olup olmayacağı gözlenir.

- 8 dakika sonra ventilatör bağantısı tekrar sağlanır ve arteriyel kan gazında PaO_2, $PaCO_2$ ve kan pH değeri kontrol edilir.

- Solunum hareketi yokluğunda $PaCO_2 \geq 60$ mmHg veya ilk değerine göre 20 mmHg yükselmesi ve pH değerinin <7,28 ise apne testi pozitif kabul edilir.

- Solunum hareketi varsa test negatiftir ve beyin ölümünü desteklememektedir.

- Ayrıca test esnasında sistolik kan basıncı 90 mmHg altına düşüyorsa, kardiyak aritmi gelişiyorsa ve pulse oksimetrede $sPO_2 < 85$ oluyorsa testi sonlandırmak gerekmektedir.

Test sonucunca alınan kan gazında $PaCO_2 \geq 60$ mmHg veya ilk değerine göre 20 mmHg yükselme gerçekleşiyorsa beyin ölümünün klinik olarak doğrular.

$PaCO_2 < 60$ mmHg veya başlangıç değerine göre 20 mmHg yükselme görülmüyorsa beyin ölümü teyiti için doğrulama testlerinin yapılması gerekmektedir.

Beyin ölümü testini yapan kişinin hastanın tedavisini yapan doktorun dışında olması veya hasta organ nakli için aday ise beyin ölümü için değerlendirecek doktorun nakil ekibinden olmaması gerekmektedir.

Destekleyici testler

Çoğu zaman klinik muayene ve apne testi beyin ölümü tanısında yeterli olmakla birlikte bazı durumlarda tanıyı destekleyici testlere ihtiyaç vardır.

Kraniyal sinirler yeterince incelenemediğinde, nöromuskuler felçli hastada, sedasyon alan hastada, Apne testinin uygulanamadığı durumlarda veya gözlem süresini kısaltmak gerektiğinde aşağıda sayılan testler tanı koymaya yardımcı olur (Su et al., 2014; E. F. M. Wijdicks, Varelas, Gronseth, Greer, & American Academy of Neurology, 2010).

Beyin ölümü tanısında ideal destekleyici test için bazı kriterler vardır.

- Bu test hiçbir yanlış pozitif sonuç vermemeli
- Tek başına beyin ölümü tanısı için yeterli olmalı
- İlaç veya hastaya ait metabolik bozukluklardan etkilenmemeli
- Teknik ve sonuç açısından standart olmalı

- Yoğun bakım ünitesinin olduğu merkezde güvenli ve kolay uygulanabilmeli.

Hali hazırda tüm bu kriterleri karşılayan ideal test olmamakla birlikte mevcuttakiler farklı klinik durumlar için birbirlerine tercih edilebilir.

Beyin ölümü teşhisini destekleyici testler arasında serebral anjiyografi ideale en yakın olan testtir. Ancak invaziv bir işlem olması, hipotansif seyreden, kraniyal cerrahi geçirmiş, travması olan hastalarda uygun değildir. Bu koşullar altında elektroensefalografi (EEG) daha faydalı olabilir ancak serebral kan akımını tespit eden testler, hipotermi, ilaçlar ve metabolik faktörlerden elektrofizyolojik testlere göre daha az etkilenir. Bu nedenle, serebral kan akımını tespit eden testler, klinik kriterlerin uygulanamadığı durumlarda en faydalı testlerdendir.

Kan akımını tespit eden testler

İntrakranyal patoloji ve sonucunda gelişen doku ödemiyle birlikte kafaiçi basıncın artışı gerçekleşmekte; bu basıncın sistemik basıncı aşması ile beyne olan arteryel kan akışı durmaktadır.

Beyne kan akımı inceleyen bu testlerle akımın olmadığının gösterilmesiyle beyin ölümü teşhisi desteklenmektedir. Beyne kan akışının olmadığını gösteren testler, genel olarak tüm beyin ölümünü gösterir; vasküler akımın olmadığı beyin dokusunun öldüğü kabul edilir. İntrakraniyal alanda bir miktar arteriyel kan akışının varlığının beyin ölümü teşhisini her zaman engellediği sonucu çıkmaz.

Serebral anjiografi, manyetik rezonans anjiografi (MRA), transkranial doppler ultrasonografi (TKD), biligisayarlı tomografi anjiografi (BTA) ve nükleer sintigrafi yaygın kullanılan kan akımı tespit testleridir. Bu testler için hastanın şok tablosunda olmaması ve sistemik kan basıncının yeterli olması gerekmektedir. Bu testler hipotermi, metabolik bozukluklar gibi durumlardan etkilenmezler.

Serebral anjiyografi

Konvansiyonel serebral anjiyografi, beyin ölümü için serebral kan akışı testleri arasında altın standarttır. İnvaziv bir test olması, hastanın başka bir üniteye transfer edilecek olması nedeniyle, hemodinamik instabil hastada yakın monitoriasyonu gerektirmektedir. Serebral anjiyografide beyin ölümü vakalarında, genellikle karotis bifurkasyonunda veya Willis poligonu ve distalinde kan akışının olmadığını gösterilir. İntrakanyal basınç cerrahisi geçiren, ventriküler şantı olan ve ek olarak bazı

travma hastalarında beyin ölümü olduğu halde intrakranyal kan akımı görülmekte, yanlış negatif sonuç vermektedir (Sawicki et al., 2014).

Transkraniyal Doppler (TKD)

TKD güvenli, non-invaziv ve ucuzr ve yatak başında yapılabilir. Uygulayana bağımlıdır ve uzmanlık gerektirmektedir. Beynin hem ön hem de arka sistem kanlanması incelebilir. Diyastolik akış olmadan küçük sistolik tepe akımları yüksek vasküler direnci gösterir ve beyin ölümü tanısını destekler. Serebral anjiografi ile karşılaştırıldığında hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir. Serebral anjiografide olduğu gibi ventrikuler şantı olan, dreni olan ve büyük kraniotomisi olan hastalarda yanlış negatiflik saptanmıştır (Feri, Ralli, Felici, Vanni, & Capria, 1994; Li, Liu, Xun, Liu, & Huang, 2016).

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA)

Gadolinyumlu MRA'da arteriyel kan akışının olmaması beyin ölümü tanısını destekler. Ayrıca MRA serebral ödem ve kitle durumu hakkında da bilgi verir. İşlemin uzun sürmesi ve bu süre içinde monitorizasyonda problem olabilceğinden hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda uygulanması çok pratik değildir. (Karantanas, Hadjigeorgiou, Paterakis, Sfiras, & Komnos, 2002)

Bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA)

Beyin ölümünün değerlendirilmesinde BTA diğer yardımcı testlerle benzer sonuçlar vermektedir. Orta serebral arter ve kortikal segmentlerinde kontrast madde eksikliği beyin ölümü tanısını doğrulamak için etkili ve güvenilirdir. (Frampas et al., 2009; Taylor et al., 2014)

Nükleer Tıp

Beyin görüntüleme için en yaygın radyonüklid yöntemi, 99mTc işaretli heksametilpropilenaminoksim (HMPAO) ve ardından tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografik (SPECT) beyin sintigrafisidir. İşaretli madde bölgesel kan akışı ile orantılı olarak beyin parankimine nüfuz eder ve beyin ölümü olan hastalarda birkaç saat boyunca önemli bir yeniden dağılım göstermez. Yapılan bir çalışma deyin ölümü tanısında SPECT'in güvenilirliğini doğrulamaktadır; ve non-invzif olduğu için altın standart olarak kuvvetli bir adaydır (Facco et al., 1998; Munari et al., 2005) .

Elektrofizyolojik testler- Beyin ölümü tanısında kullanılan elektrofizyolojik testler arasında EEG ve EP'ler bulunur.

Elektroensefalografi (EEG)

Elektroserebral sessizlik (yani düz bir EEG), ilk kılavuzlara göre beyin ölümü teşhisinde kullanılmaktaydı. Artan duyarlılıkta 30 dakikalık bir kayıt sırasında artefakt olmayan ve> 2 mikrovolt olmayan bir bulgu elektroserebral sessizlik olarak nitelendirilmektedir. EEG, serebral korteksteki elektriksel aktivteyi kaydeder ancak beyin sapı ve talamus gibi subkortikal yapılardan iletilen elektrikel aktiviteyi tespit edemez. Bu durumda yanlış pozitiflik riski vardır. EEG ayrıca ilaç intoksikasyonu, hipotermi ve diğer metabolik durumlardan etkilenme potansiyeli mevcuttur. Ayrıca yoğun bakımdaki hastada beyinden kaynaklanmasa bile bazı elektrik aktivite not edilebilir ki bu durum da yanlış negatifliğe sebep olmaktadır ("Guideline Three," 1994; Heckmann, Lang, Pfau, & Neundörfer, 2003).

Beyin Ölümünü Taklit Eden Durumlar

Beyin ölümünün yanlış teşhisi, aşağıdaki klinik senaryolarda bildirilmiştir:

- Kilitlenme sendromu (Locked-in syndrome) (Patterson & Grabois, 1986)
- Nöromüsküler felç, Guillain-Barré sendromu (Tan, Ahmad, Goh, Latif, & Shahrizaila, 2018)
- Hipotermi
- İlaç zehirlenmesi

Kilitlenme sendromu, genellikle baziller arterin embolik oklüzyonu ile pons tabanındaki fokal hasarın bir sonucudur. Bilinç olmakla birlikte istemli göz kırpma ve dikey göz hareketlerinin bozulmadan kalması dışında uzuvlar, gövde veya yüzdeki kasları hareket ettiremez (Patterson & Grabois, 1986). Bu sendromlu hastaların yanlışlıkla bilinçsiz olduklarına inanılmaktadır. Beyin ölümü olduğuna inanılan primer beyin sapı patolojisi olan hastalar, kilitli kalmadıklarından emin olmak için dikkatlice incelenmelidir.

Beyin ölümü ve prognoz

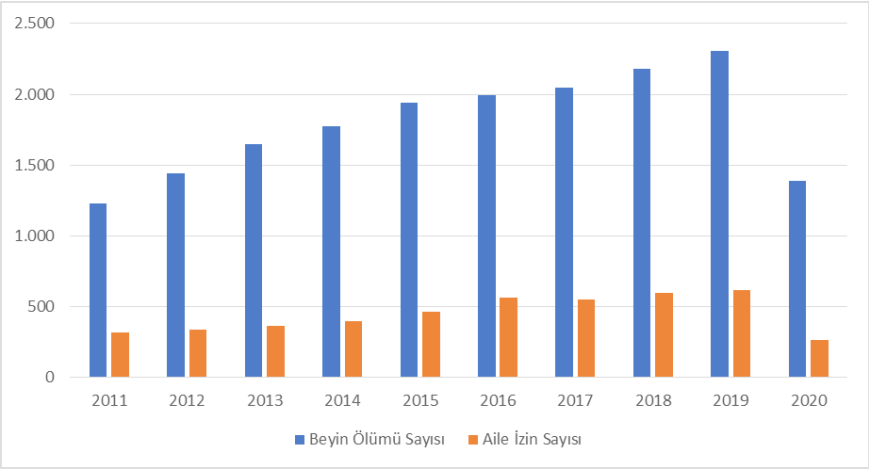
Yetişkinlerde, beyin ölümü tanısı konulduktan sonra tam nörolojik iyileşme ile ilgili herhangi bir yazı yoktur. Yetişkinlerde beyin ölümü bazen birkaç günden fazla sürer ve bunu somatik ölüm izler. Beyin iskemisi sempatik sinir sistemi çökmesine yol açarak vazodilatasyona ve kardiyak disfonksiyona yol açtığından inotropik ajanlarla deseklense bile

kan basıncında hızlı düşme ve beraberinde kardiyopulmoner yetmezlik görülür (E. F. Wijdicks, 1995; Wood, Becker, McCartney, D'Alessandro, & Coursin, 2004). Ancak bazı hastalarda beyin ölümü tanısı konulmasına rağmen kardiyopulmoner yetmezlik gelişmeden birkaç ay somatik ölümün görülmediği hastalar olmuştur (E. F. Wijdicks & Bernat, 1999).

Bazı hastaların beyin ölümünün ölümle eşdeğer olmasına karşı çıkan dini inançları vardır. Kişinin hayatında iken organ bağışı için gönüllü olması beyin ölümü gerçekleştiği durumda aileyi organ bağışlamak için karar vermede önemli bir teşvik edici faktördür.

Grafik 1'de Türkiye'de yıllara göre beyin ölümü sayıları ve aile izin sayıları görülmektedir. Beyin ölümü sayısında artışla birlikte organ bağışı yapılması %25 oranındadır. 2020 yılında küresel Covid-19 salgınıyla birlikte beyin ölümü tespiti ve bağış sayılarında azalma görülmektedir . Yıllara göre organ bekleme listesindeki hastalar tablo 1 de gösterilmiştir ("TTDISKDS KAMU," n.d.). Bekleme listesine hergeçen gün yeni hastalar eklenmektedir. Bunu azaltabilmek için beyin ölümü tesptini ve organ bağışı konusunda farkındalık oluşturulmalıdır.

Grafik 1-yıllara göre beyin ölümü ve aile izin sayıları



Tablo 1- Yıllara göre organ bekleyen hastalar

Yıl	Kalp	Akciğer	Böbrek	Karaciğer	Pankreas
2011	251	4	17821	1627	198
2012	349	16	19604	1903	216

2013	435	38	21009	2098	241
2014	567	38	22115	2194	255
2015	657	50	22454	2252	271
2016	747	40	21913	2206	276
2017	956	66	21932	2097	283
2018	1094	64	22561	2143	286
2019	1163	89	22955	2262	297
2020	954	68	20839	1715	283

BIBLIOGRAPHY

Citerio, G., Crippa, I. A., Bronco, A., Vargiolu, A., & Smith, M. (2014). Variability in Brain Death Determination in Europe: Looking for a Solution. *Neurocritical Care*, *21*(3), 376–382. https://doi.org/10.1007/s12028-014-9983-x

Facco, E., Zucchetta, P., Munari, M., Baratto, F., Behr, A. U., Gregianin, M., … Giron, G. (1998). 99mTc-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Medicine*, *24*(9), 911. https://doi.org/10.1007/s001340050689

Feri, M., Ralli, L., Felici, M., Vanni, D., & Capria, V. (1994). Transcranial Doppler and brain death diagnosis: *Critical Care Medicine*, *22*(7), 1120–1126. https://doi.org/10.1097/00003246-199407000-00012

Frampas, E., Videcoq, M., Kerviler, E. de, Ricolfi, F., Kuoch, V., Mourey, F., … Dupas, B. (2009). CT Angiography for Brain Death Diagnosis. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(8), 1566–1570. https://doi.org/10.3174/ajnr.A1614

Goila, A. K., & Pawar, M. (2009). The diagnosis of brain death. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, *13*(1), 7–11. https://doi.org/10.4103/0972-5229.53108

Gordon, E., & Mayer, S. A. (2021). Coma and Brain Death. In *Mount Sinai Expert Guides* (pp. 293–298). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9781119293255.ch31

Greer, D. M., Varelas, P. N., Haque, S., & Wijdicks, E. F. M. (2008). Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. *Neurology*, *70*(4), 284–289. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000296278.59487.c2

Guideline three: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. American Electroencephalographic Society. (1994). *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *11*(1), 10–13.

Heckmann, J. G., Lang, C. J. G., Pfau, M., & Neundörfer, B. (2003). Electrocerebral silence with preserved but reduced cortical brain perfusion. *European Journal of Emergency Medicine: Official Journal of the European Society for Emergency Medicine*, *10*(3), 241–243. https://doi.org/10.1097/00063110-200309000-00018

Karantanas, A. H., Hadjigeorgiou, G. M., Paterakis, K., Sfiras, D., & Komnos, A. (2002). Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. *European Radiology*, *12*(11), 2710–2716. https://doi.org/10.1007/s00330-002-1336-z

Kompanje, E. J. O., Bakker, J., Slieker, F. J. A., IJzermans, J. N. M., & Maas, A. I. R. (2006). Organ donations and unused potential donations in traumatic brain injury, subarachnoid haemorrhage and intracerebral haemorrhage. *Intensive Care Medicine*, *32*(2), 217–222. https://doi.org/10.1007/s00134-005-0001-9

Kumar, L. (2016). Brain death and care of the organ donor. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, *32*(2), 146–152. https://doi.org/10.4103/0970-9185.168266

Lang, C. J. G., & Heckmann, J. G. (2005). Apnea testing for the diagnosis of brain death. *Acta Neurologica Scandinavica*, *112*(6), 358–369. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00527.x

Laureys, S., & Tononi, G. (2011). *The Neurology of Consciousness: Cognitive Neuroscience and Neuropathology*. Academic Press.

Li, Y., Liu, S., Xun, F., Liu, Z., & Huang, X. (2016). Use of Transcranial Doppler Ultrasound for Diagnosis of Brain Death in Patients with Severe Cerebral Injury. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *22*, 1910–1915. https://doi.org/10.12659/MSM.899036

Mollaret, P., & Goulon, M. (1959). [The depassed coma (preliminary memoir)]. *Revue Neurologique*, *101*, 3–15.

Munari, M., Zucchetta, P., Carollo, C., Gallo, F., De Nardin, M., Marzola, M. C., … Facco, E. (2005). Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: Comparison between SPECT and contrast angiography. *Critical Care Medicine*, *33*(9), 2068–2073. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000179143.19233.6a

Patterson, J. R., & Grabois, M. (1986). Locked-in syndrome: A review of 139 cases. *Stroke*, *17*(4), 758–764. https://doi.org/10.1161/01.str.17.4.758

Russell, J. A., Epstein, L. G., Greer, D. M., Kirschen, M., Rubin, M. A., Lewis, A., & Brain Death Working Group. (2019). Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests: AAN position statement. *Neurology*. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006750

Sawicki, M., Bohatyrewicz, R., Walecka, A., Sołek-Pastuszka, J., Rowiński, O., & Walecki, J. (2014). CT Angiography in the Diagnosis of Brain Death. *Polish Journal of Radiology*, *79*, 417–421. https://doi.org/10.12659/PJR.891114

Scott, J. B., Gentile, M. A., Bennett, S. N., Couture, M., & MacIntyre, N. R. (2013). Apnea Testing During Brain Death Assessment: A Review of Clinical Practice and Published Literature. *Respiratory Care*, *58*(3), 532–538. https://doi.org/10.4187/respcare.01962

Su, Y., Yang, Q., Liu, G., Zhang, Y., Ye, H., Gao, D., … Chen, W. (2014). Diagnosis of brain death: Confirmatory tests after clinical test.

Chinese Medical Journal, *127*(7), 1272–1277. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20133013

Tan, C.-Y., Ahmad, S. B., Goh, K.-J., Latif, L. A., & Shahrizaila, N. (2018). Overlap of Bickerstaff brainstem encephalitis/Guillain-Barré syndrome simulating brain death. *Neurology India*, *66*(5), 1475–1480. https://doi.org/10.4103/0028-3886.241342

Taylor, T., Dineen, R. A., Gardiner, D. C., Buss, C. H., Howatson, A., & Pace, N. L. (2014). Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). https://doi.org/10.1002/14651858.CD009694.pub2

TTDISKDS KAMU. (n.d.). Retrieved February 13, 2021, from https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Brain_Death.aspx

Wijdicks, E. F. (1995). Determining brain death in adults. *Neurology*, *45*(5), 1003–1011. https://doi.org/10.1212/wnl.45.5.1003

Wijdicks, E. F., & Bernat, J. L. (1999). Chronic "brain death": Meta-analysis and conceptual consequences. *Neurology*, *53*(6), 1369–1370; author reply 1371-1372.

Wijdicks, E. F. M. (2001). The Diagnosis of Brain Death. *New England Journal of Medicine*, *344*(16), 1215–1221. https://doi.org/10.1056/NEJM200104193441606

Wijdicks, E. F. M. (2002). Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology*, *58*(1), 20–25. https://doi.org/10.1212/WNL.58.1.20

Wijdicks, E. F. M. (2015). Determining Brain Death. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *21*(5), 1411. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000221

Wijdicks, E. F. M., Varelas, P. N., Gronseth, G. S., Greer, D. M., & American Academy of Neurology. (2010). Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *74*(23), 1911–1918. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e242a8

Wood, K. E., Becker, B. N., McCartney, J. G., D'Alessandro, A. M., & Coursin, D. B. (2004). Care of the potential organ donor. *The New England Journal of Medicine*, *351*(26), 2730–2739. https://doi.org/10.1056/NEJMra013103

Bölüm 7

GERİATRİK HASTADA POLİFARMASİ

Serap TUNA[1]

1 Öğr. Gör. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Köyceğiz Sağlık Hizmetleri MYO, Muğla, Türkiye, e-mail: seraptuna@mu.edu.tr, ORCİD: 0000-0002-9868-8514

GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde doğum oranlarının azalması, doğumda ve yaşlılıkta beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. 65 ve üzeri yaştaki bireyler 'yaşlı nüfus' olarak tanımlanmaktadır. 2019 yılı için dünya nüfusunun %9,3'ünü yaşlı nüfus oluşturmaktadır. Türkiye'de yaşlı nüfus oranının 2023 yılında %10,2, 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörülmektedir (26). Ülkemizde yaşlı nüfusun % 62,8'i 65-74 yaş grubunda yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre yaşlılık, "çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması" olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanma ile birlikte fizyolojik ve patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak hastalıkların ortaya çıkmasında artış görülmekte ve birden fazla ilacın kullanılmasını gerektirmektedir.

Çoklu ilaç kullanımı (Polifarmasi) olarak isimlendirilmesine rağmen literatürde birden çok tanımlama kullanılmaktadır. 2 ya da daha fazla ilacın bir arada kullanılması, 2 ya da daha fazla ilacın en az 240 süre ile birlikte kullanılması, 4 ya da daha fazla ilaç kullanımı, 5 ya da daha fazla ilacın kullanılması olarak tanımlanmaktadır (14,18). Yaşlı nüfus arasında kronik hastalıklar yaygındır. Yaşlanma süreci, ilaçların metabolizmasının ve atılımının değişmesine ve biliş ve duyularda eksikliklere neden olmaktadır. Polifarmasi ile advers ilaç reaksiyonu ve etkileşim insidansı artmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de çoklu ilaç kullanımı en fazla yaşlılarda görülmektedir. Yapılan çalışmalarda çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) yaşlı hastalarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (5,9,19). 5639 hasta üzerinde yapılan çalışmada % 75.5'inde polifarmasi görülmüştür (13). 65 yaş üstü 500 Kuveytli üzerinde yapılan çalışmada hastaların polifarmasi (5-8 ilaç) prevalansı % 58,4 ve aşırı polifarmasi (> 8 ilaç) prevelansı % 10,2 bulunmuştur (6). 2162 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastanın 1611'inde (%74,52) polifarmasi saptanmıştır (1). 112 hasta üzerinde yapılan çalışmada ise yaşlılarda polifarmasi sıklığı %31,3 bulunmuştur (8).

Yapılan çalışmada iki ilaç kullanımında advers ilaç olayı riski % 13'tür, ancak risk beş ilaç için % 58'e yükselir. Yedi veya daha fazla ilaç kullanılırsa, advers ilaç olaylarının insidansı % 82'ye yükselir (7). 300 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %58,3'ü (n=174) dört ve

üzeri ilaç kullanmaktadır. Yaşlıların en az bir aydır kullandığı ilaç sayısı ve türlerine bakıldığında, %52.9'u üç ve daha fazla ilaç kullanmakta ve antihipertansifler %67.8 oranında en yaygın kullandıkları ilaç türü olarak ilk sırada yer almaktadır (12). En fazla kullanılan ilaç grubu %72,7'lik (n=218) bir oran ile kardiyovasküler sistem ilaçlarıdır. Kadınların erkeklere nazaran daha fazla ilaç kullandığı gözlenmiştir (5). Bakımevlerinde ikamet eden yaşlılar tarafından fazla sayıda ilacın alındığını bildirilmiştir (14). Yapılan çalışmalarda yaşlıların çoğunluğunun doktor önerisi olmadan ilaç kullandıkları, özellikle ağrı kesici tercih ettikleri, bunun dışında alternatif yöntemlerden bitkisel ürünlerin, ek vitamin veya mineral takviyesi aldıkları belirlenmiş (9,10, 22). 65 yaş ve üzerinde 187 hasta üzerinde yapılan çalışmada yaş, öğrenim durum, ekonomik durum algısı, BKİ ve geçmiş kilo durumu ile polifarmasi arasında ilişki bulunmuştur (11).

FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK

Yaşlı hastalarda değişen farmakokinetik ve farmakodinamik, polifarmasiyi tartışırken dikkate alınması gereken başlıca faktörlerdir. Yaşın ilerlemesi ile ilaçlara verilen yanıtlarda değişmektedir. **Farmakokinetik**, ilaç absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu ifade eder. (4,7). Yaşlanma ile ilgili fizyolojik değişiklikler farmakokinetiği etkiler.

a. Absorpsiyon (Emilim)

Yaşlanma ile birlikte ilaç emiliminin hızı daha yavaş olabilir. Yaşlılıkta ağızdan alınan ilaçlar için, midenin boşalma süresi uzar, emilim geç başlar. Mide ve bağırsaklardaki hücre sayısı azaldığı içinde emilim için gerekli alan azalır. Kalp yetmezliği veya ateroskleroz gibi nedenlerle bu bölgedeki kan akımı azalır. İlaç emilimini etkileyen diğer faktörler arasında, ilaçların alınma şekli, ne ile birlikte alındığı, eşlik eden hastalıklar veya gastrointestinal (GI) sistemdeki enzimlerin inhibisyonu veya indüksiyonu yer alır (24,25).

b.Dağılım

Dağılım, bir ilacın vücutta nereye nüfuz ettiği ve ilacın bu yerlere ulaşması için gereken süreyi ifade eder. Hacim birimleri (litre) veya ağırlık başına hacim (L / kg) ile dağılım hacmi (Vd) olarak ifade edilir.

Yaşlı yetişkinler daha az vücut suyuna ve yağsız vücut kütlesine sahiptir. Bu nedenle, hidrofilik (suda çözünür) ilaçlar daha düşük bir dağılım hacmine sahiptir. Yaşlanmayla birlikte bir başka tipik değişiklik de artan yağ depolarıdır; bu nedenle. lipofilik (yağda çözünen) ilaçların

dağılım hacmi artmıştır. Albümin genellikle yaşlı yetişkinlerde daha düşüktür. Bu, ilaçların bağlandığı birincil plazma proteinidir. Yaşlılıkta kan protein düzeyi azalmaktadır. Bu da ilacın kanda bağlanarak dolaşması için yeterli protein bulamamasına sebep olur. Bundan dolayı, yaşlanma ile birlikte vücutta bağlı olmayan, serbest kalan ilaç miktarı kanda artar ve ilaç etkisi ve yan etki gelişme riski artmaktadır (24,25).

c.Metabolizma

İlaçların metabolik dönüşümü karaciğerde, bağırsak duvarında, akciğerlerde, deride, böbreklerde ve diğer organlarda meydana gelebilir. Yaşlanma ile birlikte, hepatik kan akışında ve karaciğer boyutunda bir azalma olur, bu nedenle karaciğerin metabolik klirensi yaşlı yetişkinlerde azalabilir. İlaç metabolizması, faz 1 yolları / reaksiyonları veya faz 2 yolları yoluyla gerçekleşir. Faz 1 yolları hidroksilasyon, oksidasyon, dealkilasyon ve indirgemeyi içerir. Bu yolla metabolize edilen çoğu ilaç, ana bileşikten daha az, eşit veya daha fazla farmakolojik etkiye sahip metabolitlere dönüştürülebilir. Bir örnek diazepamdır. Faz 2 yolları glukuronidasyon, konjugasyon ve asetilasyonu içerir. Faz 2 yollarıyla metabolize edilen ilaçlar, inaktif bileşiklere dönüştürülür. Bir örnek lorazepamdır. Faz 2 yollarıyla metabolize edilen ilaçlar, yaşlı yetişkinler için tercih edilir (21).

d.Eliminasyon

Eliminasyon, bir ilacın vücuttan son çıkış yollarını ifade eder. Eliminasyonu ifade etmek için kullanılan terimler, bir ilacın yarı ömrü ve klirensidir. Çoğu ilaç için, eliminasyon, ana bileşik olarak veya metabolit olarak böbrekler yoluyla yapılır. Yaşlanma ile böbrek boyutu ve böbrek kan akışı azalır ve bu nedenle glomerüler filtrasyon azalır. Ayrıca yaşla birlikte yağsız kas kütlesindeki azalma nedeniyle kreatinin üretimi azalır. Glomerüler filtrasyon hızının azalması, azalmış kreatinin üretimine karşı koyar ve serum kreatinin normal aralıkta kalır. Serum kreatinin, yaşlılarda kreatinin klirensinin doğru bir yansıması değildir. Yeni bir ilaç reçete ederken veya dozları değiştirirken, Cockcroft-Gault denklemi bir hastanın kreatinin klirensini tahmin etmek için kullanılabilir. Kreatinin klirensi mL/dk. = [vucut ağırlığı kg x (140-yaş)] / [serum kreatinini mg/dL x 72] Kadınlar için bulunan değer 0.85 ile çarpılır. Hastanın böbrek fonksiyonları % 30'dan fazla azaldıysa ve kreatinin klirensi 30 mL/dk. altına indiyse kesinlikle doz ayarlanması gereklidir (3).

Farmakolojik etkinin süresi, seyri ve yoğunluğu, bir ilacın farmakodinamik etkisi olarak adlandırılır.

Farmakodinamik; İlacın hasta üzerindeki etkisini ve ilacın reseptör bölgesinde nasıl etkileşime girdiğini açıklamaktadır (7). Reseptör sahasındaki yaşa bağlı değişiklikler, reseptör sayısını, bağlanma kapasitesini ve biyokimyasal reaksiyonları etkiler. Yapılan çalışmada yaşlı hastalara benzer ilaç etkisi elde etmek için genç hastaların ihtiyaç duyduğu ilaç dozunun yarısına ihtiyaç duydukları gözlenmiştir (7).

GERİATRİK HASTALARDA POLİFARMASİYE (ÇOKLU İLAÇ ALIMINA) NEDEN OLAN FAKTÖRLER:

Yaşlı hastalarda polifarmasi birçok faktöre bağlı olarak görülebilir.

- Hastaların doktorlardan fazla ilaç yazmalarını istemeleri,
- Hastaların farklı doktorlara giderek ilaç yazdırmaları,
- Doktorların eski ilacı kesip yeni ilaca başlamaları,
- Eski ilaçların istiflenmesi, atılmaması,
- Reçetelere çok sayıda ilaç yazılması,
- Çok sayıda reçetesiz ilaç satılması,
- Reçeteli ilaçların maliyetinin yüksek olması nedeniyle alternatif ilaçlara yönelme,
- Yaşlı hastaların aile bireyleri ve çevrelerinden ilaç alarak kullanmaları,
- Doktorların ilaç yan etkileri, ilaç-ilaç etkileşimleri hakkında yeterli bilgilerinin olmaması,
- Görme ve işitme kayıpları,
- Bakımevlerinde yaşama, yaşlıda başlıca polifarmasi nedenleridir.

Polifarmasi riskini arttıran faktörlerden biri yaşlıda var olan hastalıkların sayısıdır. Yaşlanma ile birlikte kronik hastalık sayısında artış görülmektedir. Buna bağlı olarak yaşlı hastaların kullandığı ilaç sayısı da artmaktadır. Yaşlılarda en fazla görülen sağlık sorunlarının başında diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, demans ve serebrovasküler hastalıklar gelmektedir. (16,17,19).

Polifarmasi Sonucu Hastalarda Görülebilen Advers İlaç Reaksiyonları

Yapılan çalışmalarda advers ilaç reaksiyonlarının insidansının alınan ilaç sayısıyla ilişkili olduğu, hastanın dörtten fazla ilaç aldığında advers ilaç reaksiyonlarının görülmesi daha fazla olmaktadır (23).

- Aritmi
- Denge / yürüme bozuklukları (düşme / yaralanmalarla sonuçlanan)
- Bilişsel değişiklikler / kafa karışıklığı
- Kabızlık
- Kutanöz reaksiyon / döküntü
- Mide ülseri / kanama
- Hipotansiyon veya hipertansiyon
- Nörolojik işlev bozukluğu
- Psikiyatrik yan etkiler (depresyon, intihar düşüncesi vb.)
- Beklenmedik tedavi başarısızlığı
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Artan ilaç ve / veya tedavi maliyetleri
- Artan hastaneye yatış riski
- Çeşitli ilaç hataları (18)

Beers Kriterleri ilk olarak 1991 yılında uygunsuz reçeteleme ve advers ilaç olaylarını azaltmak ve özellikle huzurevlerinde yaşlı yetişkinlerde kaçınılması gereken ilaçları veya ilaç sınıflarını belirlemek için, Mark H. Beers tarafından geliştirilmiştir. 2011 yılında, Beers'in ölümünden sonra, Amerikan Geriatri Derneği (AGS) kriterlerdeki revizyonları ve güncellemeleri denetlemeye başladı. AGS, 2012'den başlayarak her 3 yılda bir kriterlerde güncellemeler yapılmıştır.

Tablo 2.2 Kanıt Düzeyi ve Öneri Gücü Tanımlamaları	
Kanıt Düzeyi	
Yüksek	Yüksek kaliteli, tutarlı, iyi tasarlanmış ≥2 randomize kontrollü veya gözlemsel çalışmalarla desteklenmiş kanıtlar
Orta	Çalışma içeriği açısından sayı, kalite, büyüklük, tutarlılık ve rutin uygulamaya genelleştirilmesinin kanıt gücünü sınırlandırdığı, ancak istenmeyen sonuçların risklerini belirlemenin yeterli olduğu kanıtlar
Düşük	Çalışmaların gücü veya sayısındaki sınırlamalar, yüksek kalitede çalışmalar arasındaki açıklanamayan tutarsızlıklar, çalışma dizaynı ve yürütülmesinde önemli kusurların olması nedeniyle sonuçların risk veya zarar değerlendirmesinin yetersiz olduğu kanıtlar

Öneri Gücü	
Güçlü	Yararının zarar, istenmeyen sonuç veya risklerinden daha fazla olduğu öneriler
Zayıf	Yararı zarar, istenmeyen sonuç veya risklerinden daha fazla olmayabilir
Yetersiz	Zarar, istenmeyen sonuç veya risklerin net olarak belirlenmesinde yetersiz kanıtlar

(American Geriatrics Society 2015)

Amerikan Geriatri Derneği tarafından Ocak 2019'da, yaşlı yetişkinlerde olası uygunsuz ilaç kullanımı için Beers kriterlerinin en son güncellemesi yayınlandı. Bu güncelleme, yaşlı yetişkinlerde dikkate alınmaması veya dikkatle kullanılması gereken bir ilaç veya terapötik sınıf için özel tavsiyeler içerir.

Tablo.1. 2015 Amerikan Geriatri Derneği Beers Kriterleri: Yaşlılarda Kullanımı Uygun Olmayan İlaçların Bileşik Değişiklikleri (Güncellenmiş Hali)

İlaçlar	**Gerekçe**	**Öneri**	**Kanıt düzeyi**	**Öneri gücü**
Antikolinerjikler				
Birinci kuşak antihistaminikler	Yüksek antikolinerjik. Yaş ile klirens azalır ve tolerans gelişir. Konfüzyon riski, ağız kuruluğu, konstipasyon, diğer antikolinerjik etkiler, toksisite riski. Şiddetli Alerjik reaksiyonun tedavisinde difenhidramin kullanımı uygun olabilir.	Kaçının	Orta	Güçlü
Antiparkinson ajanlar	Antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal semptomları önlemede önerilmez. Parkinson tedavisinde çok etkilidirler.	Kaçının	Orta	Güçlü
Antispazmodikler	Yüksek antikolinerjik, etkinliği belirsiz	Kaçının	Orta	Güçlü
Antitrombotikler Dipiridamol Oral kısa etkili form	Ortostatik hipotansiyon	Kaçının	Orta	Güçlü
Antienfektifler Nitrofurantoin	Uzun süreli kullanımlarda periferik nöropati, hepatotoksisite ve pulmoner toksisite	Kreatin kleransı <30 ml/dk ise ve uzun süreli kullanımdan kaçının	Düşük	Güçlü

Kardiyovasküler				
Periferik alfa-1 blokerler	Ortostatik hipotansiyon riski nedeniyle hipertansiyon tedavisinde rutin önerilmez	Antihipertansif tedavisinde kullanmayın	Orta	Güçlü
Santral alfa blokerler	Santral sinir sistemine ait yan etkiler bradikardi ve ortostatik hipotansiyon hipertansiyon tedavisinde rutin önerilmez.	Hipertansiyon tedavisinde ilk basamak olarak kullanmayın	Düşük	Güçlü
Disopramil	Güçlü negatif inotrop, yaşlılarda kalp yetmezliğine yol açabilir, güçlü antikolinerjik	Kaçının	Düşük	Güçlü
Dronedarone	Kronik atrial fibrilasyon, şiddetli veya dekompanse kalp yetmezliği olanlarda kötü sonuçlar bildirilmiş	Kronik atrial fibrilasyon, şiddetli veya dekompanse kalp yetmezliği olanlarda kaçının	Yüksek	Güçlü
Digoxin	Atriyal fibrilasyon için birinci basamak tedavi olarak bu hız kontrol ajanından kaçının		Orta	Güçlü
	Kalp yetmezliği için birinci basamak tedavi olarak kaçının. Kullanılıyorsa> 0.125 mg / gün dozajlarından kaçının.			
Nifedipine, hızlı salınımlı	Hipotansiyon görülme potansiyeli ve myokardial iskemiyi tetikleme riski	Kaçının	Yüksek	Güçlü
Amiodarone	Sinüs ritmini korumak için etkilidir, ancak atriyal fibrilasyonda kullanılan diğer antiaritmiklerden daha fazla toksisiteye sahiptir	Hastada kalp yetmezliği veya önemli derecede sol ventrikül hipertrofisi olmadıkça Atrial fibrilasyon için birinci basamak tedavi olarak kaçının.	Yüksek	Güçlü
Merkezi Sinir Sistemi				
Antidepresanlar tek ya da kombine şeklinde	Yüksek antikolinerjik, yatıştırıcı ve ortostatik hipotansiyona neden olur.	Kaçının	Yüksek	Güçlü
Antipsikotikler, birinci ve ikinci nesil	Demanslı kişilerde artan serebrovasküler olay (inme) riski ve bilişsel gerilemede ve ölüm oranında artış Farmakolojik olmayan seçenekler başarısız olmadıkça veya mümkün olmadıkça ve yaşlı yetişkin kendine veya başkalarına ciddi zarar verme tehdidinde bulunmadıkça, bunama veya deliryum gibi davranışsal problemlerden kaçının.	Şizofreni, bipolar bozukluk veya kemoterapi sırasında antiemetik olarak kısa süreli kullanım dışında kaçının	Orta	Güçlü
Barbituratlar	Fiziksel bağımlılık oranında artış, uyku bozuklukları ve tolerans, düşük dozlarda aşırı doz riski	Kaçının	Yüksek	Güçlü

Benzodiazepinler	Yaşlı hastalarda, uzun etkili ajanlarla artan duyarlılığa ve azalmış metabolizmaya sahiptir; bilişsel bozukluk, deliryum, düşme, kırık ve motorlu araç kazası riskinde artış, nöbet bozuklukları, hızlı göz hareketi uyku davranış bozukluğu, benzodiazepin yoksunluğu, etanol yoksunluğu, şiddetli genel anksiyete bozukluğu ve işlem öncesi anestezi için uygun olabilir	Kaçının	Orta	Güçlü
Meprobamate		Kaçının, yüksek oranda fiziksel bağımlılık ve sakinleştirici	Orta	Güçlü
Nonbenzodiazepin, benzodiazepin reseptör agonisti hipnotikler (Z ilaçları)	Yaşlı yetişkinlerdeki benzodiazepinler ile benzer yan etkiler; artan acil servis ziyaretleri / hastaneye yatışlar; motorlu taşıt kazaları; uyku gecikmesi ve süresinde minimum gelişme.	Kaçının	Orta	Güçlü
Ergoloid mesilatlar	Etkinliği belirsiz	Kaçının	Yüksek	Güçlü
Endokrin				
Androgenler	Kardiak sorunlar, problemleri potansiyeli; prostat kanseri olan erkeklerde kontrendike	Klinik semptomlarla doğrulanmış hipogonadizm için belirtilmedikçe kaçının	Orta	Zayıf
Tiroid baskılayıcı ajanlar	Kardiyak etkiler açısından dikkatli olunmalı.	Kaçının	Düşük	Güçlü
Östrojen, tek başına veya progesteronla kombine	Disparoni, tekrarlayan alt idrar yolu enfeksiyonları ve diğer vajinal semptomların yönetimi için düşük dozda kullanılması kabul edilebilir. Kanserojen potansiyel; kardiyo ve bilişsel koruma eksikliği.	Sistemik östrojen (oral, topikal), vajinal krem veya vajinal tabletlerden kaçının	Oral;Yüksek Vajinal krem ve tablet: Orta	Oral:Güçlü Vajinal krem ve tablet: Zayıf
Büyüme hormonu	Vücut kompozisyonu üzerindeki etki küçüktür ve ödem, artralji, karpal tünel sendromu, jinekomasti ve bozulmuş açlık glikozu ile ilişkilidir.	Yerleşik bir etiyoloji nedeniyle büyüme hormonu eksikliği teşhisi konulan hastalardan kaçının	Yüksek	Güçlü
İnsülin	Hipoglisemi açısından yüksek risk.	Kaçının	Orta	Güçlü
Megestrol	Yaşlı yetişkinlerde trombotik olay ve muhtemelen ölüm riskinin artmasıyla birlikte kilo üzerinde minimum etki	Kaçının	Orta	Güçlü

Sulfonilüreler, uzun etkili	Klorpropamid: yaşlılarda yarılanma ömrü uzun, uzamış hipoglisemi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı Glimepiride ve glyburid: Yaşlılarda ciddi uzamış hipoglisemi riski daha yüksek	Kaçının	Yüksek	Güçlü
Gastrointestinal				
Metoklopramid	Nadir durumlar dışında 12 haftayı geçmeyen gastroparezi olmadıkça kaçının	Kaçının	Orta	Güçlü
Oral alınan mineral yağlar	Aspirasyon ve yan etki potansiyeli	Kaçının	Orta	Güçlü
Proton pompa inhibitörleri	Clostridium difficile enfeksiyonu, kemik kaybı ve kırık açısından risk artışı.	Riskli hastalar dışında, 8 hafta için planlanmış kullanımdan kaçının	Yüksek	Güçlü
Ağrı İlaçları				
Meperidine	Yaygın olarak kullanılan dozajlarda etkili değildir ve diğer opioidlere göre deliryum dahil nörotoksisite riski daha yüksektir.	Kaçının	Orta	Güçlü
COX nonselektif Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, oral	Yüksek risk gruplarında artmış GI kanaması veya peptik ülser hastalığı riski; 75 yaşın üzerinde olanlar veya oral veya parenteral kortikosteroidler, antikoagülanlar veya antiplatelet ajanlar alanlar dahil; kan basıncını artırabilir ve böbrek hasarına neden olabilir.	Diğer alternatifler etkili olmadığı ve hasta gastroprotektif ajan alamadığı sürece kronik kullanımdan kaçının	Orta	Güçlü
Indomethacin, ketorolac, includes parenteral	GI kanaması / peptik ülser hastalığı ve akut böbrek hasarı riskinde artış; indometasin, diğer NSAID'lere göre ters CNS etkilerine sahip olma olasılığı daha yüksektir	Kaçının	Orta	Güçlü
Kas gevşetici ajanlar	Bazılarının antikolinerjik yan etkileri, sedasyon ve artmış kırık riskine sahip olması nedeniyle yaşlı yetişkinler tarafından zayıf bir şekilde tolere edilir.	Kaçının	Orta	Güçlü
Genitoüriner				
Desmopressin	Yüksek hiponatremi riski.	Noktüri veya noktürnal poliüri tedavisinden kaçının;	Orta	Güçlü

(Fixen, D. 2019).

merican Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

POLİFARMASİDE SAĞLIK ÇALIŞANLARININ ROLÜ

Polifarmasi varlığı saptanan hastaların daha ileri yaşlarda olduğu, hastanede kalış süresinin ve etken madde kullanım sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (1). Polifarmasiyi önlemek için sağlık çalışanlarına özellikle ilaçları yazan doktorlar, uygulayan ya da denetleyen hemşireler ya da ilaçları temin ettikleri eczacılara büyük sorumluluk düşmekte, sağlığın geliştirilmesi ve yönetiminde önemli bir rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda yaşlıların ilaçları düzenli olarak kullanmadıkları ve ilaçlarının kullanımı konusunda yeterli bilgi ve becerilerinin olmadığı belirlenmiştir (12).

Polifarmasi için, sağlık çalışanları tarafından hastalara sorulması gereken sorular;

•Hasta diyet takviyeleri, bitkisel ilaçlar, vitaminler veya reçetesiz satılan ilaçlar alıyor mu?

•Hasta son iki yıl içinde reçete yazdırmak için hangi eczaneleri (hem geleneksel hem de internet tabanlı mağazalar) kullandı?

•Hasta şu anda kaç pratisyen hekime gidiyor? Her bir pratisyen hangi ilaçları reçete ediyor?

•Hasta, aldığı reçeteli ilaçların üzerindeki etiketleri açıkça okuyup anlayabiliyor mu?

Hasta ilaç şişesini kolayca açacak ve reçete edilen dozları uygun şekilde alabilecek mi?

•Hasta ilaçlarını ne zaman alıyor? İlaç almayı ne sıklıkla unutur?

•Hastanın ilaç tedavisi rejimi hakkında herhangi bir endişesi veya sorusu var mı? (18)

Sağlık çalışanları tarafından yapılan, bakım hizmeti ve danışmanlık hizmetinin yanı sıra kapsamlı geriatrik değerlendirmede önemlidir. Gereksiz veya uygun olmayan ilaçların kesilmesini kolaylaştırarak hastalar için reçete sayısını ve günlük ilaç dozlarını azaltmada kapsamlı geriatrik değerlendirme yapmanın etkili olduğu kanıtlanmıştır. Kapsamlı geriatrik değerlendirme ile yetersiz tedavi aldığı düşünülen hastalarında aldıkları ilaçların sayısı arttırılarak tedavi optimize edilmektedir. Yine de, kırılgan yaşlı hastalarda polifarmasi ile ilgili sorunların üstesinden gelmek için daha fazla çok boyutlu ve çok disiplinli çabalara ihtiyaç vardır (15).

- Hastanın tıbbi geçmişi ve aldığı ilaç listelerini güncelleyin.

- Hastanın reçeteli, reçetesiz aldığı ilaçları, vitamin ve bitkisel olarak kullandığı ilaçları her kontrole geldiğinde getirmesi için teşvik edin.
- Hastaya ya da hastadan sorumlu olan kişiye ilaçları ve ilaçlarda yapılan değişiklikleri yazılı olarak verin.
- Görme sorunu olan hastalar için büyük yazılarla ve renklendirilmiş yazılı materyaller kullanın.
- Hastalar ilacı nasıl kullanacağını anladığını belirtmeli
- Hastaya mümkünse en az sayıda ilacı ve en basit doz rejimini kullanın.
- Gereksiz tüm ilaçların bırakılmasını sağlayın.
- Reçeteli her ilacın hastanın teşhisi ile uyumluluğuna bakın.
- Hastalarda ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri için tarama yapın.
- Hasta, bakıcı/aile ve eczacıyı içine alan bir ekip yaklaşımı kullanılmalı.
- Yeni bir ilaca en düşük dozda başlanıp gittikçe ilaç dozu arttırılmalı.
- Potansiyel olarak hastaya zararlı olabilecek ilaçları kullanmaktan kaçınılmalı.
- Hastalara reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçların kapsamlı bir listesini yapma konusunda yardımcı olun. Bu, tedavinin dozunu, sıklığını, gücünü ve süresini içermelidir.
- Hastaları tüm etiketleri dikkatlice okumaya ve yalnızca bir eczane (veya mümkün olduğunca az eczane) kullanmaya teşvik edin (18).

İlaçları kontrol etmenin amacı polifarmasiyi önlemektir. Hastalar hastaneden taburcu olduktan sonra tıbbi geçmişini ve ilaçları güncellemek için yakın bir takibin sağlanması, ilaç hatalarının, tedavi başarısızlıklarının ve yeniden hastaneye yatışların önlemesine büyük ölçüde katkıda bulunacaktır.

Sonuç: Polifarmasi dünyada ve ülkemizdeki yaşlılarda oldukça sık görülmektedir. Yaşlılarda mortalite ve morbiditeyi arttıran, yaşam kalitesinin azalmasına neden olan geriatrik sendromlardandır. Bundan dolayı birincil bakımdan sorumlu olan aile hekimlerinin ilaçların düzenli olarak değerlendirilmesi, çoklu ilaç kullanımı ve ilaçların yan etkileri konusunda gerekli dikkati göstermeleri önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Cankara, F.N., Aşcıl, H., Sönmez, Y. (2015). Bir Üniversite Hastanesinde Yatan Hastalarda Hekimlerin İlaç Tercihleri ve Polifarmasi Varlığı. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 6 (1), 20-25.
2. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society.2015; 63: 2227–2246.
3. Gülhan, R.(2013). Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. Okmeydanı Tıp Dergisi, 29, 99-105.
4. Reeve, E., Trenaman, S.C., Rockwood, K., Hilmer, S.N. (2017). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Alterations in Older People with Dementia. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 13(6), 651-668.
5. Gümüştakım, R.Ş, Başer, D.A. (2019). Birinci Basamakta Yaşlılarda Çoklu İlaç Kullanımı:Bir Kırsal Alan Örneği. Türk Aile Hekimliği Dergisi, 23 (1), 2-8.
6. Badawy, N.A., Labeeb, S.A., Alsamdan, M.F., Alazemi, B.F.(2020). Prevalence and Risk of Polypharmacy among Community-Dwelling, Elderly Kuwaiti Patients. Medical Principles and Practice Med Princ Pract, 29, 166–173.
7. Prybys, K., Melville, K., Hanna, J., Gee, A., Chyka, P. (2002). Polypharmacy in the Elderly: Clinical Challenges in Emergency Practice: Part 1 Overview, Etiology and Drug İnteractions. Emergency Medicine Reports, 23,145-153.
8. Bahşi, R., Öztorun, H.S., Turgut, T., Sürmeli, D.M., Cosardereliogğlu, Ç., Atmış, V., Yalçın, A., Aras, S., Varlı, M. (2019). Hastanede Yatan Yaşlılarda Polifarmasi ile Kas Gücü ve Fonksiyonu Arasındaki İlişki. Ankara Med J, (3), 460-467.
9. Maher, R.L., Hanlon, J., Hajjar, E.R.(2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Journal Expert Opinion on Drug Safety, 13, 57-65.
10. Şayir, Ç.T., Karaoğlu, S.A., Toprak, D.E. (2014). Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne Başvuran 65 Yaş Üstü Hastalarda Polifarmasi ve Tamamlayıcı Tedavi Kullanımlarının Değerlendirilmesi. Türk Aile Hekimliği Dergisi, 18(1), 35-41.
11. Çakmur, H. (2004). Türkiye'nin İki Farklı İlinde (Kars-İzmir) Yaşlılarda Polifarmasiyi Etkileyen Faktörler. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 34(1), 71-80.
12. Demirbağ, B.C., Timur, M. (2012). Bir Grup Yaşlının İlaç Kullanımı İle İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışları. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, 11(1), 1-8.

13. Dahshan, A.A., Kubiasi, N.A., Zaidan, M.A., Saeed, W., Kehyayan, V., Bougmiza, I. (2020). Prevalence of Polypharmacy and the Association with Non-Communicable Diseases in Qatari Elderly Patients Attending Primary Healthcare Centers: A Cross-Sectional Study. Plos One, 15(6), 1-13.

14. Dişçiğil, G., Tekinç, N., Anadol, Z., Bozkaya, A.O.(2006).Toplum İçinde Yaşayan ve Bakımevinde Kalan Yaşlılarda Polifarmasi. Turkish Journal of Geriatrics, 9 (3), 117-121.

15. Sergi, G., Rui, M.D., Sarti, S., Manzato, E. (2011). Polypharmacy in the Elderly. Can Comprehensive Geriatric Assessment Reduce Inappropriate Medication Use?. Drugs & Aging, 28, 509–518.

16. Wawruch, M., Zikavska, M., Wsolova, L., Kuzelova, M., Tisonova, J., Gajdosik, J., Urbanek, K., Kristova, V. (2008). Polypharmacy in Elderly Hospitalised Patients in Slovakia. Pharmacy World & Science, 30, 235–242.

17. Vrettos, I., Voukelatou, P., Katsoras, A., Theotoka, D., Kalliakmanis, A.(2017). Diseases Linked to Polypharmacy in Elderly Patients. Current Gerontology and Geriatrics Research, 1-5.

18. Stawicki, S.P., Gerlach, A.T. (2009). Polypharmacy and Medication Errors: Stop, Listen, Look, and Analyze. OPUS 12, 3(1),6-10.

19. Öztürk, Z., Uğraş, K.G. (2017). Drug Use and Polypharmacy in Elderly Patients. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi, 27(2),103-108.

20. Fixen, D. (2019). AGS Beers Criteria for older adults. Pharmacy Today, 42-54.

21. Kerry, Z. (2015). Rational Drug Use in Elderly. Ege Journal of Medicine, 54, 62-73.

22. Ünüvar, S., Bayrak, H., Aktay, G. (2019). Yaşlılarda Çoklu İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi. Genel Tıp Dergisi, 29(2),55-59.

23. Rollason, V., Vogt, N.(2003). Reduction of Polypharmacy in the Elderly. Drugs & Aging, 20, 817–832.

24. Akbuğa, J.,Gülhan, S.,Alpmen, G.B.(1984). Yaşlılıkta İlaç Kullanımı. FABAD J. Pharm. Sci,9, 162-169.

25. Göksel, S.Ü.(2010). Yaşlıda Akılcı İlaç Kullanımı, Birinci Basamağa Öneriler. Akademik Geriatri, 110-121.

26. Türkiye İstatistik Kurumu. Temel İstatistikler. https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33712 adresinden 15/01/2021 tarihinde erişilmiştir.

Bölüm 8

ONKOLOJİK HASTALIKLARDA HASTA VE HASTA YAKINLARININ GÜÇLENDİRİLMESİNDE HEMŞİRENİN ROLÜ

Çiğdem ÖKTEN[1]
Melek TAKIL[2]

1 *Dr. Öğr. Üyesi,* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
2 *Hemşire,* Kütahya İl Sağlık Müdürlüğü, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ

Kanser yaşamı tehdit eden kronik bir hastalıktır. Doğrudan veya dolaylı olarak birçok kişi kanserden etkilenmektedir (Kaçmaz et al.,2015). Kanser gibi baş etmesi zor olan bir hastalıkta, hayatta kalma şansının sürekli artıyor olması ümit verici ve olumludur. Ancak kanser tedavilerininağır olması ve hastalığın zorlu geçen sürecikişilerde fiziksel, sosyal ve psikolojik açıdan güçsüzlük durumunu ortaya koymaktadır. Bireyin tedaviden tam olarak yararlanabilmesi için ihtiyacı olan güçlenme sürecini etkileyen psikolojik, sosyal ve kültürel durumları incelemek gereklidir (Tuncay, 2009).

Kanser tanısı alan kişi sayısının giderek artması sonucunda bakım veren kişi sayısı da artmaktadır. Aile üyelerinden birinin kanser tanısı alması bütün aileyi etkilemektedir. Kanser bakımı tanıdan yaşam sonu döneme kadar geçen bütün süreci kapsamaktadır. Kanser hastasına bakım veren hasta yakınları, hastanın bakımının fiziksel, duygusal, sosyal, manevi ve ekonomik tüm boyutlarında yer almaktadırlar. Bu bakımı çok az bilgi ile vermeye çabalamaktadırlar (Kaçmazet al.,, 2015).

KANSER HASTASI VE HASTA YAKINI OLMAK

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılmasıdır. Vücudun hemen her yerini etkileyebilir. Büyümeler genellikle çevreleyen dokuyu istila eder ve uzak bölgelere metastaz yapabilir. Kanser, 2018 yılında tahmini 9,6 milyon ölümü veya altı ölümden birini oluşturan, küresel olarak ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Kanser hastalığının oluşturduğu yük evrensel olarak büyümeye devam etmektedir. Kanser fiziksel, duygusal ve finansal olarak, bireyler, aileler, topluluklar ve sağlık sistemleri üzerinde baskı uygulamaktadır (WHO, 2020).

Kronik birhastaya teşhis konulduğu andan itibaren, genelliklehasta akut bir hastalık evresi, iyileşme evresi ve hastalığın tekrarlanan stabil ve kararsız dönemlerinden geçer. Hastalık süreci boyunca hastalar, genellikle endişeli, rahatsız, umutsuz, güçsüz ve kontrol kaybı hissederler (Paterson, 2001). Hastalar uzun süreli tedavilere maruz kalabilir, yaşam tarzlarında ve tutumlarında değişiklikler yaşayabilir ve kronik durumun kötüleşmesini önlemek için kişisel bakım davranışlarını sürdürmek ve potansiyel komplikasyonları azaltmaya çalışmak zorunda kalabilirler. Tüm bu faktörler yaşam kalitelerini olumsuz etkileyebilir (Kralik et al., 2004, Bachrach, 1992).

Kanser tanısı sadece hastanın değil, aynı zamanda aile üyelerinin yaşamını da değiştirir. Kanser, uzun süreli tedavi ve bakım gerektiren

kronik bir hastalıktır. Kanser hastaları, özellikle hastalığın terminal aşamasında, hem psikolojik hem de fiziksel bakıma ihtiyaç duyarlar. Bakıcı, hastanın eşi çocuğu, akrabası veya arkadaşı olabilir. Bakıcılar ciddi bir hastalığı olan yetişkine ücretsiz ve çok çeşitli yardım sağlayan kişilerdir (Given&Sherwood 2011).

Kanser hastalarına bakım veren aile üyeleri, kendi yaşamlarında değişiklik yapmak, geçmişteki yaşantılarından vazgeçmek ve yeni rol ve sorumluklar üstelenmek zorunda kalabilirler (Wagner et al., 2011). Bakım veren kişilerin hem kendi ihtiyaçlarını karşılamakları hem de hastaya yardım etmeleri gerekmektedir. Hasta yakınları bu dönemde kendi kaynaklarını aşan isteklerle karşılaşınca gerginlik, aşırı yüklenme, çeşitli fiziksel ve ruhsal hastalıklar yaşayabilmektedirler. Hastaya bakım sağlayanların yaşadığı sorunlar hastanın da sağlık durumunu olumsuz etkileyebilmektedir (Kaçmaz et al., 2015).

KANSER VE GÜÇLENDİRME

Sözlük anlamına göre güç; fiziksel, düşünsel ve ahlaksal bir etki yapabilme ya da bir etkiye direnebilme yeteneği, bir şeyi yapabilme yeterliliğidir. Güçlendirmek ise güçlü duruma getirmek, güç kazanmasını sağlamaktır(TDK, 2020).

Dinamik, eleştirel ve bağlama göre değişen bir kavram biçimi olan güçlendirme, güç kavramının anlamı üzerinde gelişen bir yaklaşım olup, bir yandan kontrollü ve farklı olaylar üzerindeki etki kapasitesini elde tutarken, bir yandan da kişinin yaşamı üzerindeki kontrolü elde etmesini kolaylaştırmayı içerir(Tuncay, 2009). Kanter (1977) güçlendirmeyi, "bir bireyin amaçlara ulaşmak için mevcut kaynaklardan yararlanma ve bağımsız şekilde kararlar alma yeteneği" olarak tanımlamıştır(Kanter, 1977). Güçlendirme "insanların kendi yaşamları üzerinde kontrol sahibi olmalarına yardımcı olan çok boyutlu bir süreçtir ve kendilerinin önemli olarak tanımladıkları konularda hareket etme kapasitelerini arttırır"(-PaSQ, 2009).

Hastanın güçlendirilmesi, hastaların kendi yaşamından sorumlu olacak doğal kapasiteyi keşfetmelerine ve geliştirmelerine yardımcı olmak olarak tanımlanır.Güçlendirme, insanların umut, güven ve cesaret yaratmalarına ve yaşamlarında yeni bir yönlendirme sağlamalarına yardımcı olan bir süreçtir. Güç, otorite, seçim/izin ve karşılıklı yardım unsurlarını içerir (Anderson et al., 2000, Funnell et al., 1991)

Güçlendirme süreci, insanların ihtiyaçlarına doğru hareket etme ve kaynaklarını problem çözmede tanıma ve kullanma yeteneğini geliştir.

Yetkili insanlar, algılanan yetkinliklerini ve özgüvenlerini etkileyerek yüksek düzeyde özerklik ve kendi kaderini tayin hakkına ulaşabilirler(Rappaport, 1981, Zimmerman, 2000). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1998), sağlık bağlamındaki yetkilendirmeyi "insanların sağlıklarını etkileyen kararlar ve eylemler üzerinde daha fazla kontrol sahibi oldukları ve hem bireysel hem de topluluk süreci olarak görülmesi gereken bir süreç" olarak tanımlamaktadır.Bu nedenle, hastanın tedavisine katılımı, verilen kararların hastayla paylaşılması çok önemlidir. Eğer kanser teşhisi alan kişiler bilgilendirilir ve tedavinin her aşamasına katılırlarsa, kendileri ile ilgili belirsizlikleri azalacak ve tedaviye daha uyumlu olacaklardır(Cutica et al, 2014).Güçlendirme, insanların umut, güven ve cesaret yaratmalarına ve yaşamlarında yeni bir yönlendirme sağlamalarına yardımcı olan bir süreçtir(Rodwell, 1996).

HEMŞİRENİN ROLLERİ

Güç, insanların kendilerini özgür bırakma olanağı sağlayan sınırsız ve olumlu bir etki olarak ifade edilen, bir kişi yada bir şey üzerinde hakimiyet kuran, etki bırakan; bir kişinin hedeflerine ulaşmak için kaynaklarını harekete geçirme, kullanma ve elde etme yeteneğidir. Hemşirelikteki güç kavramı "sahip olduğu bilgi ve ya becerilerini başkalarının yararına kullanma yoluyla diğerlerini etkileme yeteneği" olarak tanımlanan uzman gücüdür. Güçlendirme, çoğalan gücün paylaşımı ve bir bireyden diğerine aktarılmasıdır (Manojlovich, 2007, McCarthy&Freeman, 2008, Brancato2007). Güçlendirme kavramı, hemşirelik uygulamaları, eğitim, yönetim ve araştırmada yaygın olarak kullanılmaktadır (Chang et al., 2004, Ellis&Popkess, 1998).

Güçlendirme hem hemşireler hem de hastaları için hemşirelikte önemli bir kavramdır. Hemşirelik uygulamalarının amacı hastanın sağlığını en iyiye ulaştırmak için hastaları güçlendirmektir. Hemşirelerin iş yerlerinde güçlendirildikleri takdirde daha iyi bakım sağlayabilecekleri ve bunun da daha iyi hasta sonuçlarına yol açacağı yaygın olarak kabul edilmektedir. Güçlendirilmiş hemşirelerin, hastaları güçlendirme duygularının daha iyi olacağını ve bunun sonucunda hastaların iyileşeme sürecine katkı sağlayacağı düşünülmektedir (Heather et al., 2010)

Hastaların güçlendirilmesi kavramı, son zamanlarda kanserin tanısı ve tedavisi sürecinde yeni bir felsefe olarak değerlendirilmeye başlamıştır. Güçlendirme hızla sağlık sisteminin temel kavramı haline gelmektedir (Tuncay, 2009). Hastalar açısından güçlendirme yaklaşımı incelendiğinde, hastaların öz yeterlilik, kontrol ve yetkinlik kazanarak bireysel tercihlerini belirtebilmeleri, karar verme süreçlerine etkin şekilde katılmaları, ihtiyaç duydukları kaynaklara kendileri erişebilmeleri,

diğer kişilerle güçlü ilişkiler oluşturabilmeleri ve bu yöntemlerle yaşam kalitelerini artırabilecekleri birçok sonuca ulaşmayı hedefleyen bir işleyiş olarak düşünülmelidir. Bu bağlamda, "güçlendirilmiş hasta", güçlendirme sürecinin aktif öznesi konumunda olan ve yapabilir hale gelen bireyleri tanımlamaktadır (Tekin et al., 2009).

Güçlendirme çalışmalarının ideolojisi, aşağıdaki varsayımlar ve kilit değerlere dayanır:

- Kişi bireysel olarak doğruyu bilir ve buna özgü tercihler yapar.
- Kişinin hayat stilini ve olanaklarını iyileştirmesi mümkündür.
- Kişi hayatının, problemlerinin ve muhtemel çözümlerinin uzmanıdır.
- Problemlere odaklanmak yerine güçlü yönleri iyileştirmek daha yararlıdır.
- Kişinin katılımını ve iş birliğini sağlamak önemlidir.
- Nihai hedef kendini bilmektir.
- Güçlendirme süreci, ilişkiler dengesinin derece değişimini içerir.
- Kişi güçlendirme aşamalarının tüm basamaklarının asıl olanı ve merkezidir (Stevenson et al., 2000).

Güçlenme süreci, hastanın bireysel öyküsünü belirtirken, ilgili profesyonelin hastanın durumunu ayrıntılı olarak anlaması gerekmektedir. Bu kavrayış yalnız profesyonel için değil hasta için de faydalıdır. Burada asıl olan hastanın deneyiminin "anlamlı" kılınmasıdır. Güçlendirici bir hasta-profesyonel etkileşiminin esasnitelikleri hasta merkezli olması, devamlılık arz etmesi, karşılıklı anlayışa ve yakınlığa dayalı olmasıdır (McWilliam et al., 1997). Buna karşı, hastanın öyküsünün dikkate alınmaması, hastaya yeteri kadarsüre ayrılmaması ve etkileşimin devamlı olmaması ise güçsüzleştirici bir hasta profesyonel etkileşimi yaratacaktır(Tuncay, 2009).

Güçlendirmede bazı ilkeler mevcuttur. Bunlar;

*Saygılı Olmak:*Hemşireler kişinin uzmanlığına ve bilgisine saygılı olmanın değerini anlamalıdır.

*Bireyi Merkez Almak:*Kişi etkileşimin devamını denetleyebileceğini anlamak ister. Kişinin tecrübe ve katkılarını kavramak ve doğrulamak gerekir.

Araştırıcı /Meraklı Olmak: Hemşireler, kişinin özgeçmişini, ilgile-

rini ve isteklerini, önceki ve ileriye dönük arzularını, hayat şartlarını, kendileriyle ve başkalarıyla ilişkilerini belirtmenin önemini anlamalıdır.

Benzer Dilden Konuşmak: Güçlendirme çabalarında, dilin güçlendirmeyi kısıtlayıcı ve etkileyici neticesi önemsenmelidir. Kişi ve sağlık profesyonelleri dili benzer manada kullanmaya gayret etmelidir. Bunları yaparken iyi bir dinleyici olmalı ve bireyin kişisel dünyasını keşfetmesinde, bireysel kelimeleri kullanmasına ortam sağlanmalıdır.

Gözden Geçirmek ve Değerlendirmek: Sağlık hizmeti verenler görüşmeyi özetlemenin, düşüncelerin düzgün anlaşılıp anlaşılmadığını araştırmanın ve bütün görüşmeyi yorumlamanın faydasını anlamalıdır.

Geleceği Planlamak: Hemşireler bireyin geleceğe dair planlarını, neye ihtiyaç duyduğunu ve bunu nasıl yapacağını saptamanın önemini anlamalıdır (Olgun & Ulupınar, 2004, Stevenson et al., 2000).

Hemşireler ve hastalar birlikte konuşup düşünerek, hastaların kendileri için önemli gördüğü belirli sağlık sorunlarını ele almak için gerekli konuları belirleyebilirler. Hemşireler genellikle hastaların sağlık sorunlarını yönetmeye çalışırken, hastaların erişebilecekleri potansiyel bilgi kaynaklarıdır (Pellino et al., 1998). Örneğin, hastalar hastalıkla ilgili karşılaştıkları bir problem hakkında klinik bilgiye sahip olmayabilirler. Hemşireler tedaviyle ilgili seçeneklerinyararları, maliyetleri gibi konularda hastalara sürekli bilgi sağlayarak hastanın davranışlarını güçlendirebilirler. Faulkner'e (2001) göre, bir hastalıkla ilgili bilgi verilmesi ve hasta sorularına net yanıtlar verilmesi, hemşirelerin hasta davranışlarını güçlendirilmesinde bir örnektir (Heather et al., 2010). Güçlendirici bir etkileşimde profesyonelin olumlu bir atmosfer oluşturması, hastaya sürekli bir alaka göstererek kesin hükümlerden arınmış yanıtlar üretmesi gereklidir. Ayrıca, hastanın önceliklerine ve kaygılarına özen gösterilmesi, aktarılacak bilgi ve önerilerin ise genel geçer değil, hastanın kendi gerçekliğine uyan nitelikte olması yakın bir etkileşimde son derece önemlidir (Tuncay, 2009).

Güç paylaşımının kişiler arası etkileşimler yoluyla sağlanması güçlendirmenin eşitlikçi ilişki özelliğidir. Hasta-profesyonel etkileşiminin eşitlikçi olması için, hasta tedaviye dahil edilmeli, kararları sorgulanmalı ve hastaya hastalığı hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir (Tuncay, 2009).Hemşireler ayrıca sağlık sorunlarına çözüm bulmak veya sağlığı iyileştirmek için kullanılabilecek kaynakları belirlemek için hastalarla birlikte çalışabilirler. Yine, hemşireler, sağlık sorunlarının yönetilmesi için hastaların ihtiyaç duyabilecekleri klinik kaynaklara erişimi kolaylaştırabilir ve aynı zamanda aile ve toplum sistemlerinde faydalı olabilecekleri kanıtlanabilecek alternatif kaynaklara tanıtabilirler. Hemşireler aynı

zamanda optimal sağlık başarılarında bir kaynak olarak hastaların disiplinler arası ekip üyelerine erişimini kolaylaştırabilir (Heather et al., 2010).

Güçlendirmenin amacı bireylerin kapasitelerini geliştirerek kendi durumlarını değiştirebileceklerine olan inançtır. Bu sebeple güçlendirme modelini sağlık alanına uyarlarken sağlık profesyonelinin rolü, hem hastanın sorunlarına kabulünü ve uyumunu sağlamak hem de durumunu değiştirip yeniden oluşmasını engellemelerine yardımda bulunmaktır (Tuncay, 2009). Hemşireler, kişisel sağlık ve refahı yönetmek için yeni bilgi ve beceriler kazanmak için fırsatlar yaratmak amacıyla hastalarla işbirliği yapabilirler. Hemşireler, hasta sorunlarını doğrudan çözmek yerine, hastaların kendi sağlık sorunlarını yönetmek ve daha yüksek refah düzeylerine geçmek için mevcut veya yeni bilgi ve becerileri kullanmalarına yardımcı olabilir (Heather et al., 2010).

Klinik ortamlarda hemşireler, en iyi refah ve hastanın güçlendirilmesine yardımcı olan destekleyici bir atmosfer sağlar. Özellikle hemşireler, kişisel ve aile durumlarındaki sosyal destek kaynaklarını belirlemek için hastalarla birlikte çalışırlar. Hemşireler, hastaların optimal sağlığı geliştirme ve sürdürme yeteneklerini güçlendirecek güçlü bir destek ağı geliştirmelerine yardımcı olabilir (Leino et al., 1998). Toplumdaki aile ve arkadaşlarla güçlü ilişkiler, sağlık sorunlarının günlük yönetimi için resmi olmayan destek ve kaynaklar anlamına gelebilir. Hemşireler hastalarla birlikte çalışarak bu destekleyici ittifakları geliştirmek için stratejiler belirleyebilirler, çünkü işbirliği hedefleri üzerinde çalışmak için ilişkiler kurmak sağlık profesyonellerinin önemli bir güçlendirici davranışıdır (Funnel&Anderson, 2004).

Hastanın güçlendirilmesi bireysel bir süreç olarak düşünülmemelidir. Hastanın güçlendirilmesi aynı zamanda hastaya bakım veren hasta yakınları ve sağlık çalışanlarıyla da ilgilidir. Bakım gerektiren kronik hastalığı olan bireylere bakım veren kişi hastayla kişisel ilişkisi olan ve ona yardım eden akraba, arkadaş veya komşu olabilir. “Bakıcı” olarak adlandırılan bu kişi genellikle hastaya en büyük desteği veren kişidir (Glajchen, 2004).

Aile, kanserli hastanın en büyük sosyal desteğidir ve hastaya bakım sağlayan kişilerin de yardım ve güçlendirilmeye gereksinimleri vardır. Hastalık sürecinin uzun olması, yaşamsal tehdit oluşturması, günlük yaşamın akışını değiştirmesi, işine ve sosyal yaşamına dönememe sebebiyle aileler durumdan çok etkilenirler. Hasta yakınında, kendine üzülme, kendi kayıplarının yasını tutma, hastası için endişe, çaresizlik, umutsuzluk hislerini yaşama depresif duygulanıma neden olabilmekte, aile bireylerinde bu kayıplar nedeniyle yas tepkileri de gözlenebilmektedir

(Terakye, 2011). Yas sürecinin yaşanma şekli kişiden kişiye değişmekle beraber; çoğunlukla üç aşama yaşanmaktadır. Birinci aşama şok ve inkâr, ikinci aşama sıkıntı, huzursuzluk durumu ve geri çekilme, üçüncü aşama ise yeniden yapılanma sürecidir. Üçüncü aşama başarı ile bitirildiğinde ise sosyal görevlere dönüş söz konusu olur. Bu süreç sağlıklı atlatılamazsa patolojik yas yaşanarak hasta yakınlarının biyo-psikososyal fonksiyonları zarar görür (Sayıl & Çelik, 2003).

Bakım vericilerin ne yaşadığı kanser sürecinin her kademesinde anlaşılmalıdır. Hastanın iyilik durumuna katkısı açısından, bütüncül bakım hasta yakınını da içermektedir. Hastaya bakım veren kişiler uyku problemleri, anksiyete, depresyon, yorgunluk, ümitsizlik, kaygı, sosyal izolasyon ve tükenmişlik gibi psikososyal sorunlar yaşamaktadır. Hasta yakınlarının bazı karşılanmayan gereksinimleri vardır. Bunlar ,süreç hakkında bilgilere erişememek, sağlık hizmetlerine ulaşım sıkıntısı, sağlık çalışanlarıyla kaygılarını paylaşamamak, semptom yönetimini bilmemek, ulaşılabilecek finansal destek kaynaklarından habersiz olmak olarak sıralanabilir. Bakım vericinin ihtiyaçlarının bütüncül olarak değerlendirilmesi ve güçlendirilmesi sağlık profesyonellerinin yetkileri arasında olmalıdır (Kaçmaz et al., 2015).

SONUÇ

Kanser, baş etmesi zor, uzun süreli tedavi gerektiren bir hastalıktır. Kanser mortalite ve morbiditesinin yüksek olması, tedavisinin uzun ve zorlu bir süreç olmasından dolayı hastalar umutsuz, endişeli ve güçsüz hissedebilirler. Hastalara en büyük desteği sağlayan kişiler onlara bakım veren aile yakınlarıdır. Kanser hastasına bakım veren aile üyeleri yeni rol ve sorumluluklar üstlenirler ve yaşam şekilleri değişir. Hasta yakınları da umutsuz, çaresiz ve güçsüz hissedebilirler.

Güçlendirme, hemşirelik uygulamalarında önemli bir kavramdır. Hemşireler hastaların özyeterlilik kazanmasını, mevcut kaynaklara ulaşmasını, kendi tedavisinde etkin rol almasını sağlayarak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yönelik yaklaşımlar yaparak hastaları güçlendirebilirler. Hasta yakınları da hastalar kadar desteğe ihtiyaç duyarlar. Hemşireler hasta yakınlarını etkin dinleyerek, onlarının da kişisel hakları olduğunu kabul ederek, hasta yakınlarının da sorunlarını anlayıp değerlendirerek güçlendirebilirler. Hasta ve hasta yakınlarını güçlendirmek uyumu kolaylaştırır ve sürece olumlu katkı sağlar.

KAYNAKÇA

1. Anderson RM, Fitzgerald JT, Funnell MM, Marrero DG. "Thediabetesempowermentscale: a measure of psychosocial self-efficacy". DiabetesCare. 2000;26(3):739-43
2. Bachrach L." Thechronicpatient: in search of a title." HospitalandcommunityPsychiatry. 1992;43:867-8
3. Brancato VC. "Psychologicalempowermentanduse of empoweringteachingbehaviorsamongbaccalaureatenursingfaculty. " J NursEduc 2007;46(12):537-44.
4. Chang L, Li I, Liu C. "A study of theempowermentprocessforcancerpatientsusingFreire'sdialogicalinterviewing." Journal of NursingResearch. 2004;12(1):41-50
5. ChiaraMarzorati, Luca Bailo, Ketti MazzoccoandGabriellaPravettoni "Empowerment frompatient'sandcaregiver'sperspective in cancercare" HealthPsychology Open July-December 2018: 1–7 2018
6. Cutica I, Vie GM andPravettoni " Personalisedmedicine: Thecognitiveside of patients.", EuropeanJournal of InternalMedicine 25(8): 685–688, 2014
7. Ellis-Stoll CC, Popkess-Vawter S. "A conceptanalysis on theprocess of empowerment" Advances in NursingScience. 1998;21(2):62-8.
8. Funnell M.M. &Anderson R.M. "Empowerment andselfmanagement of diabetes." ClinicalDiabetes 22 (3), 123–127, 2004.
9. Funnell MM, Anderson RM, Arnold MS et al. "Empowerment: an idea whose time has come in diabeteseducation", DiabetesEducation. 1991;17:37-41.
10. Given BA, Sherwood P, Given CW, "Supportforcaregivers of cancerpatients: transitionafteractivetreatment.", CancerEpidemiolBiomarkersPrev. 2011;20:2015-21
11. Glajchen M " Theemerging role andneeds of familycaregivers in cancercare." TheJournal of SupportiveOncology 2(2): 145–155. 2004
12. Heather K. Spence L, Stephanıe G, Lesley M. Smıth, and Kate L, "Towards a comprehensivetheory of nurse/patientempowerment: applyingKantersempowermenttheorytopatientcare " Journal of Nursing Management, 18, 4–13, 2010
13. Kaçmaz N, Yıldırım KN, Özkan M, , "Kanser Hastalarının Hasta Yakınları/Bakım Vericileri: Yaşadıkları Ve Gereksinimleri" Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 31 (2) :98-112, 2015.

14. Kanter RM. Men andWomen of the Corporation. New York: Basic Books. 1977. Erişim tarihi: 04.07.2014 http://glmw.info/organizations/files/Kanter_document.PDF)

15. Kaya N, Işık O " Hasta Güçlendirme Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik Ve Güvenilirliği" , İşletme Bilimi Dergisi (JOBS), 2018; 6(1): 27-42. DOI: 10.22139/jobs.403021, 2018.

16. Kralik D, Koch T, Price K, Howard N. "Chronicillness self-management: Takingactiontocreateorder" Journal of ClinicalNursing. 2004;13(2):259-67

17. Leino-Kilpi H.,Luoto E. &Katajisto J. "Elements of empowermentand MS patients." Journal of NeuroscienceNursing 18, 116–123, 1998.

18. Manojlovich M. "Powerandempowerment in nursing: Lookingbackwardtoınformthefuture. "Online J IssuesNurs 2007;12(1):1-15.)

19. McCarthy V, Freeman, LH. "A multidisciplinaryconceptanalysis of empowerment: "Implicationsfornursing. TheJournal of TheoryConstuction&Testing 2008;12(2):68-74

20. McWilliam, C. L. ve Diğerleri "Creatingempoweringmeaning: an interactiveprocess of promotinghealthwithcronicallyillolderCanadians" HealthPromotion International, 12, 111-123, 1997.

21. Olgun N, Ulupınar S, "Hasta Güçlendirme ve Diyabetli Bireyin Güçlendirilmesi" ,Diyabet Forumu, 2004; 1(1): 57-65.

22. PaSQ, adapted from Luttrell et al. 2009 and the Duqueproject (www.duque.eu)

23. Paterson B. "Myth of empowerment in chronicillness" Journal of Advanced Nursing , 34(5):574-81. 2001

24. Pellino T.,Tluczek A., Collins M., Trimborn S., Norwich H. &KicsEngelke Z." Increasing self-efficacythroughempowerement: preoperativeeducationfororthopedicpatients." OrthopedicNursing 176, 48–51, 54–59, 1998.

25. Rappaport J , "Inpraise of paradox: A socialpolicy of empowermentoverprevention", AmericanJournal of CommunityPsychology 9(1): 1–25, 1981

26. Rodwell CM. "An analysis of theconcept of empowerment" ,Journal of Advanced Nursing. 1996;23(2):305-13.

27. Sayıl, I., Çelik, S." Patolojik Yas Kavramına Yeni Bir Yaklaşım." Kriz Dergisi, 11(2), 29-34, 2003.

28. Stevenson C, Leamy M, Barker P, "ThePhilosophy of Empowerment", MentalHealthNursing, 2000; 20 (9): 8-12.

29. TDK 2020, http://tdkterim.gov.tr/bts/ (Erişim:01.05.2020)

30. Tekin, A., Kaya, E., Demirel, M. ve Yazıcı, S. Ö. Güçlendirme Bağlamında İnternetin Hasta-Hekim İlişkilerine Etkisi. Selçuk İletişim , 6(1):23-36, 2009.

31. Terakye G, "Kanserli Hasta Yakınlarıyla Etkileşim" DEUHYO ED 2011, 4 (2), 78-82, 2011

32. Tuncay T, "Genç Kanser Hastalarının Hastalık Deneyimlerinin Güçlendirme Yaklaşımı Temelinde Analizi: Bir Model Önerisi" Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyal Hizmet Anabilim Dalı, Ankara, 2009, Doktora Tezi

33. Wagner CD, Tanmoy,Das L, Bigatti SM, Storniolo AM "Characterizingburden, caregivingbenefits, andpsychologicaldistress of husbands of breastcancerpatients dang treatmentandbeyond" CancerNurs. 2011;34:E21-30.

34. WHO 2020. home/healthtopics/ cancer https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (Erişim Tarihi: 01.05.2020)

35. Zimmerman MA "Empowerment theory. In: Rappaport J andSeidman E (eds)" Handbook of CommunityPsychology. Boston, MA: Springer, pp. 43–63, 2000

Bölüm 9

COVİD – 19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE ÜLKELERİN SAĞLIK HİZMETLERİ, EĞİTİM VE EKONOMİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ: TÜRKİYE, ALMANYA VE İRAN KARŞILAŞTIRILMASI

Merve AKBAŞ [1]
Büşra KURNAZ [2]

1 Uzm.Arş. Gör. Merve Akbaş, Marmara Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Doktora Programı Öğrencisi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, makbas@bezmialem.edu.tr
2 Büşra Kurnaz, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü öğrencisi, bkurnaz07@gmail.com

GİRİŞ

Tarih boyunca yaşamı ciddi şekilde etkileyen, alışkanları değiştiren birçok salgın gerçekleşmiş ve sonucunda pandemi ilan edilmiştir. Pandemi kavramının kökü incelendiğinde pan: tüm, demos: insanlar anlamına gelmektedir. Belirli bir zaman diliminde dünyadaki birçok ülkeye yahut kıtaya yayılan, insan yaşamını etkileyen salgın hastalıklar için kullanılan bir kavram olduğu ifade edilmektedir.

2019 yılının sonlarında Çin'de saptanan ve kısa süre de ülke içerisinde yayılım gösteren korona virüsünün, sars virüsü ile benzerlik gösterdiği açıklanmıştır. Çin'den sonra dünyadaki diğer ülkelere de yayılan virüs, pandemi ilan edilmesine sebep olmuştur. Sağlık hizmetleri başta olmak üzere, ekonomi ve eğitim sistemlerini de etkilemiştir. Ülkelerin ekonomik büyümeleri durmuş negatif yönlü ilerlemeler meydana gelmeye başlamıştır. Sağlık kurumlarında doluluklar yaşanmış, personel ve tıbbi ekipman yetersizlikleriyle karşı karşıya kalınmıştır. Okulları kapatma kararı alınan ülkelerde, uzaktan eğitim yöntemine başvurulmuştur.

Bu çalışmada, Türkiye, Almanya ve İran'ın mevcut sağlık sistemleri, gelişmişlik düzeyleri ve eğitim konusundaki durumları incelenecek ve pandemi döneminde bu alanlarda aldığı önlemler değerlendirilecektir. Güncel veriler incelendiğinde, üç ülkenin de 82 milyon civarında nüfusunun olduğu bilinmektedir. Ancak sağlık sistemleri, yaşlı nüfus oranındaki farklılıklar, sağlık harcamalarına ayrılan pay, dünya ekonomisindeki yeri ve eğitim konusundaki farklılıkları alınan pek çok önlemi etkilemektedir. Ülkeler değerlendirildiğinde, pandemi döneminde temel sağlık davranışlarının kazandırılması ve bu yönde politika geliştirilmesi konusunda yetersiz kalındığı sonucuna ulaşılmıştır. Dolayısıyla bu çalışma, yetersiz kalınan konular göz önünde bulundurularak yönetsel açıdan değerlendirilmiştir.

Pandemi Kavramının Tarihsel Süreçteki Gelişimi ve Covid-19

Tarihte birçok salgın hastalıkla karşı karşıya kalan insanoğlu gerek hastalıkların çıkış sebeplerini bulmak gerekse hastalıkların tedavileri için, mevcut tüm şartları zorlayarak çözüm yolları aramıştır. Sabanın keşfedilmesi ve insanların tarıma yönelmesi, tarihte salgın hastalıkların ortaya çıkmasının başlıca sebepleri arasında sayılır. İnsanların tarımla uğraşması sonucunda toprak havalanmış ve bakterilerin açığa çıkmasına olanak sağlamıştır. Açığa çıkan bakteriler insanların evlerinde, bahçelerinde bulunacak ve bu sebeple insan – bakteri teması somut olarak başlamış olacaktır (Akın 2018).

Diğer yandan hayvanların evcilleştirilmesine olanak sağlayan yerleşik hayata geçiş, ortak yaşam alanlarının kullanımı, hayvan hastalıklarının insana geçmesinde ki kapıyı aralamıştır. Ayrıca değişiklik gösteren iklim koşulları, kuraklığın meydana gelmesine neden olmuştur. Aşırı yağışlar, böcek istilaları, yaşama elverişli olmayan çevre ve hepsinin yanında yeteri kadar besin alamayan insanlar adeta hastalıklar karşısında dirençsiz kalmışlardır. Çareyi göç etmede bulan insanlar, etkileşimi ve iletişimi arttırmış, bölgesel yoğunlukların yaşanmasına sebep olmuştur. Salgın hastalık dendiği zaman kuşkusuz akla ilk gelen salgın, vebadır. MÖ 3000 yılından itibaren etkisini büyük ölçüde gösteren veba salgını, Avrupa nüfusunun yaklaşık üçte birlik kesimini yok etmiştir (Akın, 2018; Çiçek 2020).

Tıbbın gelişmemiş olması, salgınların sebeplerinin tam olarak ne olduğunun bilinememesi, hayat şartlarının zorluğu, tedbirsizlik gibi sebepler toplumların salgınlarla savaşmasını zorlaştırmıştır. İnsanlar, yaşanan salgın hastalıklar sonucunda bu hastalıkların kendilerine Tanrı tarafından ceza niteliğinde gönderildiğini düşünmeye başlamış ve doğaüstü güçlere inançlarını arttırmışlardır. Bu düşüncenin ortaya çıkmasının en büyük sebebi olarak, vebanın yıkıcı etkisini göz önüne almışlardır. Hastalığın tedavisinin bulunamaması ve sebebinin dini faktörlere bağlanması sonucunda insanlar, Orta çağ ve Antikçağ' da meydana gelen salgınların tedavileri için tıbbi çözümler aramamış, şifa için doğaüstü güçlere başvurmuşlardır (İstek, 2017).

Orta çağ sonlarından başlayarak, ulaşım ve ticaretteki iletişim ağlarının genişlemesi, denizcilikte ilerleme kaydedilmesi ve coğrafi keşiflerle birlikte pandemik hastalıklar artmıştır. Bu dönemler içerisinde eski salgın hastalıklara ek olarak sarıhumma, frengi ve çiçek hastalıkları görülmeye başlamıştır. Dünyada görülen bir diğer önemli salgın da olan 'kolera' dır. Kolera salgını ilk kez Hindistan'da 1817 yılında ortaya çıkmıştır (İstek, 2017; Akın, 2018).

20. yüzyılın sonlarına gelindiğinde ortaya çıkan yeni enfeksiyon hastalıkları, küresel anlamda önemli sağlık sorunları olarak kayıtlara geçmiştir. Bu enfeksiyon hastalıklarının içerisinde hayvan kökenli gripler olabildiği gibi, en başta gelen hastalık HIV/AIDS' dir. İlk vakaları 1981 de görülmeye başlanan AIDS, cinsel yolla bulaşan, tedavisi olmayan ve günümüzde hala aktif olan bir hastalıktır. 21. yüzyılda da salgın hastalıklarla mücadele devam etmiş ve yine bu çağda da yeni salgın hastalıklar ortaya çıkmıştır. Ortaya çıkan ve kitlesel ölümlere sebep olan salgın hastalıklardan bazıları; Sars (2002-2003), Domuz gribi (2009 –

2010), Ebola (2014 – 2016) ve Korona virüsu (2019- …) olarak bilinmektedir. Etkisi hala devam eden ve karantina kararı alınan korana virüs salgını sebebiyle dünyada çok sayıda insan hayatını kaybetmiştir (Akın, 2018).

Covid 19 pandemisi, 31 Aralık 2019 tarihinde Çin' in Vuhan kentinde sebebi bilinemeyen solunum yolu enfeksiyonu olarak ortaya çıkmıştır. İlk başlarda virüsün tanımlanamaması sebebiyle rastlanan vakalara "nedeni bilinmeyen pnömoni" denmiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde, hastalığa sebep olan etkenin korona virüs (CoV) ailesinden yeni bir virüs olduğu açıklanmış ve 5 Ocak 2020 tarihi ile yeni bir salgın olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmıştır. 30 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından salgın ilan edilmiştir. Virüsün başlangıçta, Çinde bulunan bir hayvan pazarında ortaya çıktığı ve yarasadan insanlara geçtiği açıklanmıştır. Bazı ülkeler virüsten ötürü oluşan maddi manevi tahribat için Çin'i sorumlu tutmuş ve ülke başkanları yaptıkları açıklamalarda virüsü Çin'in laboratuvarda geliştirdiklerini iddia etmişlerdir. Hayvandan insana geçen virüs zamanla mutasyona uğrayıp insandan insana geçmeye başlamıştır. Hızlı bir yayılım gösteren virüs Vuhan kenti başta olmak üzere Çinde ki diğer şehirlere, ilk aşamada komşu ülkelere ve daha sonra da diğer dünya ülkelerine yayılarak dünyada pandemi ilan edilmesine sebep olmuştur. Klasik bir gribal enfeksiyonunun belirtilerini taşıyan virüsün ilk aşamadaki en tipik belirtileri, kişide başlayan öksürük, yüksek ateş ve bunlarla beraber nefes darlığı olarak bildirilmiştir. En nadir görülen belirtiler ise; burun tıkanıklığı, baş vücut ve eklem ağrıları, tat ve koku kaybı, vücutta meydana gelen kızarıklık ve ishal olarak gözlemlenmiştir. Hastalığı şiddetli geçiren hastalarda enfeksiyon; böbrek yetmezliğine, solunum yetmezliğine, zatürreye ve ölüme de neden olabilir (Karadem, 2020; Budak ve Korkmaz, 2020).

Sağlık ve Sağlık Hizmetleri Kavramlarına Genel Bir Bakış

Dünyada bilinen en belirgin sağlık tanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan; sadece hastalık ve sakatlık durumunun olmaması değil, kişinin hem ruhen hem bedenen hem de sosyal yönden iyilik halinin tam olması şeklinde ifade edilmiştir (Ekti, 2020; Kaan, 2020).

1948 BM İnsan Hakları Bildirgesi gereğince, her insanın sahip olduğu temel haklar vardır. En önemli temel haklardan biri de "sağlık hakkı" olarak karşımıza çıkmaktadır. Kamu ve özel sektör tarafından sağlanan bu hizmet; insanları hastalık ve olası etmenlerden korumak, hastalığın var olması durumunda iyileştirmek gerek fiziki gerek zihni engelleri mümkün olduğunca ortadan kaldırmak veya azaltmak için uygulanan

rehabilitasyon çalışmalarını kapsamaktadır. Sağlık hizmetleri Tablo 1'de belirtildiği üzere; koruyucu sağlık hizmetleri, tedavi edici sağlık hizmetleri ve rehabilite eden sağlık hizmetleri olmak üzere üç grupta sınıflandırılır (Seyfioğlu, 2019).

Tablo 1: Sağlık Hizmetinin Sınıflandırılması

Koruyucu Sağlık Hizmetleri	Tedavi Edici Sağlık Hizmetleri	Rehabilite Edici Sağlık Hizmetleri
•Bireye Yönelik •Çevreye Yönelik	•1. Basamak •2. Basamak •3. Basamak	•Tıbbi Rehabilitasyon •Sosyal Rehabilitasyon

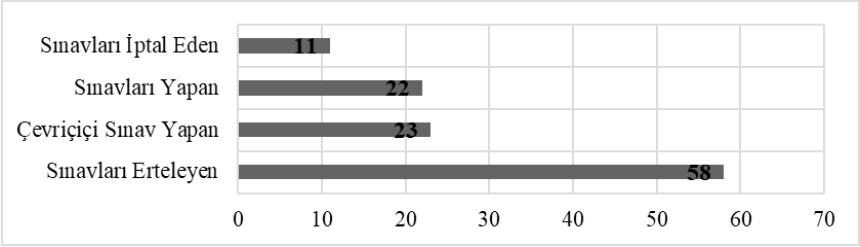
Kaynak: (Seyfioğlu, 2019)

Covid-19 Pandemisinin Sağlık Hizmetleri, Ekonomi ve Eğitim Üzerindeki Etkisi

2019 yılının son çeyreğinde ortaya çıkan ve kısa zaman içerisinde tüm dünyayı etkisi altına alan Covid -19 virüsü; ülkelerin sağlık hizmetleri, ekonomisi ve eğitim sistemi üzerinde ciddi etkilere neden olmuştur. Salgın sebebiyle hastane kapasiteleri dolmaya başlamış ve doktor başına düşen hasta sayısı artış göstermiştir. Hastalık sebebiyle psikolojik destek almak isteyen, düzenli kontrolleri olan, kronik rahatsızlığı olan insanlar, hastanelere gitmekten ziyade uzaktan hizmet olarak ifa edilen dijital süreçlerden destek almışlardır. Evde bakım hizmetleri veya dijital sağlık uygulamaları ile nispeten de olsa risk grubundaki insanlar için, sağlık hizmetlerinin aksamasının önüne geçilmiştir (Sözcü, 2020).

Covid – 19 pandemisinin eğitim ile ilgili durumu değerlendirildiğinde tüm dünyada eğitime ara verildiği bilinmektedir. UNESCO 7 Nisan 2020 tarihinde, pandemi sebebiyle 188 ülkenin okulları kapatmak zorunda kaldığını açıklamıştır. Kapanan okullar sebebiyle dünya da yaklaşık 1,576,021,818 (1 buçuk milyar +) öğrenci ve 63 milyon öğretmen bu durumdan etkilenmiştir. Alınan kararlar neticesinde artık eğitim, uzaktan online olarak verilmeye başlanmıştır. Gerek eğitimcilerin gerekse öğrencilerin zorlandığı ve alışma süresinin nispeten geç olduğu bu sistem sonucunda; ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite öğrencilerinin yüz yüze eğitimine ara verilmiş olup, okul derslerine göre geliştirilen televizyon programlarında ve okulların sunduğu sistemlerde eğitime devam edilmiştir. Virüsün mevcut durumda tedavisinin bulunamamasından ötürü, sınavlar online olarak veya ödev formatına geçiş yapılarak gerçekleştirilmiştir (Can 2020; Bozkurt, 2020).

Tablo 2: Pandemi Döneminde Sınavlara İlişkin Farklı Kararlar Alan Ülke Sayıları



Kaynak: (Bozkurt, 2020).

Tablo 2'de görüldüğü üzere, sınavlar konusunda ülkelerin aldığı kararlar farklılık göstermektedir. %50'den fazlası sınavı ertelemeyi tercih etmiştir.

Covid – 19'dan etkilenen en önemli alanlardan biri de ekonomidir. Virüsün yayılımını engellemek adına alınan seyahat yasağı kararı sonucunda, ülkelerarası giriş çıkışlar kapatılmıştır. Seyahat yasağının da çıkmasıyla birlikte, uçuşlar iptal olmuş ve havayolu şirketleri durma noktasına gelmiştir. Bu dönemde ticaret ağlarının da neredeyse kesilmesiyle birlikte, ekonomi çıkmaza girmiştir.

Devletler virüsün sebep olduğu ekonomik durgunluğu durdurabilmek adına bazı kararlar almışlardır. Nakit akışını canlı tutabilmek, azda olsa alım satımın olabilmesi için ekonomik paketler ve kampanyalar düzenlemişlerdir. Yapılan diğer reformlar ise şöyledir (Aksoy, 2020; Duran ve Acar, 2020; Üstün ve Özçiftçi, 2020).

Tablo 3: Pandemi Kapsamında Ekonomi Alanına Dair Yapılan Reformlar

Kredi faizleri düşürülmüştür.
Nakdi yardımlar hibe şeklinde yapılmıştır.
Vergi ve kredi borçlarında ertelemeye gidilmiştir.
KOBİ'lere yardımlar yapılarak destek olunmuştur.
Finans kurumlarından olan Dünya Bankası, IMF, ECB kredi destek paketlerini devreye sokmuştur.

Kaynak: (Duran ve Acar, 2020).

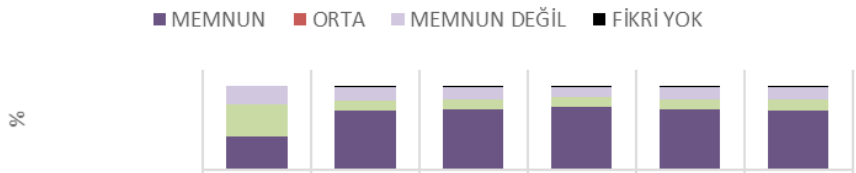
Türkiye, Almanya ve İran'ın Sağlık Hizmetleri, Ekonomi ve Eğitim Açısından Karşılaştırılması

Türkiye, Almanya ve İran nüfus bakımından eş değer ülkeler olmasına rağmen genç nüfus ve yaşlı nüfus oranının farklı olduğu ülkelerdir. Dünyadaki ülkelerin pek çoğu sağlık sistemlerinde karma modele doğru değişim gösterse de her ülkenin iç dinamikleri ve sağlık sistemi yapısı birbirinden farklıdır. Dolayısıyla 82 milyonluk nüfusu ile karşımıza çıkan bu üç ülkenin sağlık hizmetleri, ekonomi ve eğitim açısından değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Türkiye'nin Sağlık Hizmetlerine Genel Bir Bakış

Tarih boyunca sağlık sisteminde çeşitli sorunlar yaşayan Türkiye, geçmişten günümüze sağlık alanında farklı politikalar izlemiş olsa da sistemdeki sorunlara tam olarak cevap verememiş ve ülke içerisinde sağlık harcamalarının artması, sınırlı kaynaklara sahip olunması, hizmetin sunumunda etkililiğin ve verimliliğin sağlanamaması sonucunda, sağlık hizmetlerine yönelik şikayetler artmaya başlamıştır. Gelişim akımına katılmakla birlikte, harcamaları düşürmek ve hizmet sunumunda etkililiği yakalayabilmek adına sağlık hizmetlerinin sunumunun devletin garantisi altında olması gerektiği anlayışına varılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda 2002 yılında 'Acil Eylem Planı' açıklanmış ve 'Herkes İçin Sağlık' ilkesiyle, prensipleri oluşturulmuştur. Sağlık adına yapılan büyük reformlar arasında yer alan ve umut vaat eden 'Sağlıkta Dönüşüm Programı' 2003 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından hayata geçirilmiştir. Sağlıkta Dönüşüm Programı'nın hayata geçmesiyle artık insanlar, kendi hekimlerini seçebilme hakkına sahip olmuşlardır. İnsanların kendi seçtikleri hekimlerden hizmet almalarının en büyük getirisi ise, hizmet sunumunda memnuniyetin sağlanabilmesi adına büyük bir adım atılmış olmasıdır. Programın amacı hizmetlerin; verimli, etkili, hakkaniyete uygun bir şekilde sağlanması, sunulması ve finanse edilmesidir. Sağlık hizmetlerine ulaşmadaki adaletsizliğin önüne geçebilmek için ise, öncelikli görülen amaç bir sigorta modeli oluşturmak olmuş ve Genel Sağlık Sigortası' nın yürürlüğe girmesinden sonra, 2012 yılında programın kapsamına dahil edilip zorunlu hale getirilmiştir. Ülkemizde sağlık hizmetleri sunumu, kamu ve özel sektör tarafından gerçekleşmekte ve hizmet sunumunun finansmanı; özel sağlık sigortaları, cepten ödemeler ve vergiler tarafından karşılanmaktadır. Hizmetlerin sunumu; 1. Basamak, 2. Basamak ve 3. Basamak olmak üzere 3 basamağa ayrılmıştır (Seyfioğlu, 2019; Gündüz, 2019; Uzunca, 2013; Başer, 2019).

Tablo 4: Yıllara Göre Sağlık Hizmetlerine Duyulan Memnuniyet Oranı

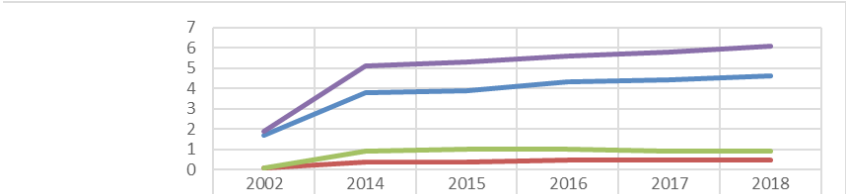


	2003	2014	2015	2016	2017	2018
FİKRİ YOK		0,9	0,9	0,7	0,7	0,5
MEMNUN DEĞİL	21,2	16,7	14,5	12,3	14,7	15,1
ORTA	39,3	11,8	12,2	11,6	13	13,9
MEMNUN	39,5	70,6	72,3	75,4	71,7	70,4

Kaynak: (Sağlık Bakanlığı, 2017).

Sağlıkta Dönüşüm Programının etkisi Tablo 4'de gösterilmektedir. 2003 yılından bu yana hizmetten memnun kalma oranının giderek arttığı görülmektedir.

Tablo 5: Sektörlere ve Senelere Göre Hastanelere Kişi Başı Başvuru Sayısı



	2002	2014	2015	2016	2017	2018
SAĞLIK BAKANLIĞI	1,7	3,8	3,9	4,3	4,4	4,6
ÜNİVERSİTE	0,1	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5
ÖZEL	0,1	0,9	1	1	0,9	0,9
TOPLAM	1,9	5,1	5,3	5,6	5,8	6,1

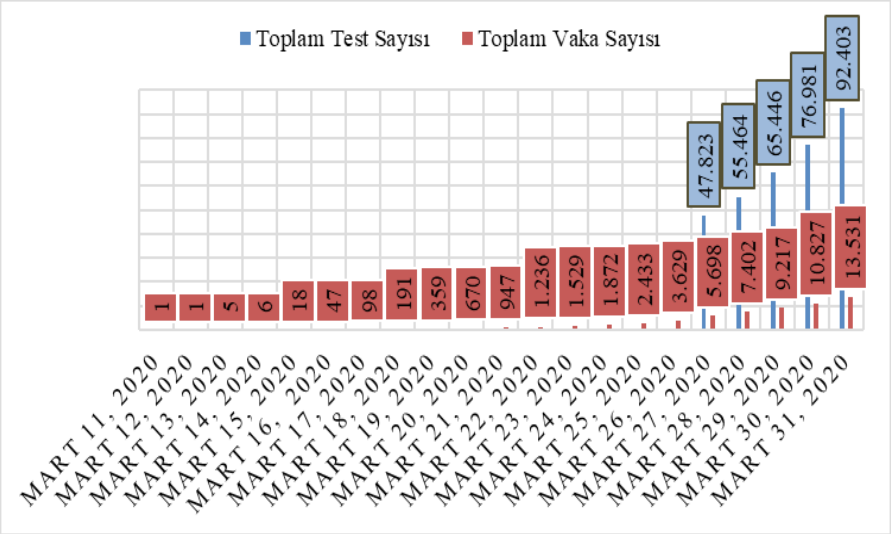
Kaynak: (Sağlık Bakanlığı, 2017).

Pandemi Döneminde Sağlık Hizmetleri

Virüsün ortaya çıkmasıyla başlayan ve diğer ülkelere yayılım göstermesiyle devam eden süreci iyi bir şekilde yöneten Türkiye, ilk vakasını 11 Mart 2020 tarihinde saptamıştır. Virüsün ülkede saptanmasından önce gerekli tedbirler alınmış olsa da tüm tedbirlerden önce, 2003 yılında hayata geçirilen Sağlıkta Dönüşüm Programı sayesinde, pandemilere hazırlıklı bir alt yapıya sahip sağlık sisteminin varlığı, durumun yönetilmesini bir adım daha kolaylaştırmıştır. Birçok gelişmiş ülkelerin izlediği yollardan farklı bir yol izleyen sağlık bakanlığı, virüsün toplumda oluşturabileceği maddi manevi tüm tahribat için başta insanlar olmak

üzere; uluslararası örgütler ve devlet kurumlarıyla birlik ve dayanışma içerisinde olmuştur. Mevcut devlet, özel ve vakıf hastaneleri pandemi hastanesi olarak dönüştürülmüştür. Vaka sayılarının zamanla artış göstermesiyle yurtdışı seyahat yasağı getirilmiştir. Ağır hasta sayılarının artış göstermesiyle birlikte pandemi ile mücadeleye devam edilirken, mevcutta var olan yaklaşık 17 bin solunum cihazının sayısını arttırmak adına, solunum cihazı üretimi için çalışmalara başlayan Türkiye; TSTB öncülüğünde 20 Nisan 2020 tarihinde ilk milli ve yerli solunum cihazının üretimini gerçekleştirmiştir (Soylu, 2020; Boyacı, 2020; Tiftikçi, 2020; Halaç, 2020).

Tablo 6: Mart Ayı Korona Virüs Toplam Test ve Vaka Sayıları



Kaynak: (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Dünyanın tüm sağlık sistemlerini bir nevi sınava tabi tutan corona virüs, rutin sağlık hizmetlerinin de aksamasına neden olmuştur. Süreç içerisinde hastanelerin pandemi hastanesine dönüşmesiyle birlikte, mevcut poliklinik hizmetlerinin öncelikle bir kısmı daha sonra tamamı geçici süreliğine kapatılmıştır. Bazı özel hastaneler pandemi hastanesi olarak dönüşmeyip sağlık hizmeti vermeye devam etmiştir. Sokak kısıtlaması olan 65 yaş ve üstü insanların sağlık takipleri aile hekimleri tarafından yapılırken, çocuk ve gebe takipleri, aşılama hizmetleri de aile sağlığı merkezlerinde verilmeye devam etmiştir. Virüsün yayılımını engellemek, temaslı insanları daha erken tespit edebilmek için İl kapasiteleri de göz önüne alınarak içinde; sağlık memuru, yardımcı sağlık personeli ve doktordan oluşan 2 – 3 kişilik filyasyon ekipleri kurulmuş-

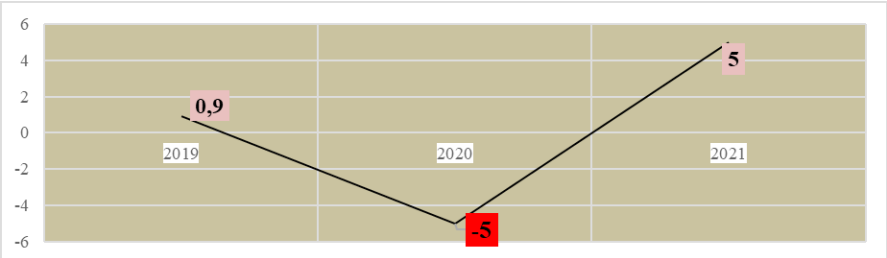
tur. Türkiye'de 81 ilde oluşturulan toplam filyasyon ekip sayısı 4600'dür (Halaç, 2020).

Virüsün yayılımının önüne geçebilmek, küçükte olsa sağlık çalışanlarına yardımcı olabilmek, bulaş riskini düşürebilmek için önemli görülen üç madde vardır: maske, hijyen ve mesafe. Devlet tarafından eczaneler aracılığıyla, her bir kişiye ayrı şifre gönderilerek kişi başı ücretsiz 5 adet maske dağıtılmıştır (Koç ve Yardımcıoğlu, 2020).

Pandemi Döneminde Ekonomi

Tüm dünyaya yayılan, hayatın akışı durduran, yurtiçi – yurtdışı seyahat yasağına neden olan covid – 19 pandemisinden etkilenen bir diğer sistem ise; ekonomi sistemidir. Virüsün tanınmaması ne derece bir tahribat bırakacağı ne kadar süreceği gibi bilinmezlikler içerisinde, ekonomide yavaş yavaş çatırdamalar başlamıştır. Sokağa çıkma kısıtlamaları ve maske takma zorunluğunun yanında sinema, cafe, tiyatro, restoran ve mağazaların kapatılmasıyla birlikte hizmet sektörü talep oranlarında daralmalar meydana gelmiştir (Soylu, 2020; Seta, 2020).

Tablo 7: IMF'nin Türkiye İçin Büyüme Tahminleri.



Kaynak: (IMF, 2020).

Tablo 7'de görüldüğü üzere, IMF'nin Türkiye için verdiği büyüme oranı 2021 yılı içerisinde artış göstereceği yönündedir.

Corona virüs pandemisi sebebiyle ekonomik daralma yaşayan ülkelerden birisi olan Türkiye, pandeminin ekonomi üzerinde bırakacağı tahribatı minimum seviyede tutabilmek için bazı politikalar geliştirmiştir. Pandemi de yapılan politikalardan bazıları Tablo 8' de gösterildiği gibidir (Duran ve Acar, 2020).

Tablo 8: Türkiye'nin Pandemi Sürecinde Uyguladığı Politikalar

-Türkiye ilk aşamada 100 milyar lira destek paketini açıklamıştır.

-Pandeminin en çok etkilediği 10 sektörde prim ve kdv ödemelerinde 6 aylık süreli erteleme yapılmıştır.

-Kredi Garanti Fonunun 25 milyar TL olan limiti, 50 milyara yükseltilmiştir.

-Emekli maaşlarında da düzenleme yapan Türkiye, minimum emekli maaşını 1500 TL' ye yükseltmiştir.

-Başvuran çoğu kişiye, faizi düşük 36 ay vadeli ihtiyaç kredisi verilirken nakdi olarak da dar gelirli ailelere biner TL olacak şekilde üç aylık yardım yapılmıştır.

-İşsizlik oranının artmaması için 3 ay işten çıkartma yasağı getirilmiştir.

-Sosyal Koruma Kalkanı' kapsamınca Aile Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığınca 'BİZ BİZE YETERİZ' kampanyası başlatılmıştır. Ve kampanyadan toplanan destek; Kırk bir milyar yüz elli beş milyon otuz bir bin altı yüz otuz üç TL (41.155.031.633 TL) olarak belirlenmiştir.

-İç havayolu taşımacılığında %18 olan kdv oranı, 3 aylık bir süre için %1'e düşürülmüştür.

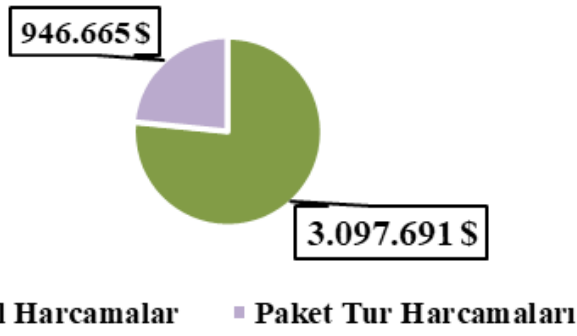
-KOBİ'lere koruyucu ekipmanların (maske, dezenfektan, eldiven) yerli üretimini sağlayabildikleri durumunda altı (6) milyon TL kadar destek verileceği açıklanmıştır.

-T.C. Merkez Bankası, politika faizinde 100 baz puan indirime gitmiştir.

Kaynak: (Duran ve Acar, 2020).

Pandemi döneminde ülke ekonomisinin daralmasına sebep olan önemli faktörlerden birisi de seyahat kısıtlamaları sebebiyle turizm sektörünün sekteye uğramasıdır. Kovid-19 pandemisi, küresel turist hareketliliğinin %1 ile %3 oranında düşmesine neden olmuştur. Bu oranlarda bir düşüşün uluslararası turizm gelirlerine etkisi ise; yaklaşık 30- 50 milyar $ kayıp anlamına gelmektedir (Duran ve Acar, 2020). Aşağıdaki tabloda temmuz, ağustos ve eylül aylarına ait kişisel harcamalar ve paket tur harcamaları gösterilmiştir.

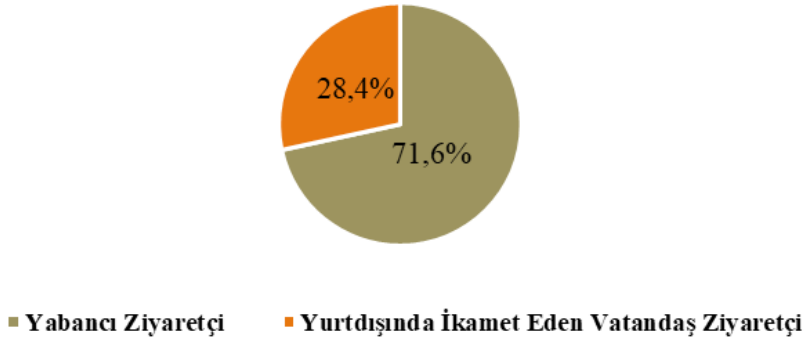
Tablo 9: Kişisel harcamalar ve Paket Tur Harcamaların Turizm Geliri İçerisindeki Payı



Kaynak: (TUİK, 2020)

Tablo 10'da temmuz, ağustos ve eylül aylarına ait yabancı ziyaretçi ve yurt dışında ikamet eden vatandaşların turizm içerisindeki payı değerlendirilmiştir.

Tablo 10: Yabancı Ziyaretçi ve Yurt Dışında İkamet Eden Vatandaş Ziyaretçilerin Turizm Geliri İçerisindeki Payı.



Kaynak (TUİK, 2020).

Pandemi Döneminde Eğitim

Covid – 19 pandemisinin etkilediği, sonuçlarının kısa ve uzun vadede birçok sorunu da beraberinde getirebilecek olan sistem, eğitim sistemidir. Kalabalık ortamları azaltmak için Türkiye başta olmak üzere çoğu dünya ülkesi Pandemi sebebiyle yüz yüze eğitime ara vermiştir. İbrahim Kalın' ın (Cumhurbaşkanlığı Sözcüsü) Cumhurbaşkanlığı'nda gerçekleştirilen coronavirüs toplantısı sonrasında yaptığı açıklamada 16 Mart 2020 tarihinden itibaren ilkokul, ortaokul ve lise kademelerinde eğitime 1 hafta tatil, üniversiteler için ise 3 hafta tatil verildiğini açıklamıştır. 1 hafta tatilden sonra uzaktan eğitim ile eğitimlerine devam etmeleri bildirilen ilkokul-ortaokul ve lise öğrencileri için; 3 adet televizyon kanalı ve EBA (Eğitim Bilişim Ağı) üzerinden dersler işlenmeye devam etmiştir. Uzaktan eğitime geçen Türkiye, pandemi sebebiyle merkezi ve yerel sınavları ertelerken, öğrencilerinin başarılarını değerlendirmek için online sınav yöntemini kullanmıştır (Can, 2020; Balcı, 2020).

Tablo 11: Türkiye EBA Verileri

EBA Karnesi
• Uzaktan eğitime geçilmesiyle birlikte kullanımı artan EBA, 3,1 milyar tıklanma alarak Türkiye'de en sık ziyaret edilen internet siteleri arasında 10. olmuştur. • 3,1 milyar tıklanma almasıyla dünyada en sık ziyaret edilen eğitim siteleri arasında 3. olmuştur. • EBA uygulaması, Android cihazlarda '16 milyon 700 bin' ve iOs cihazlarda '1 milyon 800 bin' indirme sayısına ulaşmıştır. • TRT EBA' da yapılan saati ise; '2.516' saat olarak açıklanmıştır. • EBA'yı aktif kullanan öğrenci sayısı ' 7milyon 383 bin 213 ' öğretmen sayısı ise; '1 milyon 30 bin 516 ' olarak açıklanmıştır. • YKS ve LGS sınavlarına hazırlanan öğrenciler için; EBA Akademik Destek modülü hizmet kapsamına alınmıştır. Modülü aktif kullanan öğrenci sayısı '1 milyon 170 bin 168' öğretmen sayısı ise '189 bin 477' olarak açıklanmıştır.

Kaynak: (Milli Eğitim Bakanlığı, 2020).

Almanya'nın Sağlık Hizmetlerine Genel Bir Bakış

%1,6'lık büyüme oranıyla gelişmiş ülkeler arasında yer alan Almanya, Avrupa Birliği' ne üye ülkeler arasında nüfusu en yoğun olan ülkedir. Nüfus yoğunluğu ve sağlık sisteminin yapısı itibariyle Türkiye ile benzerlik gösteren Almanya, gelişmiş ekonomisi sayesinde sağlık hizmeti sunumunda birçok ülkeyi arkasında bırakmayı başarmıştır. Ekonomisinde oluşan en büyük olumsuzluk, sağlık harcamalarının yüksek olması olsa da dünyada, en güçlü sağlık hizmetine sahip ülkeler arasında yer alır. Almanya, anayasasının 20. Maddesince sosyal devlet olarak bilinmektedir. Devletin öncelikli sorumluluğu sosyal güvenliği sağlamaktır. Bu sorumluluğu yerine getirebileceği başlıklardan birisi; halkının maddi manevi ne durumda olduğuna bakmaksızın sağlıklarını geliştirip koruması ve eşit haklarının olduğunu kabul etmesidir. Sosyal sağlık sigortası Bismarck tarafından Almanya'da ilk kez kullanılmıştır. Sistemin finansmanı, işçilerden ve işverenlerden alınan katkı paylarıyla sağlanmaktadır. Sağlık sigortası kapsamında olan herkes, gelirinin miktarına göre her ay bir prim ödemek zorundadır. Yıllık 85 bin Euro üzerinde geliri olanlar ve kendi işini yapanlar; özel sağlık sigortası yaptırmak zorundadır ve buda daha fazla prim ödemeyi gerektirmektedir. Özel sağlık sigortasının avantajları ise şöyledir (Ahmed, 2019; Karaman, 2019; Atabey ve Meriç, 2016).

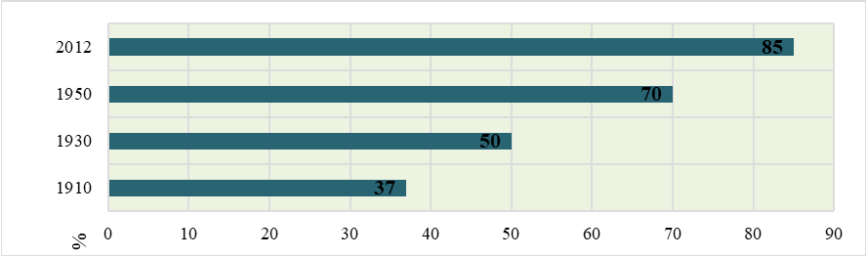
Tablo 12: Almanya ÖSS Avantajları

Kişi istediği hekimi seçebilir.
Ünvanı daha yüksek bir doktora gidebilir.
Randevu alırken öncelik sağlanabilir.
VIP hizmet alabilir.
Daha geniş labaratuvar hizmeti alabilir.

Kaynak: (Normand & Weber, 2009, s. 11-150).

1970 yılının 3. çeyreğine gelindiğinde sağlık harcamalarının hızla yükselişi gözlemlenmiş ve 1977 yılında artan maliyetleri azaltmaya yönelik 'Sağlık Sigortası Maliyet Kontrolü' kanunu çıkartılmıştır (Ahmed, 2019).

Tablo 13: Almanya'nın Yıllar İçerisinde Sigorta Kapsamına Dahil Olanların Toplam Nüfus İçerisindeki Oranı



Kaynak: (Carrin & James, 2004, s. 50).

Almanya, sağlık hizmetlerinin finansmanını kamu – özel iş birliği ile gerçekleştirmektedir. Koruyucu sağlık hizmetlerinde en büyük pay, sağlık eğitimine ayrılmıştır. İnsanlara, kendi sağlıklarını koruma yükümlülüğü verilmiştir.

Tablo 14: Almanya Sağlık Hizmet Sunumu Basamak Yapısı

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak
•Aile Hekimi •Pratisyen Hekim	•Branş Uzmanları (Genellikle kendi muayenehanelerinde çalışmaktadırlar.)	•Hastaneler

Kaynak: (Saturk).

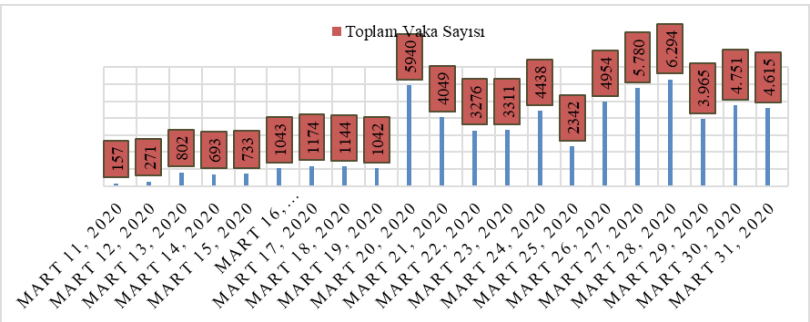
İnsanlar sağlık problemleri için öncelikle 1. Basamağa başvurmalıdır. 1. Basamaktaki aile hekimini kendileri seçebilirler fakat minimum 3 ay aynı aile hekimine bağlı kalmak zorundadırlar. Burada, aile hekiminin tedavisi sonrasında gerekli olursa 2. Basamağa sevk edilirler. Branş

uzmanı tedavisinden sonra hastanın tedavisinin hastanede devam edilmesini öngörürse, hastanın 3. Basamağa sevki gerçekleştirilir. Eğer kişi, aile hekiminden sonra branş uzmanına gitmeyip 3. Basamağa başvurur ise; cepten ödeme yapmak zorundadır. Ayrıca hastane yapıları otonomdur ve gelir – gider dengesini sağlamak hastanelere aittir. 3. Basamak hizmeti sunan kurumları ise; belediye, Vakıf, özel hastaneler ve üniversite hastaneleridir (Tontuş, 2020).

Pandemi Döneminde Sağlık Hizmetleri

27 Ocak 2020 tarihinde ilk vakasını saptayan Almanya'da virüs, hayatı büyük ölçüde etkilemiştir. İlk rakamlara göre açıklama yapan Dünya Sağlık Örgütü; 130 binden fazla vakanın görüldüğü Almanya'yı en fazla vaka görülen ülkeler arasında 4. sırada olduğunu açıklamıştır. Ölüm oranında 2,7yi gören Almanya; Amerika, İtalya Fransa gibi ülkelere nazaran bu oranı sağlayabildiği için başarılı ülke olarak sayılmıştır. Süreci iyi yönetmesi sebebiyle, İtalya ve Fransa'dan covid'e yakalanmış ağır hastalar tedavileri için Almanya'daki hastanelere nakil edilmiştir. Almanya'nın süreci iyi bir şekilde yönetmesinde etkili olan üç unsur vardır. Bu unsurlar; siyasal sistem, kurumsal yapı ve liderliktir. Ülkede covid – 19 vakası tespit edilmemişken, covid testi geliştirmeye başlayan Almanya, covid pozitif hastaya rastlanmadan testin geliştirilmesini CHARITE Hastanesinde başarmıştır. Almanya'nın günlük 30 binin üzerinde vaka sayısına ulaşmasıyla, sağlık sisteminin kapasitesi zorlanmaya başlamıştır. Yaklaşık 27 bin adet yoğun bakım yatağına sahip olan Almanya, yeterli sayıda sağlık personelinin olmaması sebebiyle sistem içerisinde ki problemleri artmaya başlamış ve süreç içerisinde tıp öğrencilerinden yardım istenmiştir. Ayrıca, covid pozitif hasta sayısının fazla olmasından ötürü, gerçekleştirilmesi gereken ameliyatlar ertelenmiştir (Anadolu Ajansı, 2020).

Tablo 15: Almanya Mart Ayı Covid – 19 Vaka Sayıları



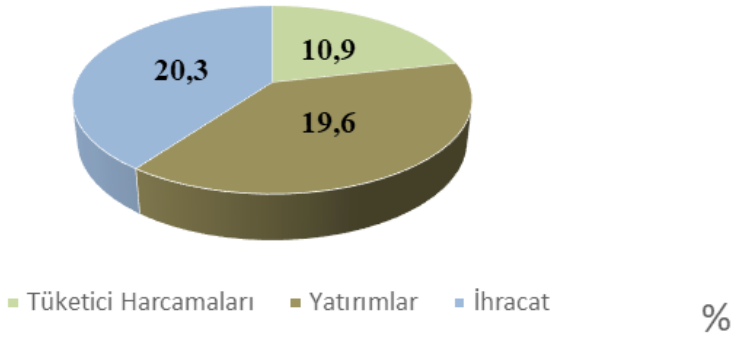
Kaynak: (World Health Organization, 2020).

Pandemi Döneminde Ekonomi

Dünyanın büyük ekonomileri arasında 4. sırada bulunan Almanya, covid – 19 pandemisinin ekonomisini etkilediği ülkelerden birisidir. Virüse karşı önlem almada geç kalan Almanya, vaka sayılarının artış göstermesiyle birlikte okulların, diskoların, kafelerin, kreşlerin kapatılmasına karar vermiştir. Alman bütçesi, 2019 yılında rekor düzeyinde fazla vermiştir. Bütçenin fazla vermesi ve 2020' nin ilk çeyreğinde covid virüsüyle tanışması sonucunda, virüsle mücadelesi için ayırmış olduğu kaynak; 1 trilyon 137 milyar € dur. Bunun yanında Almanya hem federal hem de yerel düzeyde açıklamış olduğu yardım paketleriyle, salgının etkilerini hafifletebilmeyi amaçlamıştır. Eyaletlerin üstüne düşeni yapmaya hazır oldukları bu dönemde Berlin yönetimi, masraflarını karşılamakta güçlük çeken her bir işletme sahibi için 5.000 € ödeme yapmıştır (Anadolu Ajansı, 2020; Dalaman, 2020).

Ekonomideki birtakım nedenlerden dolayı küçülme yoluna gitmişlerdir. Tablo 16'da tüketici harcamaları, ihracat ve yatırım alanlarındaki düşüş oranları gösterilmiştir.

Tablo 16: Tüketici Harcamaları -İhracat- Yatırım Alanlarındaki Düşüş Oranları



Kaynak: (Kaynak: (DW, 2020).

Almanya'nın covid – 19 pandemisine yönelik ekonomik teşvikleri Tablo 17'de gösterildiği gibidir (Koç ve Yardımcıoğlu, 2020)

Tablo 17: Almanya'nın Covid – 19 Pandemisi Çerçevesindeki Ekonomik Teşvikleri

-1 trilyon 130 milyar € teşvik paketini açıklamıştır.

-KDV %3 oranında azaltılmıştır.

-Serbest çalışan grup için (bakıcı, sanatçı, küçük firmalar) 15.000 € kadar dolaysız yoldan yardım verilmektedir.

-Pandemi sebebiyle kirasını ödemekte zorluk çekenler için, ev sahipleri tarafından evden çıkartmaları engellenmiştir.

-Hastanelere, Nisan 1 – Haziran 30 tarihleri içerisinde, sağlık personellerine koruyucu giysiler alınabilmesi için, hasta başına 50 € olacak şekilde ek ödeme alabilecektir.

-Covid – 19 test maliyetlerini 'Yasal Sağlık Sigortası' karşılayacaktır.

-Tıbbi donanım ihracatı yasaklanmıştır.

-Girişimciler ve işe yeni başlayan firmalar için, ekstra kamu finansmanı sağlanacaktır.

Kaynak: (OECD, 2020).

Pandemi Döneminde Eğitim

Almanya'da eğitim politikalarının sorumlusu eyaletlerdir ve her eyalet, kendi eğitim politikasını kendisi belirlemektedir. Pandemi döneminde farklı politikaların uygulanmasındansa ortak bir paydada toplanılmasını isteyen Merkel, eyalet başkanları ile toplantı gerçekleştirmiştir. Birçok ülkenin ilk başvurduğu yol olan okulların tatil edilmesi/kapatılması, Almanya'nın da uyguladığı bir karar olmuştur. Vaka sayılarının yüksek olması sebebiyle, mart ayında hükümet tarafından alınan kararla okullar kapatılmıştır (Anadolu Ajansı, 2020).

Tablo 18: Almanya Eyaletlere Göre Eğitim Yöntemleri

Berlin	Bremen	Aşağı Saksonya	Kuzey-Ren Vestfalya
•Öğretmenler öğrencilerine e posta ile günlük veya haftalık ödev göndermekte ve ödevlerin teslimi aynı şekilde e posta ile yapılmaktadır. İsteyen öğrenciler, derslerine uygun uygulamaları bilgisayarlarına indirip konuları dahilindeki soruları çözebilmektedir.	•Pandemi sürecinde eğitimin nasıl sunulacağının kararı öğretmenlere aittir. Eğitim bakanının yaptığı açıklama ile öğretmenlerin uygulayabilecekleri yöntemler: •-video konferans •-internette hazırlanan sayfalara ödevlerin yüklenmesi şeklindedir.	•Okulların açılmasına kadar 'evde öğrenme' zorunluluğu getirilen eyalette öğretmenler, içerik ve ödev hazırlayıp internet üzerinden öğrencileri ile paylaşmaktadır.	•Eğitim bakanlığı tarafından okullara, öğrencilere ulaştırılmak üzere evlerde çözülebilecek ödevler hazırlanmasının talimatı verilmiştir.

Kaynak: (Anadolu Ajansı, 2020).

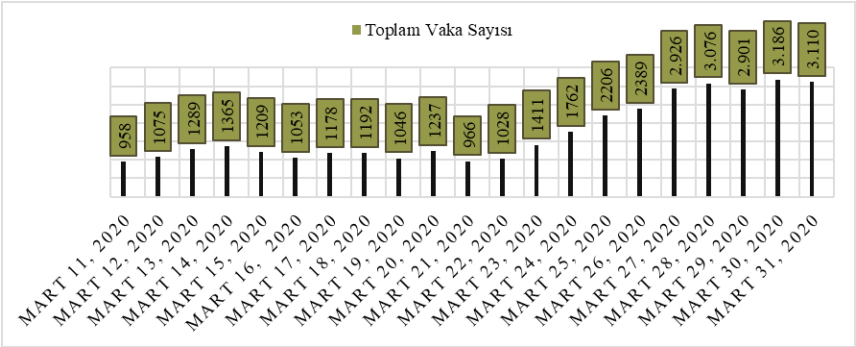
İran'ın Sağlık Hizmetlerine Genel Bir Bakış

İran Anayasasında ki 29. Maddeye bakılarak İranlı her bir insanın, ulaşılabilecek en yüksek 'sağlık seviyesine' erişim hakkının olduğu yazmaktadır. 29. Madde çerçevesinde, sağlık hizmetlerinin ulusal düzeyde düzenlenmesi, planlanması, yürütülmesi ve kontrol işlevleri; 'Sağlık, Tedavi ve Tıp Eğitimi Bakanlığı' nın önemli görevlerindendir. İran'da her şehirde en az 1 tane 'Sağlık Üniversitesi' mevcuttur. Üniversitenin başkanı ise, il içerisinde en yüksek düzey sağlık otoritesidir ve 'Sağlık, Tedavi ve Tıp Eğitimi Bakanlığı' na karşı sorumluluğu vardır. Sağlık üniversitesi başkanlarının sorumlulukları: Kamudaki Sağlık Hizmetleri, Halk Sağlığı, Sağlık ve Tıp Eğitimi'ni vermektir. İran, halk sağlığı ve sağlık hizmetlerinin sunumunu bir ağ çerçevesinde gerçekleştirir ve sistem içerisinde sevk zinciri vardır. Sağlık hizmetinin sunucuları: Sağlık evi, hastane ve sağlık merkezleridir. Sağlık bakanlığının sorumluluğu; özel ve kamunun sağlık ilişkili faaliyetlerini planlamak, izlenmesini ve denetimini gerçekleştirmektir. İran sağlık bakanlığının diğer sağlık bakanlıklarından bir farkı vardır. Aslında sistemin temeli bu farktır. İran hükümeti 1986 yılında 'Tıp Eğitimi'ni sağlık bakanlığına entegre etmiştir ve Sağlık, Tedavi ve Tıp Eğitimi Bakanlığı olarak yenilenmiştir. Entegrasyonun amacı; tıp eğitimini sağlık hizmet sunumu ile koordine etmektir. Bu sayede insanların ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetleri daha iyi saptanacak ve sağlık eğitimleri bu ihtiyaçlara uyumlu hale getirilecektir (Tanrıverdi, 2020; Yıldırım, 2015).

Pandemi Döneminde Sağlık Hizmetleri

Corona virüsünün etkisini en ağır gösterdiği ülkelerin başında gelen İran, İlk başlarda virüsü ciddiye almamış ve ülkede ölümlerin gerçekleşmesiyle, bazı düzenlemeler yapmaya başlamıştır. 19 Şubat 2020 tarihinde ilk vakanın tespit edildiği İran'da; 25 Şubat 2020 tarihinde Sağlık Bakanlığının başkanlığını yapmış olduğu toplantıda 'Covid – 19 ile Ulusal Mücadele Merkezi'nin kurulması için karar alınmıştır (Koç, 2020).

Tablo 19: İran Mart Ayı Covid – 19 Vaka Sayıları



Kaynak: (World Health Organization, 2020).

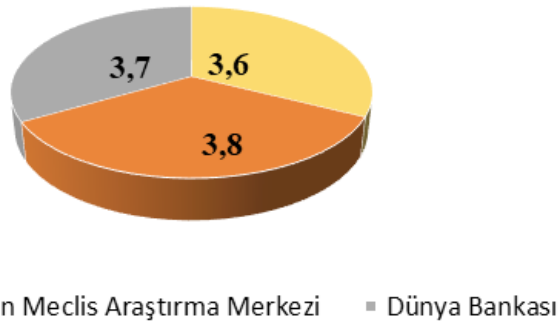
Covid – 19 salgınına biyolojik savunma tatbikatı olarak yaklaşılmış ve İran'ın dini lideri olan Hamaney, askeri güçleri sağlık çalışanlarına yardım etmeleri için görevlendirmiştir. Siyasi sebeplerden ötürü ABD' nin yaptırım kararıyla karşı karşıya kalan İran, covid – 19 salgınının yönetilmesinde yaptırım kararından etkilenmiş, ilaç ve tıbbi ekipmanlara ulaşabilmesi engellenmiştir. İran Sağlık Bakanlığı sözcüsünün yaptığı açıklamada; Dünya Sağlık Örgütü'nün İran sağlık çalışanları için, koruyucu malzeme ve teşhis kitleri verdiğini ve salgının İran'da görülmeye başlamasından 27 Şubat 2020 tarihine kadar 4 sevkiyat gerçekleştirdiğini belirtmiştir. Ekim ayında vaka sayılarının artış göstermesiyle, hastanelerdeki kapasitelerin tamamen dolduğunu açıklayan İran'da, teşhis edilen yeni vakaların tedavileri hastaların evlerinde yapılmaya başlamıştır. Hz. Resuli Ekrem Hastanesi'nde Covid bölümü baş hemşiresi ile yapılan röportajda; hastaneye normal hastaların kabul edilmediğini yalnızca covid hastalarına bakıldığını ve hastaneye başvuran insanların acilde covid testlerini yaptıktan sonra, durumu ciddi olan insanların tedavilerine başlandığını söylemiştir (Ekren, 2020).

Pandemi Döneminde Ekonomi

Covid – 19 salgınından önceki dönemde de ekonomisinde daralmalar yaşayan İran, salgınla birlikte ABD'nin yaptırımı sonucunda ekonomik anlamda sıkıntılarla karşılaşmıştır. Ülke ekonomisinin bel kemiğini oluşturan petrol gelirlerinde de gözle görülür şekilde düşüş yaşanmış ve petrol ihracatı azalmıştır. Ekonomik daralmalar İran riyali (İran para birimi)'nin tarihi değer kaybı yaşamasını beraberinde getirmiştir. 1 $ = 160.000 İran riyali. Mart ayının ilk günlerinde petrolün fiyatında %30 düşüş gözlemlenmiştir. Mart 12, 2020 tarihinde İran Merkez Bankası tarafından, covid – 19 salgınında mücadele etmek için 'Acil Finans Paketi'

dahilinde IMF'den 5 milyar $ kredi talep edilmiştir. Ülkenin bir diğer gelir kalemi olan Nevruz tatili, koronavirüs engeline takılmıştır. Bazı iş yerleri kapanırken, küçük ölçekli işyerlerinin cirosunda da azalmalar gözlemlenmiştir. Mart 20 – Nisan 3 tarihlerindeki yeni yıl tatili, 2019 yılının aynı dönemine kıyasla demiryolu talebinde %94 oranında düşüş yaşandığı, toplamda 300 bin biletin iptal edildiği açıklanmıştır. 300 bin bilet ise; 910 milyar Riyal yani 5,6 milyon $'a tekabül etmektedir. Nisan ayının 2. Haftasından itibaren kısıtlamalarda gevşetilmeye gidilen İran'da, Cumhurbaşkanının açıklamasıyla Tahran dışındaki riski düşük işletmeler çalışmaya tekrardan başlamıştır. Nisan 27, 2020'de ticareti canlandırmak adına sınır kapılarını açılmıştır (Ekren, 2020).

Tablo 20: İran 2020 Yılı Ekonomideki Küçülme Tahminleri



Kaynak: (İRAM, 2020).

Tablo 20'de 'İran İstatistik Merkezi'nin verilerine göre İran ekonomisi arka arkaya 8 çeyrek küçülme yaşamıştır. 2019 yılının baharındaki verileri ile 2020 tarihi bahar verilerine göre hizmet alanında %-3,5 oranında değişim kaydedilmiştir (2020).

İran Cumhurbaşkanı Ruhani tarafından, 28 Mart 2020 tarihinde salgınla mücadele için, 100 trilyon tümen yani 23,8 milyar $ destek paketini açıklamıştır. Ayrıca İran salgın sebebiyle; 3 ay vergi ertelemesi yapmış ve bunun yanında bankalarda, vadesi dolan krediler için 3 ay erteleme kararı almışlardır (Şenol, 2020).

Tablo 21: İran 100 Trilyon Tümen Destek Paketinin Dağılımı

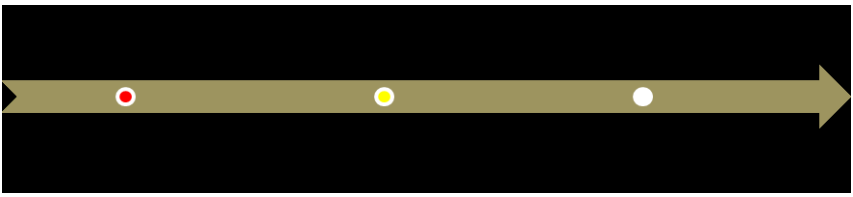
4 Milyon Aileye ve 3 Milyon Kişiye Nakit Ödeme	
8 Trilyon Tümen	1,9 Milyar Dolar
Sağlık Bakanlığı ve Birimlere	
12 Trilyon Tümen	2,9 Milyar Dolar
İşsizlik Sigorta Fonu	
5 Trilyon Tümen	1,2 Milyar Dolar
Salgının Etkilediği Ekonomi Sektörü	
75 Trilyon Tümen	23,8 Milyar Dolar

Kaynak: (İRAM, 2020).

Pandemi Döneminde Eğitim

Dünya üzerinde neredeyse, virüsün yayılım gösterdiği her ülkenin aldığı ilk kararlardan olan eğitime ara verilmesi, İran içinde uygulanan bir karar olmuştur. Virüsün yayılım hızını azaltmak için İran'daki birçok eyalet eğitime ara vermiştir, bazı eyaletler bu arayı 1 gün bazıları 2 gün bazıları ise,1 hafta olarak açıklarken verilen aranın daha fazla olabileceği bildirilmiştir. Eğitime ara veren eyaletler ise şöyledir; Kum, Tahran, Hemedan, Erdebil, Kazvin, Elburz, Gilan ve Merkezi'dir. Eğitime verilen aranın tatil olarak nitelendirilmesini istemeyen İran, uzaktan eğitim yöntemine başvurmuştur. Seda ve Sima (İran Radyo ve Televizyon Kurumu) ile bir iş birliği yaparak yarım kalan eğitim döneminin televizyondan yayınlama kararı alan İran, bu konuda istenilen verimi alamamıştır. Salgının devam etmesi sebebiyle farklı şirketlerle iş birlikleri yapan bakanlık, Şebeke-yi Amuzeşi-yi Daneşamuz (ŞAD) adında bir eğitim uygulaması geliştirmiş ve Nisan 9, 2020 tarihinde kullanıma açmıştır. Yapılan resmî açıklamalarda; uygulamaya öğretmenlerin %94'ünün, öğrencilerin ise %60'ının üye olduğu bildirilmiştir. Taşra ve kırsal kesimde internete erişimin kolay olmaması sebebiyle çoğu öğrenci uygulamayı kullanamamıştır. Ülke genelinde internet hızının yavaş olması, öğrencilerin uygulamada teknik sorun yaşamalarının diğer bir nedenidir. Ayrıca uygulamada kullanılan internetin ücretli olması sebebiyle de yoğun eleştiri alınmıştır. Okullara verilen aranın Eylül 5 tarihinde sona ereceğini açıklayan İran, bölgelerin risk durumuna göre farklı eğitim yöntemleri kullanacaktır. Risk renkleri ve eğitim yöntemi Şekil 1' de gösterildiği gibidir (Anadolu Ajansı, 2020).

Şekil 1: İran Yeni Eğitim Dönemi Risk Durumuna Göre Eğitim Yöntemleri



Kaynak: (Anadolu Ajansı, 2020).

5 Eylül tarihinde okulların açılış töreninde konuşan Mirzayi (Eğitim Bakanı), öğrencilerin okullara alınmadan önce bir sağlık taramasından geçtiğini belirtmiş ve kronik rahatsızlığı olan, covid belirtileri gösteren veya ailesinde atlatan öğrencilerin okula gitmeyip derslerini uzaktan takip edebileceklerini söylemiştir. Okulların açılması olmasına rağmen haftanın birkaç günü eğitimin uzaktan verileceğini söyleyen Mirzayi, ders süreleri içinde 35 dakika olacağını açıklamıştır (Anadolu Ajansı, 2020).

SONUÇ

Tüm dünyayı etkileyen virüs en güçlü ekonomileri, köklü sağlık sistemlerini, en iyi eğitim sistemlerini dahi devre dışı bırakmayı başarmıştır. Gelişmiş ülkelerin de en az gelişmekte olan ülkeler kadar etkilenmiş olması, tüm dünyanın böyle bir virüse karşı hazırlıksız yakalandığının en büyük kanıtıdır. Virüsün öldürücü etkisinin olması sebebiyle ülkeler yaşamın duraksamasını göz ardı ederek birçok kısıtlamaya gitmişlerdir. Gelişmiş ülkeler içerisinde yer alan Almanya, güçlü ekonomisi sayesinde salgınla mücadele için büyük bir fon ayırmış olsa da Türkiye ve İran'da bir o kadar destek paketlerini açıklamıştır. Ülkesindeki ölüm oranlarının düşük olması sebebiyle salgınla mücadelede başarı yakalayan Almanya, salgını iyi yönetmiş bazı Avrupa ülkelerinden, hastanelerine hasta nakilleri yaptırmıştır. Virüsle diğer ülkelere nazaran daha geç karşı karşıya kalan Türkiye ise, salgını çok iyi bir özveri ile yönetmiş, ABD başta olmak üzere birçok ülkeye koruyucu malzeme göndermiştir (Arslan ve Karagül, 2020). En başta virüsü ciddiye almayan, bazı haber ajanslarının, kutlamalar sebebiyle vakaların gizlendiğini iddia ettiği İran'da ise durum ciddiydi. Artan vaka sayıları, ölüm oranları yüksekliğini korumaktaydı ve yaşadığı siyasi sorunlar sebebiyle salgınla mücadelesi daha da zorlaşmış durumdaydı. Üç ülkenin de virüsü saptamasıyla birlikte aldığı ilk kararlardan olan eğitime ara verilmesi, Almanya ve Türkiye'de nispeten iyi bir şekilde sürdürülse de İran bu konuda zayıf kalmıştır. Almanya' da eğitim yöntemi eyaletlere göre farklılıklar gös-

termiş, Türkiye de ise televizyon kanalları ve EBA uygulaması kullanılmıştır (Ertuğ, 2020). İran'daki durumda Türkiye ile benzerlik göstermiş, ilk başta televizyondan yayımlanan dersler daha sonra geliştirilen bir uygulama ile devam etmiştir. Üç ülke de vaka saylarında düşüş yaşadığı zamanlarda okulları kısa süreliğine de olsa tekrardan açmıştır. Sağlık çalışanlarına büyük sorumluluk düştüğü bu dönemlerde, sağlık kurumları yetersiz gelmeye başlamıştır. İran'da hastane kapasiteleri dolarken en büyük AVM'sini kısa süreliğine hastane olarak dönüştürmüştür. Almanya ise, personel yetersizliği yaşamış ve tıp öğrencilerinden yardım talep etmiştir. Türkiye mevcut tüm hastanelerini pandemi hastanesine dönüştürmüştür. Dönem içerisinde yapımının tamamlanmış olduğu ve devam eden şehir hastanelerini açan Türkiye'de de ağır hasta sayısının fazla olmasından ötürü yoğun bakım doluluklarından şikâyet edilmiştir. Aile hekimliği ve aile sağlığı merkezinin hizmetlerine devam etmesi sayesinde Türkiye'de, covid pozitif hastaların takibi yapılırken bir yandan da rutin sağlık hizmeti kısmen verilmiştir. Hastaların solunum sıkıntısı yaşaması ülkelerde solunum cihazı talebini arttırırken Türkiye ilk milli solunum cihazını üretmiş ve bazı ülkelere göndermiştir (Anadolu Ajansı, 2020). Ticaretin durduğu, taleplerin azaldığı Pandemide dünyanın resesyona gireceği belirtilirken Türkiye'nin 2020 yılı için küçülme oranı %5 olarak açıklanmıştır. İran'ın ise 2020 tahminleri yaklaşık %3,7 oranında küçülme olarak açıklanmıştır. Almanya ise tarihi bir düşüş yaşamış ve 2020'nin 3. Çeyreğinde pozitif bir ivme yakalasa da 2. Çeyrekte %9,8 küçülme yaşamıştır (Dalaman, 2020).

KAYNAKÇA

Uçar, A. (2015). Osmanlı'da salgın hastalıklarla mücadele. İstanbul: Çamlıca Basım Yayın.

(T.C. Sağlık Bakanlığı (2020, Tem 20). Covid19 nedir. https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html

Sözcü. (2020). Erişim Tarihi: Kasım 25, 2020 https://www.sozcu.com.tr/2020/saglik/corona-virusu-pandemisi-saglik-sektorunu-degistirecek-5973450/

Medikalnews. (2020). Erişim Tarihi: Kasım 26, 2020 http://www.medikalnews.com/covid-19un-saglik-hizmetleri-sektorune-etkileri-2/

Seta. (2020). Erişim Tarihi: Ocak 7, 2021 SETA: setav.org/turkiye-ekonomisi-koronaviruse-karsi/

Anadolu Ajansı. (2020). Erişim Tarihi: Ocak 11, 2021 https://www.aa.com.tr/tr/analiz/almanya-nin-kovid-19la-mucadelesinin-anatomisi/1808549 adresinden alındı

Anadolu Ajansı. (2020). Erişim Tarihi: OCAK 17, 2021 tarihinde https://www.aa.com.tr/tr/dunya/iranin-bircok-eyaletinde-kovid-19-nedeniyle-egitime-ara-verildi/1741940

Anadolu Ajansı. (2020). Erişim Tarihi: OCAK 15, 2021 https://www.aa.com.tr/tr/dunya/iranda-okullardaki-egitime-risk-seviyesi-ayari/1945559 adresinden alındı

Hussein, A. A. (2019). Somali sağlık sigorta sistemi uygulaması: Almanya ve Güney Kore sağlık sigorta sistemleri bir karşılaştırma. Yayınlanmış yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Haydar, A. (2018). felaket geliyorum demişti: Orta Çağ'da yaşanan büyük veba salgını ve toplumsal yaşamdaki sonuçları üzerine bir değerlendirme. İnsan Bilimleri İçin Kaynak Araştırmalı Dergisi, 46.

Aksoy, C. (2020). Consumer behavıour ın economıc downturn: A qualıtatıve research durıng covıd-19 pandemıc. Yayınlanmış yüksek lisans tezi, Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul.

Atabey, S. E. ve Metin, M. (2016). Sağlık harcamaları ve evrensel kapsama açısından Türk ve alman sağlık sistemlerinin karşılaştırmalı incelenmesi. 24(29), 113-131.

Balcı, A (2020). Covıd-19 özelinde salgınların eğitime etkileri. Uluslararası Liderlik Çalışmaları Dergisi: Kuram ve Uygulama. 3(3), 75-85.

Başer, M. (2019). Refah modelleri açısından Türkiye'de sağlık sistemi ve finansmanı. Yayınlanmış yüksek lisans tezi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul.

Boyacı, İ. (2019). Türkiye sağlık sisteminin dönüşümü (2003-13): Covid-19 pandemisi ile mücadele sürecinde sağlık reformlarına yeniden bakış.

İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Covid-19 Sosyal Bilimler Özel Sayısı, (37), 59-80.

Bozkurt, A. (2020). Koronavirüs (Covid-19) pandemi süreci ve pandemi sonrası dünyada eğitime yönelik değerlendirmeler: Yeni normal ve yeni eğitim paradigması. Açıköğretim Uygulamaları ve Araştırmaları Dergisi, 6(3), 112 - 142.

Budak, F. Ve Korkmaz, Ş. (2020). Covıd-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi, (1), 62 – 79.

Can, E. (2020). Coronavirüs (covid-19) pandemisi ve pedagojik yansımaları: Türkiye'de açık ve uzaktan eğitim uygulamaları. Açıköğretim Uygulamaları ve Araştırmaları Dergisi, 6(2), 11 - 53.

Çiçek, H. (2020). Geleceği öne almak ve pandemik gelecek. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, Salgın Hastalıkları Özel Sayısı, 379 - 392.

Dalaman, C. (2020). Erişim Tarihi: OCAK 13, 2021 tarihinde https://www.amerikaninsesi.com/a/alman-ekonimisi-coronadan-kurtulamadi-virus-salgin-pandemi/5523655.html adresinden alındı.

Duran, A S. ve Acar, M. (2020). Bir virüsün dünyaya ettikleri: Covid-19 pandemisinin makroekonomik etkileri. International Journey Of Social And Economic Sciences, 10(1), 54-67.

Ekren, A. (2020). Covıd-19'un Dünya Ekonomisine Etkisi: İran Örneği.

Ekti, Z. A. (2020). Aile sağlığı merkezine kayıtlı kişilerin sağlık okuryazarlığı düzeyinin genel sağlık taramaları ve sağlık algısı üzerine etkisinin değerlendirilmesi . Yayınlanmış tıpta uzmanlık tezi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar.

Gündüz, R. B. (2019). Sağlık hizmeti, sağlık sistemi ve kalite. Yayınlanmış yüksek lisans tezi, Beykent Üniversitesi, İstanbul.

Halaç, Ş. (2020, EKİM 29). Salgın döneminde Türkiye'nin sağlık alt yapısı. Sağlık Düşüncesi Ve Tıp Kültürü Dergisi, (56), 34-37.

İstek, E. (2017). Avrupa' da veba salgını ve salgında din faktörü: Tarih Araştırmaları Dergisi, Viyana Örneği. 36(62), 173- 204.

Kaan, M. S. (2020). Tutuklu ve hükümlülerin sağlık hakkı ve sağlık hizmetlerine erişimi. Yayınlanmış yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü,Ankara.

Karadem, F. B. (2020). Sağlık çalışanlarında covid-19 korkusunu belirleyen psikiyatrik değişkenlerin incelenmesi. Yayınlanmış uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta.

Karaman, S. (2019). Avrupa birliği üyesi ülkelerin sağlık sistemi ile Türk sağlık sisteminin karşılaştırılması: Türkiye –Almanya örneği. Yayınlanmış yüksek lisans tezi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi , Tekirdağ.

Koç, İ. ve Yardımcıoğlu, F. (2020). Covid-19 pandem sürecinde uygulamaya konulan mali tedbir ve teşviklerin karşılaştırmalı analizi:Türkiye ve seçilmiş AB ülkeler karşılaştırması. Siyaset, Ekonomi Ve Yönetim Araştırmaları Dergileri, 8(2), 123-152.

Koç, M. (2020). Anadolu Ajansı: https://www.aa.com.tr/tr/analiz/iran-in-kriz-yonetme-kabiliyeti-koronavirus-ornegi/1769175 Erişim Tarihi: Ocak 15, 2021

Seyfioğlu, E. F. (2019). Değer temelli sağlık hizmetleri pazarlamasına stratejik yaklaşımlar:Bir model önerisi. Yayınlanmış doktora tezi, Beykent Üniversitesi, İstanbul.

Soylu, Ö. B. (2020). Türkiye ekonomisinde covıd-19'un sektörel etkileri. Avrasya Sosyal Ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi, 7(5), 169-185.

Şenol, Ü. Z. (2020). Covıd-19 krizi ve finansal piyasalar. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Bankacılık ve Finans Bölümü, Sivas, 75-124.

Tanrıverdi, G. Ve Asgarpour, H. (2020). Türkiye'deki İranlılar ve sağlık yaklaşımları. Türkiye'de farklı kültürler ve sağlık yaklaşımları: Sağlık çalışanlarına öneriler. (1. Baskı) içinde (s. 95-112). Çanakkale: Rating Academy Yayınları.

Tiftikçi, İ. (2020). Covıd- 19 pandemi sürecinin acil tıp asistanlarının eğitimine ve iş gerginliğine etkisi. Yayınlanmış yüksek lisans tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya.

Tontuş, H. Saturk. Erişim Tarihi: Ocak 10, 2021 http://www.saturk.gov.tr/images/pdf/ust/almanya.pdf

Uzunca, N. (2013). Bireye yönelik bakımın koordinasyonu ve sistem uzmanlarına başvuran hastaların sağlık hizmeti kullanma özellikleri. Yayınlanmış uzmanlık tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.

Üstün, Ç. ve Özçiftçi, S. (2020). Covıd-19 pandemisinin sosyal yaşam ve etik düzlem üzerine etkileri: Bir değerlendirme çalışması. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, 25(1), 142-153.

Yıldırım, H. H. (2015). Sağlık Örgütlenmesi ve Tıp/Sağlık Eğitimi: Türkiye İran'dan ne öğrenebilir? ANKARA. Erişim Tarihi: Ocak 15, 2021 content/uploads/2016/02/tip_saglik_egitimi_model_onerisi-1.pdf

/2016/02/tip_saglik_egitimi_model_onerisi-1.pdf adresinden alındı.

Arslan, İ. ve Karagül, S. (2020). Küresel bir tehdit (covid-19 salgını ve değişime yolculuk). Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, (10), 1-36.

Anadolu Ajansı. (2020). Milli savunma bakanlığı yüzde 100 yerli mekanik solunum cihazı üretti. Erişim Tarihi: 21 Ocak, 2021. https://www.aa.com.tr/tr/turkiye/milli-savunma-bakanligi-yuzde-100-yerli-mekanik-solunum-cihazi-uretti/1808554

Bölüm 10

KÜMELENMİŞ VERİLER İÇİN MODELLEME TEKNİKLERİ

Betül DAĞOĞLU HARK[1]
Z. Nazan ALPARSLAN[2]

1 Arş. Gör. Dr. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Elazığ, bdagoglu@firat.edu.tr
2 Prof. Dr.

1.GİRİŞ

Kümelenmiş veri analizi, bireysel düzeydeki faktörlerin sonuç değişkenini nasıl etkilediğini incelemenin yanı sıra, küme düzeyindeki faktörlerin etkilerinin de incelenmesini sağlar (Begg ve Parides, 2003). Kümelenmiş verilerdeki bu etkilerin modellenmesi için iki yaklaşım geliştirilmiştir. Bunlardan ilki olan marjinal model, aynı anda her bir marjinal dağılımı modellerken geçerli standart hataları belirlemek için korelasyon yapısını da hesaba katar. Bu sebeple bu yaklaşım, tasarım tabanlı yaklaşım (TTY) olarak kabul edilir. Model tabanlı yaklaşım (MTY) olan ve rassal etki modeli olarak adlandırılan ikinci tip yaklaşım, yanıt değişkeninin çok değişkenli dağılım gösterdiği varsayımı altında her küme için lineer tahmin ediciyi rassal etkiye bağlı olarak hesaplar. Literatürde bu yaklaşım, rassal etki modeli, hiyerarşik doğrusal model, çok düzeyli model ve en sık olarak da lineer karma etki modeli (LMM) olarak adlandırılır (McNeish ve Harring, 2017).

LMM, kümeyi modele rassal etki olarak dahil eder ve dolayısıyla küme-içi etkileri tanımlar. Buna karşın marjinal modelde etkiler, kümeler üzerinden ortalama (yani popülasyon ortalaması) alınarak hesaplanır. Zira, bu etkiler sabit bir rassal etki değerinde karşılaştırılamaz. Buna karşın LMM yaklaşımı, kümeleme etkilerini ve değişkenliklerini tahmin etmek veya ortak dağılımı modellemek için tercih edilir.

Bu bölümde kümelenmiş verileri modellemek için kullanılan,

- TTY olan genelleştirilmiş kestirim eşitliği (generalized estimating equations-GEE) ve
- MTY olan LMM

yaklaşımlarının teorik çerçevesini ortaya konacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlişkili Veri Düzenleri

İlişkili veriler: sağlık alanında sıklıkla karşılaşılan, çok değişkenli gözlemler, tekrarlanan ölçümler, boylamsal veriler ve kümelenmiş veriler gibi çok sayıda veri yapılarını kapsar. Örneğin; okullar, hastaneler, bölgeler arası karşılaştırmalarda, diş hekimliği araştırmalarında ve zaman içerisindeki değişimlerin incelendiği çalışma düzenlerinde ilişkili veri yapısı ortaya çıkar.

İstatistiksel literatürde çok *değişkenli veri analizi*, en dikkat çeken metodolojiler arasındadır. Çok değişkenli veriler için istatistiksel tek-

nikler, regresyon ve varyans analizini içerir. Buna ek olarak, temel bileşenler analizi, kanonik korelasyon analizi, diskriminant analizi, faktör analizi ve küme analizi gibi farklı yaklaşımlar da bulunmaktadır.

Tekrarlanan ölçüm, her denek için ölçümün birkaç deneysel koşul altında kaydedildiği tasarım olarak tanımlanır. İlgilenilen değişkenin, her bir denek için zamanla tekrar tekrar ölçülmesi durumu ise *boylamsal* veri yapısı ile ifade edilir.

Kümelenmiş yapı ise belirli özelliğe sahip gruplar altında verilerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan bir kavramdır (Song ve Song, 2007). Farklı hastanelerdeki hastalar, okullardaki öğrenciler, ağızdaki dişler bu veri yapısına örnek olarak verilebilir. Bu ilişkili veri yapıları (tekrarlı ölçüm, boylamsal veri ve kümelenmiş veri), çok değişkenli tasarımların özel parçaları olarak tanımlansa da, analiz biçimini tamamen etkileyen birçok temel farklılığı barındırır. Örneğin; çok değişkenli regresyon analizinde kümelenmiş veya boylamsal verilerin aksine, varyans-kovaryans yapısı genellikle yapılandırılmamıştır. Buna bağlı olarak regresyon katsayıları yansız ancak tahminlerin standart hataları düşük elde edilir. Dolayısıyla, genel doğrusal modelin metodolojisi, daha karmaşık verilerin analizlerini gerçekleştirmek konusunda sınırlamalar içerir (Pavlou, 2012). İlişkili yapıya sahip boylamsal ya da kümelenmiş verilerin analiz teknikleri, bu yapıyı göz önünde bulundurur. Boylamsal veriler, ölçümlerin küme olarak alınabilmesi nedeniyle kümelenmiş verilerin özel bir türü olarak düşünüldüğünden modellenmede benzer tekniklerin kullanımı mümkün olur (Song ve Song, 2007).

Kümelenmiş veri yapısını analiz etmek için TTY ve MTY yaklaşımları kullanılır. Yaklaşımlardan ilki, sonuç değişkeninin kovaryans matrisinin tanımlanması için dayanıklı standart hatalar sağlamaya yönelik olarak, ikincisi ise hem küme arasındaki hem de küme içindeki varyasyonu modelleme esasına dayalı olarak geliştirilmiştir (McNeish ve Harring, 2017).

2.2. Kümelenmiş Veri

Kümeler halindeki veriler, çeşitli uygulamaların yer aldığı araştırmalarda ortaya çıkabilir. Kümelenmiş verilerin en önemli özelliği, kümedeki bireyler arası korelasyonun genellikle pozitif yönlü olmasıdır. Bu korelasyonu göz önünde bulundurmayan yaklaşımlarla yapılan analizlerde, küçük standart hata değerleri ve yüksek tip-I hata oranları ile karşılaşılır. TTY ve MTY teknikleri, küme korelasyonunu dikkate alır.

Her iki yaklaşımla yansız standart hata tahminleri için kümeleme birimlerinin sayısının "yeterince büyük" olması gerekir. Yapılan çalışmalar, ikili sonuç değişkeni için kümeleme birimlerinin sayısının 30 veya 40'ın, sürekli sonuç değişkeni için yaklaşık 50'nin altına düşmesi TTY yaklaşımı olan GEE'lerin yanlı standart hata tahminleri üretmesine neden olduğunu göstermiştir. MTY yaklaşımında ise 30 küme sayısına karşın 30 birimin gerekliliği yaygın olarak literatürde yer alan bilgiler arasındadır. Ayrıca sabit etkilerin standart hatalarının yansız tahmini için 20-30 kümeleme birim sayısının yeterli olduğuna da değinilmektedir (McNeish ve Harring, 2017).

2.2.1. Kümeler-Arası ve Küme-İçi Etki

Modeller, çok değişkenli yanıt verileri için iki tür etkiyi analiz edebilir. "Küme-arası" etki diğer bir ifadeyle "denek-arası" etki, her küme bir birey olarak düşünüldüğünde ortaya çıkar. Örneğin; bireyin cinsiyeti gibi demografik bir değişken için küme-arası etki, erkek ile kadınların karşılaştırılmasıdır. "Küme-içi" ya da "denek-içi" etki ise kümenin içindeki değerlerin değişim etkisinin analiz edilmesidir. Örneğin; anoreksik kadınların ağırlıklarını düzenli olarak gözlemleyen boylamsal bir çalışmada, günlük kalori alımı denek-içi etki olarak analiz edilebilir.

A ve B tedavilerinin etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada iki hastaneden elde edilen sonuçlar için küme-arası etki tedaviler iken küme-içi etki her bir hastanedir. $\left(y_{i1}^{A}, y_{i2}^{A}\right)$ $(i = 1, \dots, n)$, A tedavisinin her iki hastaneden elde edilen i bireyi için gözlem değerleri iken $\left(y_{i1}^{B}, y_{i2}^{B}\right)$, B tedavisinin her iki hastaneden elde edilen i bireyi için gözlem değerleridir. $cor\left(y_{i1}^{A}, y_{i2}^{A}\right) = \left(y_{i1}^{B}, y_{i2}^{B}\right) = \rho$ ve $var\left(y_{it}^{A}\right) = var\left(y_{it}^{B}\right) = \sigma^2$ $(t = 1,2)$ tanımlamaları altında, küme-arası (**b**etween-cluster) ve küme-içi (**w**ithin-cluster) etkiler için varyanslar sırasıyla,

$$var(b) = \frac{\sigma^2(1+\rho)}{n}, var(w) = \frac{\sigma^2(1-\rho)}{n},$$

şeklindedir. Bağımsızlık varsayımı altında standart hata (SE), σ^2/n ile ifade edilir. Kümedeki gözlemler arasındaki korelasyonun genellikle pozitif olması nedeniyle varyans, küme-içi etkiler hakkında çıkarsama için daha küçük, ancak küme-arası etkileri için daha büyüktür. Kümelenmiş veride ilişki göz ardı edilirse SE değeri, küme-içi etkiler için büyük küme-arası etkiler için küçük hesaplanır (Agresti, 2015). Bu sebeple, bu iki etkinin modellemede dikkate alınması önemlidir.

2.3. Kümelenmiş Veriler için Modelleme Yaklaşımları

2.3.1. Tasarım Tabanlı Yaklaşımlar (TTY)

TTY, marjinal sonuç ile ilgilenildiğinde sıklıkla kullanılır. Yani bireysel yanıtların ya da yanıtların kümeleme birimleri arasında nasıl değiştiği, modelleme yaklaşımının ele aldığı bir durum değildir. Parametre tahmini, korelasyon yapısını dikkate alacak şekilde düzeltilir. Yaygın olarak kullanılan modelleme teknikleri, maksimum olabilirlik (ML) tabanlı marjinal model ve GEE'dir.

2.3.1.1. Marjinal Model

Marjinal model, kümelenmiş verilerin analizinde kullanılan ilk yaklaşımdır. Yanıt değişkeninin marjinal beklenen değeri $\mu_{ij} = E(Y_{ij}|\boldsymbol{X}_{ij})$ şeklindedir. Bu model, ilgili popülasyon hakkında çıkarsama yapmak için kullanılır.

Ancak kümelenmiş veri analizinde modelin genelleştirilmiş lineer model (GLM) yapısını ve ilişkiyi göz önünde bulundurması gerekliliği vardır ve model bileşenleri aşağıdaki gibi açıklanabilirler:

1. Marjinal ortalama, link fonksiyonu ile ifade edilir, $g(.)$:

$$\mu_{ij} = E\left(Y_{ij}\middle|\boldsymbol{X}_{ij}\right) = g^{-1}(\beta_0 + \boldsymbol{X}_{ij}^T\beta_1)$$

2. Her yanıtın varyansı, varyans fonksiyonu aracılığıyla ortalamaya bağlıdır (Φ: overdispersion parametresi):

$$var\left(Y_{ij}\middle|\boldsymbol{X}_{ij}\right) = v(\mu_{ij})\Phi$$

3. Yanıtlar arasındaki küme-içi ilişki, ilişkilendirme parametrelerinin bir fonksiyonu olarak kabul edilir.

Yukarıda verilen ilk iki bileşen, GLM yaklaşımının gerekliliği iken üçüncü bileşen ilişkinin varlığına bağlıdır.

Sürekli ya da kategorik sonuç değişkenlerine bağlı model tahmininde, maksimum olabilirlik tahmini (Maximum Likelihood estimation, MLE) ve genelleştirilmiş kestirim eşitliği (generalised estimating equations-GEE) yaklaşımları kullanılır (Pavlou, 2012). MLE yaklaşımının kullanımı; kesikli sonuç değişkenleri, yanıtlar arasındaki korelasyonu hesaba katan çok değişkenli dağılımlara sahip olmadığından ve kayıp veri sorununa çözüm bulamadığından genellikle önerilmemektedir. Bu nedenle, marjinal bileşenler için tahminler üreten ve quasi-olabilirlik tabanlı yöntem olan GEE tercih edilir(Agresti, 2015).

2.3.1.2. Genelleştirilmiş Kestirim Eşitliği (GEE)

p-boyutlu bağımsız değişken vektörü olan y_{ij}, x_{ij} ($i = 1, \dots, K$ küme sayısı ve $j = 1, \dots, n$ küme alt birim sayısı) ile modellenmektedir.

i'inci küme için yanıt değişkeni vektörü $\boldsymbol{y}_i = \left(y_{i1}, \dots, y_{ij}\right)^T$ olmak üzere ortalaması $\boldsymbol{\mu}_i = \left(\mu_{i1}, \dots, \mu_{ij}\right)^T$'dir.

$\boldsymbol{x}_i = \left(x_{i1}, \dots, x_{ij}\right)^T$, $n \times p$ boyutlu bağımsız değişkenleri ifade etmektedir.

$g(\mu_{it}) = x_{ij}^T \beta$ ve $var(\boldsymbol{y}_i) = \Phi \boldsymbol{V}_i(\boldsymbol{\mu}_i, \boldsymbol{\alpha})$ şeklindedir.

$\boldsymbol{V}_i$, $n \times n$ boyutlu kovaryans matrisi eşitlik 2.3.1'deki gibidir.

$$\boldsymbol{V}_i(\boldsymbol{\mu}_i, \boldsymbol{\alpha}) = \boldsymbol{A}_i^{\frac{1}{2}}(\boldsymbol{\mu}_i)\boldsymbol{R}(\boldsymbol{\alpha})\boldsymbol{A}_i^{\frac{1}{2}}(\boldsymbol{\mu}_i) \tag{2.3.1}$$

Eşitlik 2.3.1'de,

$\boldsymbol{A}_i(\boldsymbol{\mu}_i) = diag\left(v_i(\mu_{i1}), \dots, v_i(\mu_{in})\right)$, $n \times n$ boyutlu diyagonal varyans matrisi,

$\boldsymbol{R}(\boldsymbol{\alpha})$, $\boldsymbol{y}_i$'nin çalışan korelasyon matrisi ve

$\boldsymbol{\alpha}$, $s \times 1$ boyutlu bilinmeyen parametreler vektörüdür.

$$\frac{1}{\Phi}\sum_{i=1}^{K} \boldsymbol{D}_i^T \boldsymbol{V}_i^{-1}(\boldsymbol{y}_i - \boldsymbol{\mu}_i) = 0 \tag{2.3.2}$$

şeklinde olup $\boldsymbol{D}_i = \partial\boldsymbol{\mu}_i / \partial\beta$'dır. Liang ve Zeger (1986), 2.3.2 eşitliğindeki Φ'nin tahmin edicisi olan $\tilde{\Phi}(\beta)$ ve $\boldsymbol{\alpha}$'nın tahmin edicisi olan $\tilde{\alpha}(\beta, \Phi)$ ile değiştirilmesini önermişlerdir (Hall ve Severini, 1998). Bu durumda,

$$\sum_{i=1}^{K} U_i\left[\beta, \tilde{\alpha}\{\beta, \tilde{\Phi}(\beta)\}, \tilde{\Phi}(\beta)\right] = 0 \tag{2.3.3}$$

denkleminin çözümü ile $\tilde{\beta}$ elde edilir (Liang ve Zeger, 1986). $\tilde{\beta}$, asimptotik olarak β ortalamalı ve $I_0^{-1} I_1 I_0^{-1}$ kovaryans matrisli normal

dağılım gösterir. Burada,

$$I_0 = \left(\sum_{i=1}^{N} \frac{\partial \mu_i{}'}{\partial \beta} V_i^{-1} \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta'} \right),$$

$$I_1 = \left(\sum_{i=1}^{N} \frac{\partial \mu_i{}'}{\partial \beta} V_i^{-1} Var(\boldsymbol{y}_i) \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta'} \right)$$

şeklindedir. Pratik olması açısından $Var(\boldsymbol{y}_i)$, $(\boldsymbol{y}_i - \boldsymbol{\mu}_i)(\boldsymbol{y}_i - \boldsymbol{\mu}_i)'$ ile ifade edilir.

Kümeleme birimlerinin sayısı küçük olduğunda kovaryans matrisi yanlı tahmin edilir. Bu yanlılık, yüksek tip-I hata ve küçük standart hatalara neden olur. Kovaryans matrisindeki bu yanlılığı düzeltmek adına Morel-Bokossa-Neerchal (MBN) düzeltmesi olarak bilinen yaklaşım kullanılır (Morel vd., 2003).

$$I_0^{-1} I_1 I_0^{-1} + \phi \delta_j I_0^{-1} \qquad (2.3.4)$$

Eşitlik 2.3.4'te,

ϕ: Tasarım etkisi $(max[1, trace(I_0^{-1} I_1)p])$, δ_j: $min\left[0.50, \frac{p}{K-p}\right]$ şeklindedir. K, küme birimlerinin sayısıdır ve bu sayı arttıkça δ_j, sıfıra yaklaşacağından MBN düzeltmesi, GEE kovaryans matrisi ile denk olacaktır (McNeish ve Harring, 2017).

Sıklıkla kullanılan çalışan korelasyon matris yapıları aşağıda verilmiştir (Aerts vd., 2002).

1. Bağımsızlık:

$$Cor(Y_{ij}, Y_{ik}) = 0 \qquad (j \neq k)$$

2. Bileşik Simetri:

$$\hat{\alpha} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} \frac{1}{n_i(n_i - 1)} \sum_{j \neq k} e_{ij} e_{ik})$$

$$e_{ij} = \frac{y_{ij} - \mu_{ij}}{\sqrt{v(\mu_{ij})}}$$

3. Otoregresif (1) (AR(1)):

$$\hat{\alpha} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{n_i - 1}\sum_{j \neq k} e_{ij}e_{ij+1} = 0,1, \dots, n_i - j)$$

4. Yapılandırılmamış:

$$\hat{\alpha}_{jk} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} e_{ij}e_{ik}{}^{k} \qquad (t = 0,1, \dots, n_i - j)$$

Bağımsızlık yapısı altındaki tahminler, küme içindeki ve kümeler arasındaki tüm gözlemlerin bağımsız olarak ele alınmasıyla elde edilen ML tahminleriyle aynıdır (Agresti, 2015).

GEE ile model uydurmak için iteratif yaklaşımlar kullanılmaktadır. Liang ve Zeger (1986) yaklaşımına dayanan standart iteratif yaklaşımın adımları aşağıdaki gibidir:

1. β için başlangıç tahminleri, tek değişkenli GLM kullanarak elde edilir (yani bağımsızlık varsayımı kullanılır).

2. Tahmin denklemi için gerekli olan parametreler tahmin edilir.

- Pearson rezidüleri (e_{ij})
- $\boldsymbol{\alpha}$
- $R_i(\boldsymbol{\alpha})$
- $\boldsymbol{\Phi}$
- $\boldsymbol{V}_i(\boldsymbol{\mu}_i, \boldsymbol{\alpha}) = \boldsymbol{A}_i^{\frac{1}{2}}(\boldsymbol{\mu}_i)\boldsymbol{R}(\boldsymbol{\alpha})\boldsymbol{A}_i^{\frac{1}{2}}(\boldsymbol{\mu}_i)$

$$\beta^{(t+1)} = \beta^{(t)} - \left[\sum_{i=1}^{K} \boldsymbol{D}_i^T \boldsymbol{V}_i^{-1} \boldsymbol{D}_i\right]^{-1} \left[\sum_{i=1}^{K} \boldsymbol{D}_i^T \boldsymbol{V}_i^{-1} (\boldsymbol{y}_i - \boldsymbol{\mu}_i)\right]$$

Yakınsama sağlanıncaya kadar 2. ve 3. adımlar tekrarlanmalıdır. (Aerts vd., 2002).

2.3.2. Model Tabanlı Yaklaşımlar (MTY)

Model tabanlı yaklaşımlarda küme etkisi, modele rassal etki olarak dahil edilirler. Küme-içi ve arası etkinin modellenebilmesi birey ve küme düzeyinde etkilerin tahminini sağlar. Bu etkiler, modele rassal de-

ğişken olarak ilave edilir ve amaç, sabit etkilerin tahminini ve varyansını düzeltmektir. MTY için kullanılacak yaklaşımlar; LMM, rastgele kesim noktalı karma etki modeli, rastgele kesim ve eğim noktalı karma etki modeli ile hiyerarşik modeldir.

2.3.2.1. Lineer Karma Etki Modeli (LMM)

Karma etki modelleri ilişkili verilerin analizi için kullanılabilecek yaklaşımlardan biridir. Bu yaklaşım, maksimum olabilirlik tahminini ve çıkarsamanın kurulabileceği tam parametrik olasılık modelini belirleyen koşullu bir modellemedir. Parametrik bir yaklaşım olduğundan model varsayımlarını kontrol etmek esastır (Song ve Song, 2007). Örneğin; sürekli olmayan bağımlı değişkenler için normallik varsayımı sağlanmaz. Ayrıca bağımlı değişkenin sürekli olduğu fakat normal dağılım göstermediği durumlar da olabilir ve bu tür verilerin modellenmesi için lineer karma modellerin, genişletilmiş hali olan genelleştirilmiş lineer karma modeller (GLMM) kullanılır.

Karma model kullanmanın avantajları aşağıda verilmiştir:

- Kovaryans bileşenlerinin modellenmesi, sabit etki ve standart hataların daha doğru tahminini sağlar.
- Eksik veri varlığında standart analiz yaklaşımlarıyla ortaya çıkabilecek problemleri ortadan kaldırır.
- Veri yapısı hiyerarşik olduğunda çıkarsama için en uygun yoldur.
- Parametrelerin aşırı tanımlanmasına karşın çözümdür, yani, sabit etki model tahminlerine göre rassal etki model tahminleri daha düşük elde edilir.

Yukarıda bahsedilen avantajlara rağmen karma modellerin dezavantajları, dağılım varsayımlarına dayanması ve parametre tahminlerinin yanlı olduğu durumlara sahip olmasıdır.

Lineer regresyon yaklaşımında, $E[\boldsymbol{y}_i] = \boldsymbol{X}_i\boldsymbol{\beta}$ modeli uydurulur ($\boldsymbol{\beta}$ sabit etkilerin bir vektörüdür). LMM vaklaşımında ise lineer model yaklaşımına ek olarak rassal etkiler için $\boldsymbol{Z}_i\boldsymbol{u}_i$ ifadesi modele eklenir ($\boldsymbol{Z}_i$ tasarım matrisi ve $\boldsymbol{u}_i$ rassal etki vektörüdür). Buna bağlı olarak LMM,

$$\boldsymbol{y}_{ij} = \boldsymbol{X}_i\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{Z}_i\boldsymbol{u}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i \tag{2.3.5}$$

şeklinde ifade edilir.

Eşitlik **2.3.5'de**, $\boldsymbol{u_i} \sim N(\boldsymbol{0}, \sum_{\boldsymbol{u}})$, $\boldsymbol{y} \sim N(\boldsymbol{X\beta}, \boldsymbol{Z_i} \sum_{\boldsymbol{u}} \boldsymbol{Z_i}' + \boldsymbol{R})$ ve hata terimi olan $\boldsymbol{\epsilon_i} \sim N(\boldsymbol{0}, \boldsymbol{\sigma_\epsilon^2 I})$ dağılımı gösterir. ($\boldsymbol{R} = var(\boldsymbol{y_i} | \boldsymbol{u_i})$). $\sum_{\boldsymbol{u}}$ matrisi, q rassal etki sayısı olmak üzere $q \times q$ boyutlu olup rassal etkilerin bağımsız olması nedeni ile diyagonal bir matristir. Örneğin; üç merkezli bir çalışmada,

$$\sum_{\boldsymbol{u}} = \begin{bmatrix} \sigma_u^2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_u^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_u^2 \end{bmatrix}$$

olarak tanımlanır ve σ_u^2 merkez varyans bileşeni olarak ifade edilir. $\boldsymbol{R}$ ise rassal etki modelinde rezidüler bağımsız olduğundan $\boldsymbol{\sigma^2 I}$ olarak tanımlanır (Brown ve Prescott, 2014).

Parametre tahmini için $y \sim N(\boldsymbol{X\beta}, \boldsymbol{V})$ dağılımı altında log-likelihood fonksiyonu ($\boldsymbol{V} = \boldsymbol{Z_i} \sum_{\boldsymbol{u}} \boldsymbol{Z_i}' + \boldsymbol{R}$),

$$l = -\frac{1}{2}(\boldsymbol{y} - \boldsymbol{\mu})' \boldsymbol{V}^{-1} (\boldsymbol{y} - \boldsymbol{\mu}) - \frac{1}{2} log|\boldsymbol{V}| - \frac{N}{2} \log(2\pi)$$

şeklindedir. $\boldsymbol{V}$ bilindiğinde, β'ların maksimum olabilirlik kestirimi ve varyansı, eşitlik 2.3.6 ve 2.3.7'de verilmiştir.

$$\widehat{\boldsymbol{\beta}} = (\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X})^{-}\boldsymbol{X}'^{\boldsymbol{V}^{-1}}\boldsymbol{y} \tag{2.3.6}$$

$$\begin{aligned} var(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) &= (\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X})^{-}\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1} var(\boldsymbol{y}) \boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X}(\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X})^{-} \\ &= (\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X})^{-}\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{V}\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X}(\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X})^{-} = (\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X})^{-} \end{aligned} \tag{2.3.7}$$

Ancak $\boldsymbol{V}$ bilinmediğinde β'ların maksimum olabilirlik kestirimi (eşitlik 2.3.6), $\boldsymbol{V}$'nin tahmin edicisi olan $\widehat{\boldsymbol{V}}$ ile değiştirilmesi ile elde edilir (Bergsma vd., 2009).

$var(\widetilde{\boldsymbol{\beta}})$ için küçük küme birimlerinden kaynaklanacak yanlılığı ortadan kaldırmak adına Kenward ve Roger (1997) düzeltme önermiştir. KR düzeltmesi olarak bilinen bu yaklaşım (eşitlik 2.3.7'nin uzantısıyla),

$$var(\widetilde{\boldsymbol{\beta}}) = var(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) + \boldsymbol{\Lambda} \tag{2.3.8}$$

şeklinde tanımlanır. Eşitlik 2.3.8'de $\boldsymbol{\Lambda}$, düşük tahmin düzeltmesi için eklenir ve Taylor serisine bağlı olarak hesaplanır (Kenward ve Roger, 1997).

Rassal etkilerin tahmini, **u** ve **y**'nin ortak (joint) normal dağılım gösterdiği varsayımı altında, $E[\boldsymbol{u}|\boldsymbol{y}] = \boldsymbol{\Sigma Z}'\boldsymbol{V}^{-1}(\boldsymbol{y} - \boldsymbol{X\beta})$ şartlı beklenen değerine bağlıdır. $\boldsymbol{u}$'nun tahmini, şartlı beklenen değer altında

aşağıdaki gibi elde edilir:

$$\hat{u} = \Sigma Z'V^{-1}(y - X\hat{\beta}) \tag{2.3.9}$$

Sabit etkilerin tahmininde olduğu gibi rassal etkilerin tahmininde (eşitlik 2.3.9) de V bilinmediğinde tahmin edicisi olan $\hat{V}$ parametre tahmini için kullanılır. Ancak fazla sayıda sabit etkinin veya başka bir ifadeyle β kestiriminin olduğu bir olabilirlik fonksiyonu, α için maksimize edilirken kestirim yapılan β'lardan kaynaklı bir serbestlik derecesi kaybı söz konusu olur. Bu nedenle varyans tahminleri, y'nin lineer kombinasyonlarını maksimize etme esasına dayanır. Bu yaklaşım sınırlı ML (restricted ML-REML) olarak adlandırılır.

REML yaklaşımında, $Ly = L\epsilon^*$, $\epsilon^* = (Zu + \epsilon)$ lineer dönüşümü ile β'lardan bağımsız olan Ly dağılımının olabilirlik fonksiyonu maksimize edilir. Model uzayı $C(X)$ ve projeksiyon matrisi P_X için $L = I - P_X$ eşitliği $LX = 0$ varsayımını sağlar. $Ly = (I - P_X)y = y - \hat{\mu}$ eşitliği rezidüleri verdiğinden bu yaklaşıma "rezidü ML" da denilmektedir.

Örneğin; n bağımsız gözlem seti için dağılım $N(\mu, \sigma^2)$ ise $Ly = (y - \bar{y})$'nın dağılımı, $\mathbf{0}$ ortalamalı σ^2'ye dayalı kovaryans matrisli çok değişkenli normaldir. Bu dağılım μ parametresine bağlı değildir ve σ^2'nin tahminini maksimize eden eşitlik, $s^2 = [\sum_i (y_i - \bar{y})^2]/(n-1)$ şeklindedir. Bu eşitlik REML varsayımı ile elde edilir ve yansızdır. Ancak klasik ML yaklaşımında bölen n'dir ve bu tahmin edici yanlıdır (Agresti, 2015).

2.3.2.2. Rastgele Kesim Noktalı Karma Etki Modeli

Lineer karma etki modelinin özel bir durumu olan rastgele kesim noktalı karma etki modeli; $u_i = u_i$, $Z_i = \mathbf{1}$ ve $var(u_i) = \sigma_u^2$ bileşenlerini içerir.

$$y_i = X_i\beta + u_i\mathbf{1} + \epsilon_i \tag{2.3.10}$$

Eşitlik 2.3.10'daki u_i, küme düzeyinde ϵ_i, birey düzeyinde hata olarak düşünülebilir. Bu tanımlama altında model;

$$y_i = X_i\beta + \alpha_i$$

olarak yazılabilir $(\alpha_i = u_i + \epsilon_i)$. Klasik regresyon modeli gibi görünse de hataların bağımsız olmadığı bu ifade, kümeler-arası bağımsızlık küme-içi bağımlılık olarak tanımlanabilir (Rodriguea, 2008).

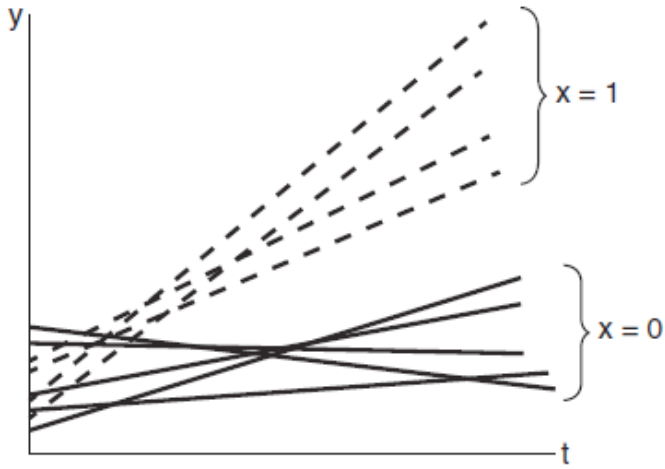
Rastgele kesim noktalı model bileşik simetri korelasyon yapısına sahiptir.

$$Cor(y_{ij}, y_{ik}) = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_\epsilon^2} \qquad (j \neq k)$$

Modelde $\boldsymbol{u_i}$'nin bulunması, $Cor(y_{ij}, y_{ik}) \geq 0$ olduğunu ifade eder. Kümelenme etkisini özetlemek için küme-içi ilişkilendirmeyi kullanan korelasyon, küme-içi (sınıf-içi) korelasyon olarak adlandırılır ve kümelemeden kaynaklanan yanıt değişkenliğinin oranını verir (Agresti, 2015).

2.3.2.3. Rastgele Kesim ve Eğim Noktalı Karma Etki Modeli

Rastgele kesim noktalı modelin uzantısı olan rastgele kesim ve eğim noktalı karma etki modeli, eğimin de rastgele olduğunu varsayar. Örneğin; Gueorguieva ve Krystal'in (2004) yaptıkları çalışmalarında, kronik alkol bağımlılığı bulunan 627 hastanın tedavisinde plasebo yerine bir ilaç (naltrekson) kullanmanın etkisi hakkındaki klinik araştırmadan elde edilen verileri analiz etmişlerdir. Yanıt değişkeni olan maddi doyum skoru; başlangıç, 4. 26. 52. ve 78. haftalarda ölçülmüştür. y_{ij}, gözlemlenen j. zamanda i'nin yanıtı ve x_i, kişinin ilacı alıp almadığına dair tedavi göstergesi olduğunda (1 = evet, 0 = hayır) yanıt değişkeninin zaman içindeki değişimi şekil 2.3.1'de verilmiştir.



Şekil 2.3.1. *Tedavi Grupları için Rastgele Kesim ve Eğim Noktalı Lineer Büyüme Eğrisi* [8]

Bu senaryo için oluşturulacak model;

$y_{ij} = (\beta_0 + u_{i1}) + (\beta_1 + u_{i2})t_j + \beta_2 x_i + \beta_3 t_j x_i + \varepsilon_{ij}$'dir.

Kesim noktaları, plasebo grubu için β_0, ilaç grubu için $(\beta_0 + \beta_2)$ arasında değişim gösterirken, eğimler plasebo grubu için β_1, ilaç grubu için $(\beta_1 + \beta_3)$ arasındadır. Bu nedenle model, hem rastgele kesim noktalı hem de rastgele eğim noktalı olma özelliğine sahiptir (Agresti, 2015). Bu örnekten hareketle kümelenmiş veri yapısı için model, her zamanın bir küme olarak düşünülmesi ile de sağlanabilir.

2.3.2.4. Hiyerarşik Model: Çok Düzeyli Model

Bazı araştırmalarda, iç içe geçmiş küme yapıları ile ilgilenilir. Örneğin; bir dizi sınav ile okullardaki öğrencilerin performansını etkileyen özellikleri belirlemek üzerine bir çalışma tasarlandığı zaman iç içe yapı ile karşılaşılır (Raudenbush ve Bryk, 2002). Aynı öğrenciler üzerindeki gözlemler farklı öğrencilerden elde edilen gözlemlerden ve aynı okuldaki öğrenciler farklı okullardan gelen öğrencilerden daha benzer olma eğilimindedir. Öğrenciler düzey 1'i, okullar düzey 2'yi oluşturur. Bu durumlarda kullanılacak olan çok düzeyli ya da bir diğer ifadeyle hiyerarşik modelleme, açıklayıcı değişkenlerin her seviyedeki etkilerini inceleme imkânını sağlar. y_{ist}, s okulundaki i öğrencisinin t sınavından aldığı skoru göstermek üzere çok düzeyli model,

$$y_{ist} = \boldsymbol{x}_{ist}\boldsymbol{\beta} + u_s + v_{is} + \epsilon_{ist}$$

olarak yazılabilir. Modelde u_s, okul için rassal etki iken v_{is}, öğrenci için rassal etkidir ve u_s, v_{is} ve hata terimi ϵ_{ist} , bağımsızlık varsayımıyla sırasıyla $N(0, \sigma_u^2)$, $N(0, \sigma_v^2)$ ve $N(0, \sigma_\epsilon^2)$ dağılımlarına sahiptir (Agresti, 2015).

3. SONUÇ

Kümelenmiş veri yapısı, tasarım tabanlı veya model tabanlı yaklaşımlar ile modellenir. Tasarım tabanlı yaklaşımlar(TTY), sonuç değişkeninin kovaryans matrisinin yanlış tanımlamalarına karşı dayanıklı standart hatalar sağlarlar. Model tabanlı yaklaşımlar(MTY) ise hem küme-arası hem de küme-içi varyasyonu modelleyerek kümelenme kaynağını dikkate alırlar. TTY ile MTY arasındaki temel fark,

- TTY yaklaşımında, kümeleme modelin bir parçası olarak değil, varyans-kovaryans matrisine bağlı olarak modellenir.
- MTY yaklaşımında, kümeleme modele rassal etki olarak dahil edilir.

Kümelenmiş verileri modellemek için kullanılan iki yaklaşım, bir TTY olan GEE ve bir MTY olan LMM farklı avantajlara sahiptirler. GEE kullanımı LMM'e göre, marjinal model için parametre tahminlerinde daha tutarlı sonuçlar vermesi bakımından avantajlıdır. Bununla beraber, GEE'de parametre tahminleri asimptotik olarak yansızdır. Ayrıca çalışan korelasyon matrisi yanlış tanımlanmış bile olsa, örneklem büyüklüğü sonsuza eğilim gösterdiğinde sıfıra yaklaşan varyans tahminleri sağlanmaktadır (Seaman ve Copas, 2009). GEE yöntemi hesaplama basitliğine sahiptir, karmaşık ve bazı durumlarda anlaşılmaz görünen olasılıklarla uğraşmaya gerek bırakmadan ilgili parametrenin popülasyona dayalı çıkarımına izin verir (da Silva vd., 2015). Bu nedenle de GEE uygulama açısından daha fazla dikkat çekmektedir.

KAYNAKÇA

Aerts, M., Molenberghs, G., Ryan, L. M., & Geys, H. (Eds.). (2002). *Topics in modelling of clustered data*. CRC Press.

Agresti, A. (2015). *Foundations of linear and generalized linear models*. John Wiley & Sons.

Begg, M. D., & Parides, M. K. (2003). Separation of individual-level and cluster-level covariate effects in regression analysis of correlated data. *Statistics in medicine*, *22*(16), 2591-2602.

Bergsma, W., Croon, M. A., & Hagenaars, J. A. (2009). *Marginal models: For dependent, clustered, and longitudinal categorical data*. Springer Science & Business Media.

Brown, H., & Prescott, R. (2014). *Applied mixed models in medicine*. John Wiley & Sons.

da Silva, J. L. P., Colosimo, E. A., & Demarqui, F. N. (2015). Doubly robust-based generalized estimating equations for the analysis of longitudinal ordinal missing data. *arXiv preprint arXiv:1506.04451*.

Kenward, M. G., & Roger, J. H. (1997). Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics*, 983-997.

Liang, K. Y., & Zeger, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, *73*(1), 13-22.

McNeish, D. M., & Harring, J. R. (2017). Clustered data with small sample sizes: Comparing the performance of model-based and design-based approaches. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, *46*(2), 855-869.

Morel, J. G., Bokossa, M. C., & Neerchal, N. K. (2003). Small sample correction for the variance of GEE estimators. *Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences*, *45*(4), 395-409.

Pavlou, M. (2012). *Analysis of clustered data when the cluster size is informative* (Doctoral dissertation, UCL (University College London)).

Raudenbush, S. W., & Bryk, A. S. (2002). *Hierarchical linear models: Applications and data analysis methods* (Vol. 1). sage.

Rodrıguez, G. (2008). Models for longitudinal and clustered data.

Seaman, S., & Copas, A. (2009). Doubly robust generalized estimating equations for longitudinal data. *Statistics in medicine*, *28*(6), 937-955.

Song, X. K., & Song, P. X. K. (2007). *Correlated data analysis: modeling, analytics, and applications*. Springer Science & Business Media.

Bölüm 11

ŞİZOFRENİYE GENEL BAKIŞ VE PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ[1]

Merve KIZILIRMAK TATU[2]
Satı DEMİR[3]

1 Bu kitap bölümü "Şizofreni Hastalarına Uygulanan Sosyal Beceri Geliştirmeye Odaklı Grup Psikoeğitiminin İlaç Uyumu, Yaşam Kalitesi, İyilik Hali ve Sosyal İyi Oluşa Etkisi" isimli doktora tezinden üretilmiştir.

2 Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
3 Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

ŞİZOFRENİ

Şizofreni, psikolojik durumun birçok alanında semptom gösteren, düşünce, algı, duygu, hareket ve davranışı etkileyen, pozitif, negatif, bilişsel ve affektif belirtilerle ortaya çıkabilen (Köroğlu, 2007), prognozu kişiden kişiye değişiklik gösteren, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, yinelemelerle ilerleyen (Townsend, 2004), büyük ölçüde yeti yitimine yol açan, genellikle gençlik yıllarında başladığı bilinen beynin gelişimsel bir hastalığıdır (Sadock & Sadock, 2007a; Özkan, 2011).

EPİDEMİYOLOJİ

Şizofreni her toplumda görülmektedir. Sıklık ve yaygınlık üzerine yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Şizofreni yaygınlığı %1 olarak kabul edilmektedir (Songur, 2015; Binbay et al., 2010; Kocal et al., 2017). Yapılan çalışmalar, şizofreninin her iki cinsiyette de eşit oranda bulunduğunu ve erkeklerde başlangıç yaşının daha erken olduğunu, bekarlarda, ekonomik durumunu düşük olarak değerlendirenlerde, üniversite öğrencilerinde, hükümlülerde, sokakta yaşayan insanlarda şizofreni görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir (Sadock & Sadock 2007a; Kocal et al., 2017; Binbay et al., 2010; 2012). Şizofreni erkeklerde 15-25 yaş, kadınlarda ise 25-35 yaş aralığında daha sık görülmektedir (Songur, 2015). Irklara ilişkin farklılığı yansıtacak kesin veriler bulunmamaktadır. Ülkemizde şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %0,89 olarak bulunmuştur (Binbay et al., 2011). Ayrıca Türkiye'de yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında erkeklerde dokuzuncu, kadınlarda on birinci sırada yer almaktadır.

ETİYOLOJİ

Şizofreninin etiyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Uzmanlar tarafından kabul gören hipoteze göre; şizofreni tek bir nedene bağlı olarak ortaya çıkan homojen bir hastalık değil; aksine genetik yatkınlık, biyokimyasal, nörogelişimsel, çevresel ve psikososyal faktörlerin birleşiminin sonucu olarak görülen bir hastalıktır (Townsend, 2016). Yaşamın ilk yıllarında genetik veya çevresel faktörlerle bozulan beyin gelişimi, sonraki yıllarda kişinin bir stresörle karşılaşması üzerine şizofreniyi ortaya çıkmaktadır (Işık, 2006; Köroğlu & Güleç, 2007). Bu anlamda kalıtım, intrauterin anomaliler ve enfeksiyonlar, psikososyal, biyokimyasal, çevresel, nörogelişimsel teoriler üzerinde yoğunlaşılmaktadır (Tormoehlen & Lessick, 2010; Güdük, 2010).

Genetik

Şizofreniye yakalanmada genetik yatkınlığın önemli olduğu yönündeki kanıtlar çoğalmaktadır. Ancak şizofreninin genetik olarak nasıl aktarıldığı halen net değildir. (Townsend, 2016). Genetik etkenlerin şizofreni etiyolojisi ile ilişkisini belirlemek amacıyla aile araştırmaları yapılmıştır. Araştırmalar, şizofreni hastalarının yakınlarında bu hastalığa yakalanma riskinin diğer insanlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Biyolojik yakınlık, yani paylaşılan ortak genlerin fazlalığı şizofreni geliştirme riskini artırmaktadır (Norton et al., 2006; Townsend, 2016).

Nörogelişimsel varsayım

Şizofrenide beyin gelişimi sürecinde patolojiler olduğu ileri sürülmekte, anormal beyin gelişimine vurgu yapılmaktadır. Özellikle önemli beyin bölgelerindeki nöronların anormal bağlantılara yol açtığı üzerinde durulmaktadır (Işık, 2006; Köroğlu & Güleç, 2007; Güneş, 2010). Yapılan araştırmalarda şizofreni hastalarının ön beyin bölgesinde kan akımı ve glukoz üretiminde azalma saptanmıştır (Işık, 2006; Köroğlu & Güleç, 2007; Güneş, 2010; Varcoralis & Halter, 2009).

Beyin görüntüleme çalışmaları

Şizofreni hastalarında yapısal beyin anormallikleri görülmektedir. Şizofreni hastalarında yapılan beyin görüntüleme çalışmaları hipokampus ve korteksteki nöron aktivasyonundaki bozulmanın hücre yapılanmasını olumsuz etkilediği ve bunun sonucunda hastalığın meydana geldiği belirtilmektedir (Güneş, 2010; Varcoralis & Halter, 2009). Beyin görüntüleme çalışmaları şizofreni hastalarında ventriküllerde büyüme, beyincik ve kafatası ölçülerinde küçülme meydana geldiğini göstermektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile yapılan çalışmalar aynı zamanda frontal lob büyüklüğünde de küçülme ortaya çıkarmış, fakat bu duruma daha az rastlanmıştır (Townsend, 2016). Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında şizofreni hastalarında frontal loblarda ve bazal gangliyonlarda hiperaktivite olduğu bulunmuştur. Elektroensefalografi (EEG) izlemleri ise çok sayıda hastada, limbik sistem yapılarıyla ilgili bozukluklar olduğunu göstermiştir (Varcoralis & Halter, 2009; Özpoyraz, 2008).

Biyokimyasal değişiklikler

Şizofreninin açıklanmasındaki en eski ve kapsamlı biyolojik teori, beyin biyokimyasındaki değişimlere dayanır. Beyin biyokimyasındaki değişimler, beyinde fonksiyon bozukluğu yaratarak şizofreni gelişimin-

de önemli bir rol oynamaktadır (Townsend, 2016). En önemli biyokimyasal nörotransmitterler arasında dopamin, noradrenalin, serotonin, glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA) gösterilebilir (Varcoralis & Halter, 2009).

Stres-diatez modeli

Şizofreninin oluşma süreci açıklanırken en çok ‘‘stres diatez modeli’’ kullanılmaktadır. Stresin şizofreniye neden olduğuna dair bilimsel kanıtlar yoktur. Bu modele göre; hastalığa yatkınlığı olan kişi kendisini olumsuz etkileyecek bir stresörle karşılaştığında şizofreni belirtileri gösterebilir (Kaplan & Sadock, 2009). Yoğun stresin bir şizofreni atağını başlatabileceği bilinmektedir. Stresli yaşam olayları, şizofreni belirtilerinin kötüleşmesine ve relaps oranlarının artmasına neden olabilir (Townsend, 2016). Nitekim, strese neden olan durumların ilk altı ay içerisinde şizofreni geliştirme riskini iki kat arttırdığı ayrıca relapslara neden olduğu belirtilmektedir (Kocal et al., 2017).

Psikolojik etkiler

Şizofreninin ilk tanımlandığı zamanlarda, hastalığın oluşması ile ilgili belirgin biyolojik bilgilere sahip olunmadığından dolayı, bozukluğun gelişmesinde önemli bir etken olduğu düşünülerek aile ilişkilerine odaklanılmıştır. Bu ilk teorilerde şizofreni nedeni olarak; zayıf ebeveyn-çocuk ilişkisi ve aile sisteminde bozulma belirtilmiş, fakat bu teori artık geçerliliğini yitirmiştir. Araştırmacılar günümüzde şizofreninin bir beyin bozukluğu olduğu yönündeki çalışmalara odaklanmakta, şizofreniyi etkileyen hem psikososyal faktörleri hem de biyolojik faktörleri dikkate almaktadırlar (Sadock & Sadock, 2007b; Townsend, 2016).

Çevresel etmenler

Şizofreniye neden olabilecek çevresel etmenler arasında travma, toplumsal yalıtım, obstetrik komplikasyonlar, göç, göçmen olmak, viral enfeksiyonlar, kentte doğmak ve büyümek, madde kullanımı, sosyoekonomik stresörler ve kış doğumları sayılabilir (Binbay et al., 2010).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Bleuer, şizofrenideki temel belirtileri tanımlamıştır. Bu belirtiler 4A olarak tanımlanmakta olup, zihinsel bölünme teorisini açıklamaktadır:

- Çözülme şeklinde (associations) bozuklukları,
- Duygulanım (affect) bozuklukları,
- Otizm (autizm) bozuklukları

- İkilemi (ambivalans) içermektedir (Sadock & Sadock, 2007a).

Şizofrenide belirli bir başlangıç göstergesi yoktur. Semptomlar kısa sürede şiddetli olarak ortaya çıkabildiği gibi uzun bir süreç içerisinde çok yavaş olarak da karşımıza çıkabilmektedir (Öztürk & Uluşahin, 2011). Şizofreninin belirti ve bulguları hastadan hastaya değişebildiği gibi aynı hasta için farklı zamanlarda değişim gösterebilir (Sadock & Sadock, 2007a). Şizofrenide bilişsel bozulmalar, motor fonksiyon bozuklukları, iletişimde bozulma ve duygu dışavurumunda azalmaları kapsayan duygu, düşünce, davranış, algı, konuşma ve görünüm gibi geniş bir yelpazede belirti ve bulgular görülmektedir (Kocal et al., 2017; Üçok, 2008). Bireyin sosyal fonksiyonu değişebilir, mizaç değişimleri görülebilir (Öztürk & Uluşahin, 2011). Şizofrenide birey birçok alanda işlevselliğini kaybetmekte, yeti yitimine uğramaktadır. Hastanın günlük yaşamında, iş ve sosyal ilişkilerinde bozulma görülmektedir (Tanrıverdi, 2008).

Şizofrenideki klinik belirtiler; pozitif belirtiler ve negatif belirtiler olmak üzere iki başlıkta incelenmektedir (Çetin, 2010; Sadock & Sadock, 2007b). Pozitif semptomlar, sanrı, halüsinasyon ve yapısal düşünce bozukluğu, konuşma bozukluğu ve davranış bozukluklarını içerirken; negatif semptomlar ise duygusal küntlük, anhedoni, sosyal çekilme gibi semptomları içermektedir (Özütek, 2005; Kanlı, 2018; Sadock & Sadock, 2007a). Şizofrenide en sık görülen sanrılar sırasıyla perseküsyon (kötülük görme), referans (alınganlık), büyüklük (grandiyözite), kıskançlık (jaluzik), somatik, erotomanik, düşünce okunması- çalınması-yayınlanması, kontrol edilme sanrılarıdır. Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında %85,7 ile en sık perseküsyon (kötülük görme) sanrılarının; %55,2 ile referans (alınganlık) sanrılarının bulunduğu saptanmıştır (Turgut ve Yenilmez 2013). Ayrıca, erkeklerde daha sıklıkla büyüsel (dinsel) ve büyüklük sanrılarının, kadınlarda ise kıskançlık sanrılarının da daha sık olduğu belirlenmiştir (Songur, 2015). Şizofrenide görülen varsanılar (halüsünasyon), işitsel, görsel, dokunsal, tad ve koku olarak beş farklı şekilde görülmektedir. Çoğunlukla işitsel ve görsel varsanılar hastalığa eşlik etmektedir (Köroğlu, 2015). Şizofrenide negatif belirtiler; duygusal küntlük, kişilerarası ilişkilerde bozulma, toplumdan uzaklaşma ve içe çekilme, cinsel ilgide azalma, enerjinin azalması şeklinde görülebilmektedir (Köroğlu & Güleç, 2007; Öztürk & Uluşahin, 2016).

TANI

Şizofreni tanısı konabilmesi için sanrılar, halüsinasyonlar veya dağınık konuşma belirtilerinin mutlaka olması gerekmektedir (APA, 2014).

Şizofreni için DSM-V kriterleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2), ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Halüsinasyonlar
3. Konuşmada dağınıklık
4. Davranışlarda bozulma veya katatonik davranış
5. Negatif semptomlar

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır.

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiuçlu (bipolar) bozukluk dışlanır.

E. Bu bozukluk, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojisiyle alakalı etkenlerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar da en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (APA, 2014).

SEYİR VE PROGNOZ

Şizofreninin başlangıcı akut veya yavaş olabilir. Hastalık genel olarak akut atak dönemleri ve iyileşmelerle döngüler halinde ilerlemektedir. Süreç her bireyde farklı olmakla birlikte aradaki iyilik halleri farklılıklar gösterebilir (Öksüz, 2010). Şizofreninin prognozu çoğunlukla üç boyutta açıklanmaktadır. Hastaların üçte birlik grubu ilk epizodu takiben tekrar psikotik epizod yaşamayan ve gelişimleri devam eden bireylerden oluşmaktadır. Diğer üçte birlik grupta aralıklı relapslar ve rezidüel belirtilerle birlikte bazı olumlu gelişmeler olabilmektedir. Bu gruptaki bireylerin hastalık nedeniyle iş performansları azalabilir ya da sosyal yaşamdan izole olabilirler. Son üçte birlik gruptakiler çoğunlukla ilaç tedavisin-

den yararlanamamakta ve yaşamlarının çoğu kronik hastalıkla devam etmekte ve kapasite yetersizliğini şiddetli ve kalıcı yaşayabilmektedirler (Townsend, 2016). Hastalığın başlangıcının öncesinde görülen depresyon, dikkat ve konsantrasyonda bozulma, uyku düzeninde bozulma, öz bakımıyla ilgilenmeme, anksiyete gibi belirtiler genellikle birkaç yıl sürmektedir. Bu dönemden itibaren iyilik dönemi uzun sürebilir ancak pozitif ve negatif belirtiler de baskın hale gelebilmektedir (Sadock & Sadock, 2000; Kocal et al., 2017).

Şizofreni hastaları arasında hastalığın seyri açısından önemli farklılıklar görülür. Hastalar arasındaki farklılık, hastalığın ilk beş yılında daha belirgin olup hastalığın prognozu açısından önemli bir veridir (Sadock & Sadock, 2003; Yüksel, 2006). İlk beş yıl sonrasında az bilişsel bozulma ve yetiyitimiyle, olabildiğince yüksek tedavi uyumuyla olumlu hastalık prognozu sağlanabilir. Hastalığın erken döneminde negatif belirtilerin daha erken ortaya çıktığı ve sayı olarak daha fazla olduğu görülmekle birlikte, genellikle depresif belirtiler sürece eşlik etmektedir. İlaç tedavisiyle psikozun kontrol edilmesiyle birlikte depresif belirtiler de ortadan kalkmaktadır (Üçok, 2008). İlk hastaneye yatışın sonunda tedaviye dirençli olan negatif belirtilere göre pozitif belirtilerde daha belirgin düzelmeler görülmektedir. Hastalık sürecinde atak sayısının fazla olması, belirtilerin tedaviye dirençli olması, bilişsel ve işlevsel bozulmanın devamlılık göstermesi belirgin şekilde görülmektedir (Andreasen et al., 2005). Atak sayısı arttıkça hastalığın kronikleşme ihtimali artmaktadır. Yeni tanı konmuş ve ilk atağını geçirmiş şizofreni hastalarının tedavi uyumu sağlanmasına rağmen devam eden bir yıl içinde ikinci bir atak geçirme olasılıkları yaklaşık %35-%40 olarak bildirilmektedir (Herz et al., 2000). Yapılan bir çalışmada ilk hastaneye yatış sonrası ilk bir yılda tekrar atak geçirenlerin oranı %33, hastaneye yatış oranı ise %12,1 olarak bulunmuştur (Üçok et al., 2006).

TEDAVİ

Şizofreni tüm yıkıcı etkilerine rağmen tedavi edilebilir bir hastalıktır (WHO, 2017). Şizofreni, hastalar üzerinde ciddi olumsuz etkileri olan kronik seyirli bir hastalık olduğu için, hastalık semptomlarını azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hastalığın getirdiği yeti yitimini en aza indirmek, hastanın yaşam kalitesini ve topluma uyumunu artırmak tedavi hedefini oluşturmaktadır (Herz, 2000; Alptekin et al., 2014). Ayrıca tedavide hastanın akut dönemde geçirdiği zamanın azaltılmasının ve idame dönemde yinelemelerin önlenmesine yönelik girişimlerin artırılmasının önemi vurgulanmaktadır (Mahone et al., 2016).

Şizofreninin tedavisinde psikofarmakolojik tedavi, Elektrokonvulsif Terapi (EKT) ve psikososyal tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Tedavi süreci temel olarak iki dönemden oluşmaktadır. Bunlar akut dönem ve idame dönem olarak tanımlanmaktadır. Akut dönem tedavisi belirtilerin azalmasına ya da ortadan kalkmasına kadar devam eder. İdame dönem ise daha uzun süreli ve rehabilitasyonu içeren akut dönemi izleyen tedavinin devam ettiği süreçtir (Lehman et al., 2004). Farmakoterapi hastalık semptomlarını hafifleterek hastaneye yatışları ve atak olasılığını azaltmakla birlikte kişinin yitirdiği yetilerini en aza indirirken, psikososyal tedaviler sosyal iyileşme üzerinde etkilidir (Sevinçok, 2000; Üçok, 2002). Birçok şizofreni hastası farmakoterapi ve psikososyal tedavilerin birleştirildiği tedavi yaklaşımlarından daha fazla yarar sağlamaktadır (Uzun & Battal, 2005; Townsend, 2016).

Psikofarmakolojik tedavi

1950'den itibaren şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Antipsikotik ilaçlar akut ve kronik şizofreni belirtilerinin tedavisinde, şizofreni belirtilerinin kötüleşmesini önlemek için idame tedavisinde etkilidirler. Şizofreni hastalarının %70-80'i ilaç tedavisiz bir yıl içinde psikotik atak yaşamaktadırlar.

Günümüzde antipsikotik ilaçlar "tipik antipsikotikler" (haloperidol, klorpromazin gibi) ve "atipik antipsikotikler" olarak iki grupta incelenmektedir (Kültür et al., 2007; Varcoralis & Halter, 2009). Tipik antipsikotik (TAP) ilaçlar klasik veya ilk kuşak antipsikotikler olarak bilinmektedir. Basal ganglia, hipotalamus, limbik sistem, beyin kökü ve medulladaki postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler (Townsend, 2016). Hezeyan, halüsinasyon ve bizaar davranışları içeren pozitif belirtilerin çoğunlukla antipsikotiklerle sağaltımı sağlanabilmekte ancak duygusal küntlük ve sosyal izolasyonu içeren negatif belirtilerin antipsikotiklerle sağaltımı oldukça sınırlıdır (Öztürk & Uluşahin, 2016). TAP ilaçlar, bu ilaçlardan fayda sağlayan ve enjeksiyonlara ihtiyaç duyulan hastalarda kullanılmaktadır (Songur, 2015). Atipik antipsikotik (AAP) ilaçlar ise yeni veya ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar olarak bilinmektedir. Serotonin dopamin antagonisti olarak etki göstermektedir (Townsend, 2016). AAP, daha az Ekstrapiramidal Sendroma (EPS) neden olmakla birlikte negatif fonksiyonlar üzerinde daha etkin olduğu bilinmektedir (Kaplan & Sadock, 2009). AAP ilaçlar, dikkat, hafıza, öğrenme, yönetim becerileri gibi alanlarda bilişsel bozulmayı tamir etmekle birlikte temel beyin fonksiyonlarına ek olarak pozitif ve negatif semptomları düzelterek hastalık prognozunu iyileştirmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yan etkilerinin az olması ve pozitif ve negatif belirtiler üzerine olan etkilerinin daha istenilen düzeyde olması nedeniyle AAP ilaçların dünyada şizofreni tedavisinde en çok tercih edilen ilaç grubu olmaktadır (Öztürk & Uluşahin, 2016).

Elektrokonvülsif terapi (EKT)

EKT, elektrikle konvülziyon oluşturmak suretiyle beyindeki nörotransmiterlerin etkinliği arttırarak etki göstermektedir (Yüksel, 2006). Günümüzde şizofreni tedavisinde çoğunlukla antipsikotikler kullanılmaktadır. Yeni tanı konulmuş, akut başlangıcı olan, yoğun pozitif belirtiler gösteren ve katatonisi olan hastalar EKT'den en fazla yarar gören hastalardır (Öztürk & Uluşahin, 2016). EKT, antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanıldığında etkinliğinin daha da arttığı ve tedavi yanıtını hızlandırdığı bildirilmektedir (Kaplan & Sadock, 2009; Yüksel, 2006; Soygür, 2007; Öztürk & Uluşahin, 2016; Kültür et al., 2007).

Psikososyal tedavi

Şizofreninin akut tedavisinde ve özellikle pozitif belirtilerin sağaltımında antipsikotiklerin kullanımı büyük yarar sağlamaktadır. Antipsikotiklerden beklenen yararı sağlayan hastalarda dahi kişilerarası ilişkilerde yetersizlik, motivasyon, öz bakım, yaşam kalitesinde azalma, toplumsal hayata uyum sağlayamama, ikincil belirtiler, relapslar, iş yaşamında sorunlar ve kayıplar görülebilmektedir. Ayrıca hastalar günlük yaşam becerilerinde yetersizlikler ve zorluklar yaşamakta; bu durum hastalık prognozunu da olumsuz etkilemektedir (Yıldız, 2011a). Hastaların hastalık belirtileri dahil olmak üzere günlük yaşamlarını sürdürmelerini olumsuz etkileyen ya da engelleyen faktörlere ilişkin sorunları çözmede bazı ruhsal, sosyal ve toplumsal yaklaşımlar gereklidir. Bu yaklaşımlar psikososyal tedaviler adı altında şizofreni tedavisinde tamamlayıcı bir rol üstenirler (Bustillo et al., 2000). Psikososyal tedaviler relapsı önlemeyi ve azaltmayı, belirti şiddetini azaltmayı, tedaviyi desteklemeyi, hastanın tedavi sürecine bağlanmasını, kişilerarası ilişkileri geliştirmeyi, var olan sosyal becerileri geliştirmeyi, yeni sosyal beceriler kazandırmayı, baş etme becerilerini güçlendirmeyi, hasta yakınlarının hastalık ile ilgili bilgilendirilmesini, stres yönetimini, sağlık eğitimini, sosyal işlevselliği arttırmayı ve hastayı kendi tedavisine dahil etmeyi hedeflemektedir (Yıldız, 2005c; Kern, 2007; Yıldız, 2011b).

Günümüzde psikososyal müdahalelerle birleştirilmiş psikofarmokolojik müdahalelerin şizofreni hastaları için en yararlı yaklaşım olduğuna vurgu yapılmaktadır (Kurtz, 2012). Destekleyici bireysel psikoterapi,

olgu yönetimi, uğraşı terapisi, bilişsel davranışçı tedavi, grup tedavileri, psikoeğitim, aile terapileri, sosyal beceri eğitimi şizofrenide kullanılan psikososyal tedavilerdir (Barlas, 2015; Dülgerler & Çam, 2006; Işık & Işık, 2008; Varcoralis & Halter, 2009).

ŞİZOFRENİ VE TEDAVİYE UYUM

Uzun süreler ilaç kullanılması gereken ağır ruhsal hastalıklarda tedavi uyumunu sağlamak hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir. Şizofreni, ruhsal hastalıklar arasında tedavi uyumsuzluğunun en sık görüldüğü hastalık olmakla birlikte (Boden et al., 2011) bu durum hastalar ve aileleri için büyük bir yük oluşturmaktadır (Barkhof et al., 2012; Dilbaz, 2011).

Tedavi uyumu, düzenli ve önerilen dozda ilaç kullanımını, beklenen tedavi kontrollerine katılmayı, önerilen ve gerekli davranış değişimlerini kabul etmeyi kapsamaktadır. Tedavi uyumu sadece ilaç kullanımı ile ilgili değil aynı zamanda hasta ve sağlık personeli arasındaki iş birliğini göstermektedir (Tel et al., 2010; Çakır et al., 2010). Tedavi uyumsuzluğu ise, verilen ilaçların önerilen zamanda ve dozda kullanılmaması, ilacın tedavi devam ederken kesilmesi ve reçete edilmeyen ilaçların kullanılması olarak tanımlanabilir. Şizofrenide tedaviye uyumsuzluk %20-72 aralığında seyretmekte olup, ortalama tedaviye uyumsuzluk oranının %50 olduğu tahmin edilmekle birlikte (Klingberg et al., 2008) hastalık ilerledikçe daha da arttığı vurgulanmaktadır (Valenstein, 2006). Yeni tanı konulmuş hastaların tedavi uyumunun sağlanmasında en elverişli grup olduğu ve akut hastalarda tedavi uyumunun kronik hastalara göre daha iyi olduğu bildirilmektedir (Chan et al., 2009; Barkhof et al., 2012). Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının %30'unun tedavi uyumunun düşük olduğu saptanmıştır (Bressington et al., 2012). Yayınlanan bir raporda şizofreni hastalarının sadece %10'unun ilaçlarını önerilen şekilde kullandıkları ifade edilmiştir (Roberts & Velligan, 2011).

Tedaviye uyumsuzluk, hastaneye yatışların artmasına, relapsların sıklaşmasına, yatış süresinin uzamasına, yüksek bakım maliyetine, yaşam kalitesinde azalmaya, hastalık belirtilerinin kötüleşmesine, iç görüde azalmaya, intihar riskinin artmasına, kötü prognoza, kişinin tedaviye olan inancının azalmasına, morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (Beck et al., 2011; Bressington et al., 2013; Dikeç & Kutlu, 2014; 2015; Hegedus & Kozel, 2014). Yapılan bazı çalışmalarda tedavi uyumsuzluğu olan şizofreni hastalarında relaps olasılığının beş kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Beck et al., 2011; Bressington et al., 2013).

ŞİZOFRENİ VE YAŞAM KALİTESİ

Şizofrenide yaşam kalitesi kavramı toplum temelli tedavi anlayışına geçilmesi ile 1960'lı yıllarda başlamış ancak yaşam kalitesini araştıran çalışmalara, çeşitli sebeplerden dolayı bir süre gereken ilgi gösterilmemiştir (Soygür, 2007). 1980'li yıllardan sonra tamamen tedavisi mümkün olmayan hastalıklar için tedavinin amacı hastalık belirtilerini ortadan kaldırmak, relapsları önlemek yerine, işlevselliği maksimuma çıkarmak, subjektif iyilik halini yükseltmek, hasta memnuniyetini sağlamak ve otonomiyi artırarak anlamlı bir hayatı oluşturmaya temellenmiştir (Sönmez, 2009). Bu anlamda şizofreni hastalığında tedavinin hedefi patolojiyi düzeltmekten çok yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelmiştir.

Yaşam kalitesi geniş bir kavramdır ve kavramla ilgili çok çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Yaşam kalitesi, kişinin temel ihtiyaçlarının, beklentilerinin karşılanması ve toplumun fırsatlarından en iyi şekilde faydalanmak olarak tanımlanmaktadır. Bireyin "kendini iyi hissetmesi", "yaşamdan doyum sağlaması" gibi ifadeler yaşam niteliği kavramının öznel boyutunu oluştururken; "bağımsız yaşayabilme", kişilerarası ilişkiler", "üretken olma" gibi ifadeler kavramın nesnel boyutunu oluşturmaktadır (Katsching, 2000).

Şizofreni hastalarının tedavilerinin yaşadıkları çevre ve toplum içinde devam ettirilmesine yönelik yaklaşım ile hastaların toplumsal ve sosyal rolleri, iş yaşamı, kişilerarası ilişkileri, üretkenlikleri, yaratıcılıkları ve aile içi durumları önem kazanmıştır. Hastanın günlük yaşantısı, toplumsal başarıları, toplumsal ilişkileri ve genel iyilik hali olumlu duyguları tatmin eden kaliteli bir yaşamın niteliklerini oluşturmaktadır (Soygür et al., 2007). Şizofrenide negatif belirtilerin varlığı ve yoğunluğu, depresif belirtiler ve intihar riski, bilişsel bozulmalar, relapslar, sosyal destek yetersizliği, anksiyete, baş etme becerilerinin azlığı, antipsikotik ilaçların yan etkileri kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Yıldız, 2011b; Eren et al., 2007; Strauss et al., 2012).

Şizofreni hastalarının yaşam kalitesinin genel olarak toplumdan ve fiziksel hastalığı olanlardan daha düşük olduğu belirtilmektedir (Katschnig, 2000; Matsui et al., 2008). Bu hastalarda artmış işlevsellik düzeyinin ve tedavi uyumunun yaşam kalitesini iyi yönde etkilediği bildirilmiştir. (Karow et al., 2014). Bakımın yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, sağlık personellerinden düzenli bakım alan hastaların belirli boyutlarda yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu, daha fazla iş imkanı elde ettikleri ve hastalık belirtilerinde azalma olduğu belirlenmiştir (Kao et al., 2014). Ayrıca, şizofreni hastalarında düşük sos-

yoekonomik düzey, yeti yitimi ve sosyal işlevsellikteki bozulma, damgalanma, belirti yoğunluğu ve sorun çözme becerilerindeki bozulmanın yaşam kalitesini olumsuz etkilediği belirtilmektedir (Eren et al., 2007; Üçok et al., 2002; Matsui et al., 2008; Katsching, 2000). Yaşam kalitesini değerlendirmenin, şizofreni hastalarının topluma katılımını sağlamak ve tedavilerin etkinliğini belirlemek açısından şizofreni hastaları için oldukça önemli olduğu görülmektedir.

ŞİZOFRENİ VE İYİLİK HALİ

Şizofrenide klasik psikiyatri uygulamaları hastalığın tedavi edilemez olduğunu kabul ederek sadece hastalık semptomlarının azaltılmasına ya da ortadan kaldırılmasına odaklanmaktadır. Günümüzde bu bireylerin yaşamdaki durumlarını değerlendirerek yaşam kalitelerinin artırılmasına, topluma katılmalarına, otonomi kazanmalarına yani genel iyilik halinin artırılmasına odaklanılmaktadır (Karow, 2014). Ayrıca umutsuzluk, damgalanma gibi iyilik halini bozan etmenlerin ortadan kaldırılması da hedeflenmektedir.

Sosyal-psikolojik refahı ölçmek ve var olan öznel iyi oluşu tamamlamak için iyilik hali kavramı ortaya çıkmıştır. Kaliteli sosyal ilişkilerin, diğer insanlardan destek almak ile eş değer tutulmasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda bireylerin de başka insanları destekleme ihtiyaçlarının olduğu görülmüştür. İyilik hali kavramı sosyal ilişkiler, destekleyici ve doyurucu ilişkiler, başkalarının mutlu olması için çaba gösterme, başkaları tarafından saygı görme, amaçlı ve anlamlı bir hayata sahip olma, ilgi duyulan aktivitelerle meşgul olma, öz saygı ve iyimserlik durumlarını içermektedir (Akın & Fidan, 2012).

Şizofreni hastalarında hastalığın yıkıcı etkisi devam ederken kişinin umutlu ve mutlu bir yaşam sürebilmesi, yaşamındaki yeni görevlere uyum sağlaması ve yaşama yeniden anlam katması oldukça önemlidir. Otonomi, içinde bulunulan duruma ilişkin farkındalık oluşturma, diğer insanlarla etkileşim kurma, umuda ulaşma ve kendi verdiği karara göre hareket etme, yaşamda anlam bulma ve amaç oluşturma yeteneğine katkıda bulunabilmekte ya da engelleyebilmektedir (Onken et al., 2007). İyilik halinin önemli bir unsuru olan umut, bireyin hastalıkla mücadelede çeşitli yollarla yeni hedefler oluşturmasına, var olanlarda değişiklikler yapmasına yardımcı olmaktadır. Bu anlamda hastaya karşı olumlu tutum geliştirmek ve kendine güveni artırmak iyilik halini desteklemektedir. İyilik halinin artırılmasında ve sürdürülmesinde bireyin tanınan ve kabul edilen, duygu, düşünce ve deneyimlerinin önemsendiği saygı çerçevesinde oluşan ilişkiler, aynı zamanda kişinin kendi güçlü ve zayıf

yanlarını tanıması, hastalık ve tedaviye ilişkin bilgi sahibi olması, başa çıkma becerilerini geliştirmesi veya sosyalleşmesi önemli rol oynamaktadır (Slade et al., 2011). Bu anlamda, iyilik halinin artırılması için bireye sunulan hizmetlerde duygusal, düşünsel ve davranışsal alanda ortaya çıkan bozulma, genel işlevsellikteki bozulma, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede ve bireyin toplumsallaşmasındaki sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır (Bağ, 2018). Hastalığı kabul etme, anlamlı bir yaşam sürdürme, umut duygusu, tedaviye inanma ve uyum sağlama, toplum tarafından kabul görme ve sosyal desteğin iyilik halini ve iyileşmeyi olumlu yönde etkileyen faktörler olduğu; sorumluluk almama, hastalık özellikleri, damgalamanın ise iyilik hali ve iyileşmeyi engelleyen faktörler olduğu bilinmektedir (Çam & Yalçıner, 2017). Şizofreni hastalarının terapötik bir ortamda umudu güçlendirerek geleceği planlama, günlük yaşamı düzenleme, otonomi güçlendirilmesi ve iyimser (optimist) bakış açısının geliştirilmesi yönünden teşvik edilerek iyilik halleri artırılabilir (Shanley & Jubb-Shanley, 2008). Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının potansiyellerinin ve olumlu değerlerinin farkındalığını oluşturan pozitif bakış açısının iyilik halini olumlu etkilediği ve iyileşmeyi kolaylaştırdığı bulunmuştur (Chiba et al., 2014). Ayrıca, toplumun hastaya inancı yoksa kişinin kendi değerine olan inancı da azalmakta ve giderek yok olmaktadır (Demirören et al., 2015). Bu anlamda hastada damgalanmaya karşı güç geliştirilmesi gerekmektedir.

ŞİZOFRENİ VE SOSYAL İYİ OLUŞLUK

Sosyal iyi olma, bireylerin bilişsel ve duyuşsal süreçlerini içeren davranış bilimleri içinde tanımlanmış bir kavramdır. Keyes'e göre bu kavram bireyin toplum içindeki konumuna, durumuna ve işlevselliğine ilişkin öznel yorumudur (Akın et al., 2013). Sosyal iyi oluşluğu yüksek olan bireyler genel olarak dünya ve yaşadığı toplum ile ilgilenir; çevresindeki gelişme ve değişmeleri takip edip anlayabildiklerini hissederler (Keyes et al., 1998; Akın et al., 2013).

Kavram dört boyutta açıklanmaktadır:

Toplumsal Bütünleşme: Birey, kendini yaşadığı topluma ait olduğunu hisseder.

Toplumsal Kabul: Birey, diğer insanların güvenilir, üretken ve iyi olduklarına inanır.

Toplumsal Katkı: Birey, dünyaya verebileceği kıymetli bir şeyler olduğuna inanır.

Toplumsal Gerçekleştirme: Birey, toplumun var olan kurumları ve insanlar aracılığıyla gelişeceğine ve değişeceğine inanır (Keyes et al., 1998; Akın et al., 2013).

Şizofrenide toplumsal bağlamda sosyal iyi oluşluk hastaların tedavi süreçlerinde iyileşmenin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve DSM-V tanı ölçütlerinde yer almaktadır (APA, 2014).

Şizofrenide pozitif belirtiler önemli oranda antipsikotiklerle kontrol edilebilirken, isteksizlik, enerji yokluğu, toplumdan uzaklaşıp içe kapanma ve uyumsuz davranışlar devam edebilmektedir. Bu belirtiler kişinin üretkenliğini ve yaratıcılığını etkileyerek topluma ve dünyaya bakışını değiştirmekte, toplumsal rollerini yerine getirmesini ya da toplumsal gereksinimlerinin karşılanmasını engellemektedir. Bu bağlamda kişi günlük yaşam aktiviteleri ve sosyal becerileri yerine getirmede; kişilerarası ilişkiler ve sosyal rolleri oluşturmada ciddi sorunlar yaşamaktadır (Emiroğlu et al., 2009). Tüm bunlar şizofreni hastaları için toplumsal hayatta sıkıntıyı da beraberinde getirmektedir (Çakmak et al., 2016). Yapılan bir çalışmada şizofrenide negatif belirtilerle toplumsal işlevsellik arasında doğrudan bir ilişki olduğu, negatif belirtilerin hastanın işlevselliğini olumsuz etkilediği belirlenmiştir (Erol et al., 2009).

Hastaların toplumla yeniden kaynaşması ve işlevselliğini optimal boyuta taşıması, toplumun şizofreniye karşı tutumuyla yakından ilişkilidir. Damgalanma karşısında ağır duygusal travma yaşayan hastaların benlik saygıları azalmakta, kişilerarası ilişkileri zarar görmekte, toplumsal ilişkileri bozulmakta, arkadaş edinme ve sürdürme güçlükleri yaşamakta, sosyal mesafe artmakta böylece toplumsal bütünleşme sağlanamamaktadır (Sibitz et al., 2011). Şizofreni hastaları damgalama nedeniyle hastalıklarını başkalarından gizlemekte ve genellikle tek başlarına, yalnız ve yanlış anlaşılmış olarak; aile yaşamı ve sosyal ilişkilerden izole bir şekilde yaşamlarını sürdürmektedirler (Bostancı, 2005). Başkalarının kendisini değersiz gördüğünü, istenmediğini, dışlandığını düşünen kişi topluma karışmaktan kaçınmakta ve tedavi arayışından da uzaklaşmaktadır. Aynı zamanda kişinin diğer insanlara, dış dünyaya olan güveni azalmakta, değer ve inanç sisteminde bozulmalar yaşanmaktadır. Birey bir süre sonra toplumdaki olumsuz yargıları kabullenebilmekte ve değersizlik, suçluluk, utanma gibi olumsuz duygularla kendisini toplumdan geri çekebilmektedir. Yani kişi kendini de damgalayabilmektedir (içselleştirilmiş damgalama). Sonuç olarak kişi, bu ayrımcılık ve dışlanmışlık duygusuyla birlikte içinde yaşadığı toplumu belirsizlik zemininde güvensiz bir yer olarak değerlendirmekte, gelece-

ğe yönelik umut duygusu zedelenmekte ve kendisinin topluma herhangi bir yararı ve katkısı olmayacağı düşüncesine inanmaktadır (Hızlı-Sayar, 2016). Tüm bu problemler sonucunda şizofreni hastasının sosyal iyi oluşluğu olumsuz etkilenmekte; toplumsal bütünleşme, toplumsal kabul, toplumsal katkı ve toplumsal gerçekleştirme boyutlarında başarısızlık yaşanmaktadır. Yapılan bir araştırmada lise öğrencilerinin şizofreniye karşı olumsuz tutum ve önyargılarının olduğu, hastalarla yakın ilişki kurmaktan kaçındıkları ve mesafe koyma isteğinin var olduğu belirlenmiştir (Oban & Küçük, 2011). Aile hekimleriyle yapılan bir diğer araştırmada ise aile hekimlerinin şizofreni hastalarına karşı sosyal mesafe isteğinin olduğu ve bu hastaların toplumdan izole edilebileceklerini düşündükleri saptanmıştır (Bağ & Ekinci, 2005). Şizofreni hastaları toplumun kendilerini damgaladıklarından daha çok kendilerini damgalamaktadır (içselleştirilmiş damgalama). (Ersoy & Varan, 2007). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının orta dereceden fazla içselleştirilmiş damgalanma yaşadıkları belirlenmiştir (Tel & Ertekin, 2012; Assefa et al., 2012; Özçelik, 2015).

ŞİZOFRENİNİN PSİKOSOSYAL REHABİLİTASYONU

1950'lerde keşfedilen antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisinde kullanılması semptomların hafiflemesi, saldırganlık ve şiddet düzeyinin azalması, hastanede kalış süresinin azalmasına yol açmıştır. Ancak taburculuktan sonra hastaların takibinin yapılmaması döner kapı fenomeninin oluşmasına neden olmuş, bunun sonucu olarak hastaların tekrarlı hastane yatışları gündeme gelmiştir (Videbeck, 2011; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011a). İlaç tedavisinin tek başına bilişsel bozulma ve psikososyal işlevsellik üzerine etkilerinin sınırlı olması ve ikincil negatif belirtiler ortaya çıkarması, başkalarına bağımlı olmadan yaşama, meslek edinip çalışabilme, eğitim-öğretimini sürdürme, kişilerarası ilişkileri yönetme ve yakın ilişkiler kurma gibi beklenen rolleri yerine getirme düzeyine etkisinin yok denecek kadar az olması, hastaların %20'sinde ilaç tedavisine uyum göstermeyen hastalık belirtileri ve rezidüel belirtilerin olması farmakoterapi ile başka tedavi yaklaşımlarının birlikte kullanılması gerektiğini göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011a).

Psikososyal rehabilitasyonun amacı, hastane dışında tedavisi devam eden bireyin tedaviye uyumunun sağlanması ve desteklenmesi, sınırlı yaşantıların yükünün azaltılması, bireysel gereksinimlerin karşılanması, beceri geliştirilmesi, toplumsal alanda başarı sağlanması ve yaşam doyumunun optimal düzeye getirilmesidir. Ayrıca, bireyin desteklenmesini, gerçek yaşam koşullarında yaşama ve zorluklarla başa çıkma stratejilerini,

sağlığın geliştirilmesini, yaşamsal rollerin devamlılığının sağlanmasını ve üretkenliğin devamını ön plana çıkarmaktadır (Yıldız, 2004).

Ülkemizde psikososyal rehabilitasyon kavramı ile ilgili çalışmalar sonucu Sağlık Bakanlığı tarafından "Ulusal Ruh Sağlığı Politikası" (2006) metni yayınlanmıştır. Metinde "Toplum temelli rehabilitasyon çalışmalarının yapılması" önerilmiş ve çalışmalar başlatılmıştır. Bu çalışmalar doğrultusunda "Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı" ile ruh sağlığı hizmetlerinin bireylerin gereksinimleri doğrultusunda uygun ve yeterli bir biçimde verilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda toplum temelli ruh sağlığı hizmet modelini ülke genelinde uygulamak hedeflenmiştir. Bu bağlamda hastaneye yatış sürecinde hastalık belirtilerinin kontrol altına alınmasını takiben taburculuk ile birlikte bireyin ve ailesinin rehabilitasyon sürecine katılımının sağlanması önemlidir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011a).

Psikososyal rehabilitasyon, şizofreniye bağlı oluşan yeti yitimini en aza indirmek ya da önlemek, toplum içinde kendilerinden beklenen rolleri en az destekle yerine getirebilmeleri için bireylere çeşitli beceriler kazandırarak genel işlevsellik ve yaşam kalitelerini artırmak üzerine geliştirilmiş girişimleri kapsamaktadır (Yıldız, 2005a). Bu tedaviler klinik, gündüz hastaneleri, toplum ruh sağlığı merkezleri, ev ve sosyal kulüp/derneklerde yapılabilmektedir. Şizofreni tedavisinde kullanılan psikososyal tedaviler arasında birey/grup psikoeğitimi, aile psikoeğitimi, uyumlandırma tedavileri (sosyal beceri eğitimi, işe uyumlandırma, bilişsel davranışçı tedaviler) bulunmaktadır. Son yıllarda sosyal beceri eğitimi, uyumlandırma tedavileri, hasta ve aile psikoeğitimi çoğunlukla kullanılmaya başlamıştır (Kaplan & Sadock, 2005). Yapılan çalışmalarda psikososyal tedavi uygulanan hastalarda, semptomların daha fazla iyileştiği, relaps ve hastaneye yatış sıklığının azaldığı, sosyal işlevsellik, içgörü, genel iyilik hali ve yaşam kalitesinde artış ve yeti yitiminde azalma olduğu belirlenmiştir (Doğan et al., 2004; Andreasen et al., 2005; Moriana et al., 2006). Ayrıca psikososyal rehabilitasyon hizmetlerinin hasta memnuniyetini arttırdığı, tekrarlayan hastane yatış sayısını azaltarak hasta bakım maliyetlerini azalttığı belirlenmiştir (Macpherson et al., 2009).

ŞİZOFRENİ VE PSİKOEĞİTİM

Psikoeğitim, hasta ve ailelerine uygulanabilen şizofreninin etiyolojisi, belirtileri, tedavisi, seyri ve sonlanımı hakkında yani hastalık ve tedavisi ile ilgili yapılandırılmış, farmakolojik olmayan bir eğitim programıdır ve en sık uygulanan psikososyal tedavilerden biridir (Yıldız, 2005a).

Psikoeğitimin genel amaçları şunlardır:

- Şizofreninin belirtileri, tedavisi, gidişi, sonlanması ve kullanılan ilaçlar hakkında bilgilendirme,
- Semptomların şiddetini azaltma,
- Kişiler arası ilişkileri geliştirme,
- Duygu dışavurumunu azaltma,
- Relapsı önleme, sıklığını azaltma,
- Toplumsal ve sosyal işlevselliği artırma,
- Toplumda bağımsız yaşamayı artırma ve toplumsal yeterliliği sağlama,
- Günlük yaşam aktivitelerni yerine getirmeyi sağlama,
- Yaşam kalitesini artırma (Yıldız, 2005b; Yıldız, 2011a).

Psikoeğitim, birey ya da grup şeklinde uygulanabilmektedir. Psikoeğitim grupları, eğitim içerikli, belirlenen hedeflere ulaşmak için beceri geliştirmeyi amaçlayan gruplardır. Bu gruplar olası sorunları ele almakta, ortaya çıkmasını önlemek için bilgilendirme ağırlıklı yürütülmektedir. Psikoeğitim aile eğitimini içermekle birlikte, beceri eğitimi, psikoterapi, bilişsel davranışçı tedavi ve bilişsel rehabilitasyon yöntemleriyle birlikte de kullanılabilmektedir (Yıldız et al., 2005). Oturumlarda özellikle rol oynama, örnek durum çalışması, problem çözme ve iletişim becerileri gibi stratejiler kullanılmaktadır (Güçray et al., 2009). Psikoeğitim uygulamasının kolay olması, aktif katılımı kolaylaştırması ve maliyetinin düşük olması bu müdahalelerin kullanılmasını artırmaktadır (Şengün et al., 2011).

Sistematik ve yapılandırılmış olan psikoeğitim uygulaması hastaların hastalıkla mücadele etme, günlük yaşam sorunlarını ve krizleri çözme ve toplumsallaşmaları açısından oldukça önemlidir (Bilge et al., 2016). Psikoeğitimin uygulamalarının amacı, bireyin hastalığını fark etmesi ve kabullenmesine yardımcı olmak, kendisi ve çevresi ile ilgili bilinç oluşturmasını sağlamak ve bireyin içinde bulunduğu durumu daha da iyiye taşıması için iç motivasyonu oluşturmak ve hastalığı yönetmede hastayı ve aileyi güçlendirerek benlik saygısını arttırmaktır (Breitborde et al., 2011).

Şizofreniye yönelik yürütülen psikoeğitim müdahalelerinin içeriğinde; hastalığın etiyoloji, belirti ve bulguları, haberci belirtiler, hastalığın seyri, tanı koyma, yaşam tarzı değişimleri, tedavi seçenekleri,

tedavide kullanılan ilaçlar ve yan etkileri, iletişim, stresle baş etme, günlük yaşam problemleri, öz bakımı sağlama ve geliştirme, sosyal destek, problem çözme becerilerini geliştirme, öfke ve kriz yönetimi konuları yer almaktadır (Şengün et al., 2011).

Psikoeğitim uygulanan hastaların hastalık ve tedaviye yönelik bilgi düzeyinin ve buna bağlı hastalıkla baş etme becerilerinin arttığı, hastalık prognozunun iyileştiği, yaşam kalitelerinin düzeldiği, tedavi uyumunun sağlandığı, relaps ve atak sayılarının ise azaldığı belirlenmiştir (Yıldız, 2005a; Herz et al., 2000; Üçok et al., 2006; Bilge et al., 2016; Breitborde et al., 2011). Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarına uygulanan psikoeğitimin hastaların hastalığa ilişkin bilgi düzeyini artırdığı, davranışsal müdahalelerin ilaçların düzenli ve olması gerektiği gibi kullanımını kolaylaştırdığı, haberci belirtilerle ilgili bilgilendirmenin semptomları, atakları ve tekrarlı hastane yatışlarını azalttığı, bilişsel-davranışçı yöntemlerle verilen baş etme becerileri eğitimi ile uzun süreli semptomların neden olduğu yetersizlikte azalma sağlandığını belirtmişlerdir (Lukens & McFarlane, 2004).

ŞİZOFRENİ VE PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ

Geçmişten günümüze kronik psikiyatrik hastalıkların tedavilerinde çeşitli değişimler yaşanmıştır ve bu değişimler psikiyatri hemşireliğinin rol ve sorumluluklarına da yansımıştır. Psikiyatri hemşirelerinin rolleri kişilerarası ve biyomedikal olarak tanımlanmaktadır. Danışmanlık, vaka ve kriz yönetimi, eğitim, terapötik ortam oluşturma kişilerarası rolleri; öz bakıma yardım etme ve izleme, tedaviyi uygulama ve izleme, hastalıktan korunma yöntemleri oluşturma ise gibi biyomedikal rolleri kapsamaktadır (Higgins et al., 2007). Hasta eğitimi, toplumsallaşma ve psikoeğitim uygulamaları psikiyatri hemşireliğinin değişen rolleri çerçevesinde uygulanan hemşirelik girişimlerindendir. Çeşitli meslek örgütleri tarafından yayınlanan mesleki uygulama standartlarında "sağlık eğitimi ve sağlığı koruma" hemşirelik uygulamaları olarak gösterilmektedir (Özbaş, 2009).

Dünyada şizofreniye yönelik psikiyatri hemşireliği uygulamalarında hasta ve aileye verilen bakımın toplum içinde hızlı, etkin ve devamlı nitelikte sürdürülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Psikiyatri hemşireleri ruhsal hastalıkların önlenmesi, tedavi edilmesi ve rehabilitasyonunda aynı zamanda hastaların taburculuk sonrası toplum içinde gelişimi ve rehabilitasyonunda görev almaktadırlar. Bu anlamda ağır hastalık belirtileri gösteren, ileri derecede sosyal izolasyonu ve öz bakım eksikliği olan bir hastanın, hastane ve hastane dışında yaşadığı çevrede ailesi ile

birlikte değerlendirerek ihtiyaçların karşılanmasına yönelik girişimlerin planlanması ve uygulanması psikiyatri hemşireliğinin amaçları arasındadır. Hastane ve hastane dışında verilen koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici hizmetler bireyin öz güvenini, otonomisini, toplumsallaşmasını, başarılı bir birey olma durumunu güçlendirmektedir (Callaghan, 2004).

Psikiyatri hemşiresinin gözlemleri sonucu hastanın kişisel ve ruhsal gereksinimlerini belirleyip karşılayabilmesi, sosyal bakımını göz önüne alması, hastanın psikososyal rehabilitasyonunda oldukça önemlidir (Özcan, 2006). Sağlık profesyoneli olan hemşire, hastanın iç motivasyonunu ve potansiyel gücünü ortaya çıkarıp hastanın kendisine yöneltmesine yardım ederek otonomi sağlamasına, kişilerarası ilişkilerinin, öz güveninin, öz saygısının ve iyilik halinin gelişmesine katkı sağlayabilir (Yıldız et al., 2005). Bu anlamda psikiyatri hemşiresi, hasta ve ailesine bireysel ya da grup şeklinde şizofreni ve tedavisini tanıma/öğrenme, hastalığın getirdiği sorunlarla baş etme, iletişim becerilerinin geliştirilmesi, problem çözme becerilerinin kazandırılması ve öfke yönetimi gibi konularda psikoeğitim uygulayabilir (Şengün, 2007). Hasta yakınlarının hastalıkla ilgili bilgi eksikliğini gidermek, yanlış bilinenleri düzeltmek, hastalarına karşı doğru tutum ve davranış göstermelerini sağlamak bakım sanatının beklenen yönüdür (Dülgerler, 2014). Çağdaş hemşirelik yaklaşımı gereği hemşire, hasta ve ailesi ile tedavi iş birliğini kurarak hasta ve ailesinin hastalıkla yaşamayı öğrenmesini hedeflemektedir (Kaya, 2009).

Yapılan çalışmalar, şizofrenide psikoeğitim uygulamalarının hasta ve ailesinin yaşam kalitelerinin ve sorun çözme becerilerinin arttırılmasında, aile işlevselliğinin optimum düzeye çıkarılmasında ve relaps oranının azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir (Dülgerler, 2004; Yıldırım, 2007). Günümüzde şizofreni tanılı hasta ve ailesine yönelik yapılan psikososyal rehabilitasyon hizmetlerinin yeterli olmadığı görülmektedir. Ancak, bazı toplumlarda şizofreniye yönelik verimliliği yüksek olan yaklaşımlar da geliştirilme aşamasındadır (Nelson et al., 2010).

Şizofreni tedavisinde hastalık belirtilerinin ortadan kaldırılması ya da önlenmesiyle birlikte aynı zamanda hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi, yaşadığı toplumda etkin bir şekilde üretkenliğini sağlayarak yaşaması hedeflenmektedir. Tüm bu tedavi hedeflerine ulaşmak için hastane ve hastane dışında sürdürülecek rehabilitasyon hizmetleri önemlidir. 19 Nisan 2011 tarihli Hemşirelik Yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik ile psikoeğitim uygulaması TRSM hemşi-

resinin görev, yetki ve sorumluluklarından biri olarak kabul edilmiştir. Hemşireler, hastaya yönelik uyguladıkları psikoeğitim programları ile olumlu bir tedavi iş birliği sağlayarak hastanın hastalıkla yaşamayı öğrenmesinde, topluma uyum sağlamasında, damgalamayı azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada önemli bir rol üstlenirler (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011b).

KAYNAKÇA

1. Akın, A. ve Fidan, M. (2012, Nisan). *The Validity and Reability of the Turkish Version of the Flourishing Scale.* 3rd International Conference on New Trends in Education and their Implications (ICONTE-2012), Antalya.
2. Akın, A., Demirci, İ., Çitemel, N., Sarıçam, H ve Ocakçı, H. (2013). *Sosyal İyi Olma Ölçeği Türkiye Formu'nun geçerlik ve güvenirliği*. 5. Ulusal Lisansüstü Eğitim Sempozyumu, Mayıs, Sakarya.
3. Alptekin, K., Üçok, A., Ayer, A., Ünal, A., Erol, A., Ensari, H., Atmaca, M. ve Özgüven, H. D. (2014). Psikiyatri kliniğine yatırılan şizofreni ve psikotik bozukluğu olan hastaların tedavi rehberi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,* 24 (3), 276-288.
4. Amerikan Psikiyatri Birliği (2014). *Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı*, Beşinci Baskı (DSM-5). Köroğlu E (çev.), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 65-82.
5. Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R. and Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*, 162, 441-449.
6. Assefa, D., Shibre, T., Asher, L. and Assefa, A. F. (2012). Internalized stigmaamong patients with schizophrenia in ethiopia: A cross-sectional facilitybased study. *BMC Psychiatry,* 12, 239.
7. Bağ, B. (2018). Toplum ruh sağlığı hemşireliğinde uygulamaya yönelik bir model örneği: "Recovery". *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 10(4), 471-483.
8. Bağ, B. ve Ekinci, M. (2005). Sağlık personelinin ruhsal sorunları olan bireylere yönelik tutumların araştırılması. *Sosyal Bilimler Dergisi*, 107-127.
9. Barkhof, E., Meijer, C. J., Sonneville, L. M. J., Linszen, D. H. and Haan, L. (2012). Interventions to ımprove adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia-a review of the past decade. *Europan Psychiatry*, 27, 9-18.
10. Barlas, G.Ü. (2015). Psikozlarda ve şizofrenide bakım sanatı. *Türkiye KlinikleriPsikiyatri Hemşireliği Dergisi,* 1(1), 67-72.
11. Beck, E. M., Cavelti, M., Kvrgic, S., Kleim, B., Vauth, R. (2011). Are we addressing the 'right stuff' to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of ınsight and attitudes towards medication. *Schizophrenia Research*, 132, 42-49.
12. Bilge, A., Ekitli, B. E., Embel, N., Kaya, F. G., Hira-Turan, S. K. ve Oğullu, M. K. (2016). Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ndeki şizofreni hastalarına

uygulanan öncü belirtileri tanıma ve baş etme eğitiminin içgörü düzeyi ve yaşam kalitesine etkisi. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*, 7, 52-68.

13. Binbay, T., Alptekin, K., Elbi, H., Zağlı, N., Drukker, M., Tanık, F.A., Özkınay, F., Onay, H. and Van-Os, J. (2012). İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografk özellikler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 23, 1-12.

14. Binbay, T., Ulaş, H. ve Alptekin, K. (2010). Şizofreni epidemiyolojisine Türkiye'den katkı yapmak: Nasıl ve neden. *Klinik Psikiyatri,* 9-15.

15. Boden, R., Brandt, L., Kieler, H., Andersen, M. and Reutfors, J. (2011). Early nonadherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research, 133,* 36-41.

16. Bostancı, N. (2005). Ruhsal bozukluğu olan bireylere yönelik stigma ve bunun azaltılmasına yönelik uygulamalar. *Düşünen Adam*, 32-38.

17. Breitborde, N. J. Kb, Moreno, F. A, Mai-Dixon, N., Peterson, R., Durst, L., Bernstein, B.,Byreddy, S. and McFarlane, W. R. (2011). Multifamily group psychoeducation and cognitive remediation for first-episode psychosis: A randomized controlled trial. *BioMed Central Psychiatry*, 11, 9.

18. Bressington, D., Mui, J. and Gray, R. (2013). Factors associated with antipsychotic medication adherence in community-based patients with schizophrenia in hong kong: A cross sectional study. *International Journal Mental Health Nursing*, 22, 35-46.

19. Bustillo, J., Keith, S. J. and Lauriello, J. (2000). *Schizophrenia: Psychosocial treatment*. In: Sadock, B. J., Sadock, V. A., (eds). Comprehensive Textbook of Psychiatry. (7th ed) Vol. I, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1210-1217.

20. Callaghan, P. (2004). Exercise: a neglected intervention in mental health care? *Journal of Psychiatric Mental Health Nursing*,11(4), 476-83.

21. Chan, S. W., Yip, B., Tso, S., Chang, B.S. and Tam, W. (2009). Evaluation of a Psychoeducation Program for Chinese Clients with Schizophrenia and their family care givers. *Patient Education and Counseling,* 75(1), 67-76.

22. Chiba, R., Miyamoto, Y., Kawakami, N. and Harada, N. (2014). Effectiveness of a program to facilitate recovery for people with long-term mental ıllness in japan. *Nursing Health Science*, 16, 277-283.

23. Çakır, F., İlhem, C. ve Yener, F. (2010). Kronik psikotik hastalarda taburculuk sonrası takip ve tedaviye uyum. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi, 23,* 50-59.

24. Çakmak, S., Süt, H., Öztürk, S., Tamam, L. ve Bal, U. (2016). Psikiyatri kliniğinde uğraşı ve psikososyal müdahalelerin hastaların kişiler arası işlevsellik ve bireysel ve sosyal performans düzeylerine etkisi. *Archives of Neuropsychiatry*, 53, 234-240.

25. Çam, O. ve Yalçıner, N. (2017). Ruhsal hastalık ve iyileşme. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 9(1), 55-60

26. Çetin, M. (2010). Şizofreni özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Psychiatry Special Topics*, 3, 38-80.

27. Demirören, M., Şenol, Y., Koşan, A. M. ve Saka, M. C. (2015). Tıp eğitiminde ruhsal bozukluklara karşı damgalama eğitimi gereksiniminin değerlendirilmesi: Nitel ve nicel yaklaşım. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 16, 22-29.

28. Dikeç, G. ve Kutlu, Y. (2014). Bir grup şizofreni hastasında tedaviye uyum ve etkileyen etmenlerin belirlenmesi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 5(3),143-148.

29. Dikeç, G. ve Kutlu, Y. (2015). Ruhsal bozukluklarda tedavi uyumunu artırmak için bir yöntem: Tedaviye uyum programı. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 6(1), 40-46.

30. Dilbaz, N. (2011). Tedavi iş birliği ışığında şizofreni tedavisinde tedavi uyumu. İçinde *Kronik ruhsal hastalıklarda tedavi iş birliği. Uzman görüşleri*. İstanbul: Sigma Publishing, 12-23.

31. Doğan, S., Doğan, O., Tel, H., Coker, F., Polatöz, O. ve Doğan, F. B. (2004). Psychosocial approaches in outpatients with schizophrenia. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, (27), 279-282.

32. Dülgerler, Ş. (2004). *Şizofrenik bozukluğu olan bireylerin ailelerine verilen psikoeğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi*. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 25-34.

33. Dülgerler, Ş. (2014). *Şizofrenik bozukluklar*. Çam, O., Engin, E. (editörler). *Ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği bakım sanatı.* (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 358-406.

34. Dülgerler, Ş. ve Çam, O. (2006). *Şizofreni ile ilgili sorularınız ve yanıtlar "aileler için el kitabı"*. İzmir: Güven Kitabevi, 25-30.

35. Emiroğlu, B., Karadayı, G., Aydemir, Ö. ve Üçok, A. (2009). Şizofreni hastalarında işlevsel iyileşme ölçeği: Güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 46, 15-24.

36. Eren, İ., Şimşek, D. ve Çalışkan, A.M. (2007). Şizofreni hastalarında yetiyitimi ve belirti şiddetinin yaşam kalitesine etkisi. *Düşünen Adam*, 20(2), 68- 78.

37. Erol, A., Ünal, E. K., Aydın, E. T. ve Mete, L. (2009). Şizofrenide sosyal işlevselliği yordayan etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20(4), 313-321.

38. Ersoy, M. A. ve Varan, A. (2007). Ruhsal hastalıklarda ıçselleştirilmiş damgalanma ölçeği, türkçe formu'nun güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 163-171.

39. Güdük, M. (2010). *Şizofreni hastalarında zihin kuramı becerilerinin başa çıkma tutumları ve sosyal işlevsellik ile ilişkisi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mahzar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 23-46.

40. Güneş, D. (2010). *Şizofreni hastalarının yaşam kalitesinin ve sosyal işlevselliğinin objektif ve sübjektif değerlendirmesi*. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 18-25.

41. Hegedus, A. and Kozel, B. (2014). Does adherence therapy ımprove medication, adherence among patients with schizophrenia? A systematic review. *International Journal of Mental Health Nursing*, 23, 490-497.

42. Herz, M. I., and Lamberti, S. (2000). A Program for relaps prevention in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 277-283.

43. Higgins, L., Ghatak-Dey, P. and Davey, G. (2007). Mental health nurses' experiences of schizophrenia rehabilitatioan in china and ındia: A preliminary study. *International Journal of Mental Health Nursing*, 16, 22-27.

44. Işık, E. (2006). *Güncel şizofreni*. (1. Baskı). Ankara: Format Matbaacılık, 17-53.

45. Işık, E. ve Işık, U. (2008). *Şizofreni*. Işık E, Işık U, Taner E (Ed). Güncel klinik psikiyatri içinde. Ankara: Golden Print Matbaası, 83-114.

46. İnternet: Özpoyraz, N. (2008). Şizofrenik bozukluk. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anbailim Dalı Ders Notları. Web: www.okulweb.meb.gov.tr. Son Erişim Tarihi: 14.02.2019.

47. İnternet: T.C. Sağılık Bakanlığı. (2011a). Ulusal ruh sağlığı eylem planı. Ankara. Web: https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/9a9dd52e9b6d42d3b0b3f821b8b2c0c5.pdf. Accessed March 11,2019. Son Erişim Tarihi: 12.05.2019.

48. İnternet: T.C. Sağlık Bakanlığı (2011b). Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri Hakkında Yönerge, 1-8. Web: https://www.saglik.gov.tr/TR,11269/toplum-ruh-sagligi-merkezleri-hakkinda-yonerge.html. Son Erişim Tarihi: 20.09.2019.

49. İnternet: World Health Organization (WHO). (2017). Schizophrenia. Web: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/, Son Erişim Tarihi: 21.02.2019.

50. Kanlı, A. H. (2018). *Pozitif ve negatif belirtilerle seyreden şizofreni hastalarında tedavi uyumu ve yaşam kalitesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, 17-37.

51. Kao, C.C. and Huang, H.M. (2014). A comparison of the quality of llife of patients with schizophrenia in day care and homecare settings. *Journal of Nursing Research,* 22(2), 126-135.

52. Kaplan, H.I. and Sadock, B.J. (2005). *Klinik psikiyatri*. Synopsis of psychiatry. Aydın, H. (Editör). 2. Baskı. İstanbul: Güneş kitabevi, 134-154.

53. Kaplan, H.I. and Sadock, B.J. (2009). *Klinik psikiyatri el kitabı*. (4. Baskı). Ankara: Öncü Basımevi, 141-148.

54. Karow, A., Wittmann, L., Schöttle, D., Schäfer, I., Lambert, M. (2014). The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia. *Dialogues Clinic Neuroscience*, 16, 185-195.

55. Katschnig, H. (2000). Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102 (407), 33-37.

56. Kaya, H. (2009). Sağlık hizmetlerinde hasta eğitimi ve hemşirenin sorumlulukları. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Science*, 1, 19-23.

57. Kern, R.S., Glynn, S.M., Horan, W.P. and Marder, S.R. (2009). Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin,* 35, 347-336.

58. Keyes, C. L. M. (1998). Social well-being. *Social Psychology Quarterly*, 61(2), 121-140.

59. Klingberg, S., Schneider, S., Wittorf, A., Buchkremer, G. and Wiedemann, G. (2008). Collaboration in outpatient antipsychotic drug treatment: Analysis of potentially ınfluencing factors. *Psychiatry Research*, 161(2), 225-234.

60. Kocal, Y., Karakuş, G. ve Sert, D. (2017). Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(2), 251-267.

61. Köroğlu, E. (2015). *Klinik psikiyatri*. Ankara: HYB Basım Yayın, 102-110.

62. Köroğlu, E. ve Güleç, C. (2007). *Psikiyatri temel kitabı*. 2. Basım. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 184-205.

63. Kurtz, M. M. and Richardson, C. L. (2012). Social cognitive training for schizophrenia: A metaanalytic ınvestigation of controlled research. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 92-104.

64. Kültür, S., Mete, L. ve Erol, A. (2007). *Psikiyatri temel kitabı* (2. Baskı). Köroğlu E, Güleç C. (eds.). Hekimler Yayın Birliği, 184-204.

65. Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O. and Kreyenbuhl, J. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. American psychiatric association; steering committee on practice guidelines. *American Journal of Psychiatry,* 161(2), 1-56.

66. Lukens, E. P. and McFarlane, W.R. (2004). Psychoeducation as evidence-based practice:Considerations for practice, research, and policy. *Brief Treatmentand Crisis Intervention*, 4 (3), 205-225.

67. Macpherson, R., Edwards, T., Chilvers, R., David, C. and Elliott, H. J. (2009). Twenty-four hour care for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.

68. Mahone, I. H., Maphis, C. F. and Snow, D. E. (2016). Effective strategies for nurses empowering clients with schizophrenia: Medication use as a tool in recovery. *Issues in Mental Health Nursing*, 37, 372-379.

69. Matsui, M., Sumiyoshi, T., Arai, H., Higuchi, Y. and Kurachi, M. (2008). Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Progress in Neuro Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 280-287.

70. Moriana, J. A., Alarcón, E. and Herruzo, J. (2006). In-home psychosocial skills training for patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 57(2), 260-272.

71. Nelson, E. L., Zaylor, C. and Cook, D. A. (2010). Comparison of psychiatrist evaluation and patient symtom report in a jail telepsychiatry clinic. *Telemedicine Journal and E-Health*, 2, 54-59.

72. Norton, N., Williams, H. J. and Owen, M. J. (2006). An update on the genetics of schizophrenia. *Current Opinion Psychiatry*, 19, 158-164.

73. Oban, G. ve Küçük, L. (2011). Ergenlerde ruhsal hastalıklara yönelik damgalamayı etkileyen etmenler. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 31-39.

74. Onken, S. J., Craig, C. M., Ridgway, P., Ralph, R. O. and Cook, J. A. (2007). An analysis of the definitions and elements of recovery: A review of the literature. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 31, 9-22.

75. Öksüz, E. (2010). *Şizofreninin erken döneminde hasta ailelerine uygulanan grup eğitiminin etkinliğinin değerlendirilmesi.* Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 25-32.

76. Özbaş, D. (2009). *Hemşirelik öğrencilerinin psikiyatri hemşiresinin rollerini algılayışı*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 21-25.

77. Özcan, A. (2006). *Hemşire-hasta ilişkisi ve iletişim*. 2. Basım. Ankara: Sistem Ofset Bas. Yay. San. Tic. Ltd. Şti., 4-13.

78. Özçelik, E. K. (2015). *Şizofreni hastalarında aile ortamı içselleştirilmiş damgalama ve yaşam kalitesi*. Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzincan, 22-28.

79. Özkan, B. (2011). *Şizofreni hastası ve bakım vericisine verilen psikoeğitim ve telepsikiyatrik izlemin hasta işlevselliği ve ilaç uyumu ile aile yükü, depresyon ve duygu dışavurumuna etkisi*. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 15-38.

80. Öztürk, O. ve Uluşahin, A. (2011). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. (11. Baskı). Ankara: Tuna Matbaacılık Yayın San. ve Tic. A.Ş., Nobel Tıp Kitapevleri, 28-35.

81. Öztürk, O. ve Uluşahin, A. (2016). *Ruh sağlığı ve bozuklukları.* (14. Baskı). Ankara: Tuna Matbaacılık Yayın San. ve Tic. A.Ş., Nobel Tıp Kitapevleri, 152-180.

82. Özütek, Z. (2005). *Şizofrenide aile ve hasta arasındaki etkileşimin hastalık belirtileri ve yaşam kalitesi üzerine etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul, 26-38.

83. Roberts, D. L. and Velligan, D. I. (2011). Medication adherence in schizopherenia. *Drug Discover Today: Therapeutic Strategies*, 8(1-2), 11-15.

84. Sadock, B. J. and Sadock, V. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 252-285.

85. Sadock, B. J. and Sadock, V. A. (2003). *Synopsis of psychiatry, behavioral sciences/clinical psychiatry* (9th edition). New York: Lippincott Williams &Wilkins, 365-375.

86. Sadock, B. J. and Sadock, V. A. (2007a). *Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry* (10th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 201-259.

87. Sadock, B. J., Sadock, V. A. (2007b). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sekizinci Baskı, cilt 2, (Çeviri ed.: H Aydın, A Bozkurt) Güneş Kitabevi, Ankara, 1158-1160.

88. Sevinçok, L. (2000). Şizofrenide psikososyal tedaviler, *Şizofreni Dizisi*, 1, 72-80.

89. Shanley, E. and Jubb-Shanley, M. (2007). The recovery alliance theory of mental health nursing. *Journal of Psychiatric Mental Health Nursing*, 14, 734-743.

90. Sibitz, I., Unger, A., Woppmann, A., Zidek, T. and Amering M. (2011). Stigma resistance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin,* 37(2), 316-323.

91. Slade, M., Bird, V., Le Boutillier, C., Williams, J., McCrone, P. and Leamy, M. (2011). Refocus trial: Protocol for a cluster randomised controlled trial of a pro-recovery ıntervention within community based mental health teams. *BMC Psychiatry*, 11, 185.

92. Songur, E. (2015). *Çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni* (Seminer). Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat.

93. Soygür, H., Alptekin, K., Atbaşoğlu, C. E. ve Herken, H. (2007). *Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği, 205-215.

94. Sönmez, S. (2009). *Şizofreni hastalarında psikoeğitim grup çalışmasının pozitif ve negatif belirtiler, sosyal işlevsellik, yeti yitimi, içgörü ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırılmas*ı. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mahzar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 8-18.

95. Strauss, G. P., Sandt, A. R., Catalano, L. T. and Allen, D. N. (2012). Negative symptoms and depression predict lower psychological well-being in ındividuals with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry,* (53), 1137-1144.

96. Şengün, F. (2007). *Şizofreni hastasına bakım verenlerin ruhsal sağlık durumlarını etkileyen etmenlerin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 32-35.

97. Şengün, F., Altıok, H. Ö. ve Üstün, B. (2011). Kanıta dayalı bir uygulama: Psikoeğitim. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 27(3), 66-74.

98. Tanrıverdi, D. (2008). *Şizofreni hastalarının bakım vericilerine verilen psikoeğitimin bakım yüklerine etkisi.* Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 14-26.

99. Tel, H. ve Ertekin, P. Ş. (2012). Ayaktan izlenen psikiyatri hastalarında içselleştirilmiş damgalama ve benlik saygısı. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi,* 3(2), 61-66.

100. Tel, H., Doğan, S., Özkan, B. ve Çoban, S. (2010). Hasta yakınlarına göre kronik psikiyatrik bozukluğu olan hastaların tedaviye uyumu. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 1, 7-12.

101. Tormoehlen, K. and Lessick, M. (2010). Schizophrenia in women. *Nursing for Women's Health*, 14(6), 484-495.

102. Townsend, M. C. (2016). *Ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliğinin temelleri kanıta dayalı uygulama bakım kavramları* (6. Baskı). CT. Özcan, N. Gürhan (Çev.Ed.). Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi, 258-327.

103. Townsend, M.C. (2004). Schizophrenia and other psychotic disorder. *Essentials of Psychiatric Mental Health Nursing,* 3, 276-291.

104. Turgut, H. ve Yenilmez, Ç. (2013). Akut dönemdeki şizofreni hastaları ve psikotik özellikli manik atak hastalarında sosyodemografik ve klinik özelliklerin sanrı türleriyle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 14, 291-301.

105. Uzun, Ö. ve Battal, S. (2005). *Şizofreni*. İçinde Sadock, B.J., Sadock, V.A. Kaplan, H.I. and Sadock, B.J. *Klinik psikiyatri.* (2nd ed.). Çev. H. Aydın, A. Bozkurt (Eds.). Ankara: Güneş Kitabevi, 134-153.

106. Üçok A, Atlı H, Çetinkaya Z, Kandemir PE. (2002). Şizofreni hastalarında bütüncül yaklaşımlı grup tedavisinin yaşam kalitesine etkisi: bir yıllık uygulama sonuçları. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 39, 113-118.

107. Üçok, A. (2008). Şizofreninin erken döneminde klinik özellikler ve tedavi ilkeleri. *Klinik Psikiyatri*, 11(1), 3-8.

108. Üçok, A., Polat, A., Çakır, S. (2006). One year outcome in first episode schizophrenia predictors of relapse. *European Archives of Psychiatry Clinic Neuroscience*, 256, 37-43.

109. Valenstein, M., Ganoczy, D., McCarthy, J. F., Myra, K. H., Lee, T. A. and Blow, F. C. (2006). Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: A retrospective review. *Journal of Clinic Psychiatry*, 67, 1542-1550.

110. Varcoralis, E.M. (2009). *The schizophrenias*. İçinde, E.M., Varcoralis, M.J. Halter (Eds). Essentials of pschiatric mental health nursing. St. Louis: Elsevier Inc., 270-301.

111. Videbeck, S. L. (2011). *Psychiatric-mental health nursing*. (5th ed). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 301-305.

112. Yıldırım, A. (2007). *Psikoeğitimsel yaklaşımın ve izleme çalışmasının şizofreni tanılı hasta ailelerinin aile işlevleri ve hastaların sosyal destek düzeylerine etkisi*. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 35-42.

113. Yıldız, M. (2004). *Psikiyatrik rehabilitasyon, bireyden topluma ruh sağlığı*. Sayıl, I. (Editör). İstanbul: Erler Matbaacılık, 151-163.

114. Yıldız, M. (2005a). *Şizofreni.* (2. Baskı). İstanbul: Sena Ofset Ltd. Ştd., 42-55.

115. Yıldız, M. (2005b). Şizofrenide ruhsal toplumsal tedaviler. *Türkiye Klinikleri*, 1(12), 67-73.

116. Yıldız, M. (2005c). *Şizofrenili hastaların ayaktan tedavisinde ruhsal ve toplumsal girişimler neden gereklidir ve nasıl uygulanabilir? Neden nasıl şizofreni?* (1. Baskı).Candansayar, S. (Editör). Ankara: Peday Yayınları, 237-268.

117. Yıldız, M. (2011a). *Ruhsal toplumsal beceri eğitimi.* (1. Baskı). Ankara Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği Yayınları, 3-18.

118. Yıldız, M. (2011b). *Şizofreni hastaları için ruhsal beceri eğitimi*. (1. Baskı). Ankara: Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği Yayınları, 6-12.

119. Yıldız, M., Yüksel, A. G. ve Erol, A. (2005). Şizofrenide ruhsal ve toplumsal beceri eğitimi uygulaması grup eğitimi deneyimleri. *Türkiye'de Psikiyatri*, 7, 1-9.

120. Yüksel, N. (2006). *Ruhsal hastalıklar*. (3. Baskı). Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, 196-205.

Bölüm 12

ADROPİN VE ENDOKAN İLE İLGİLİ KLİNİK DEĞERLENDİRMELERE GÜNCEL BAKIŞLAR

Levent SARIYILDIZ[1]

1 Levent SARIYILDIZ, Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biyolojik belirteçler (biyobelirteçler), insan dokuları, hücreleri veya sıvılar gibi biyolojik ortamda ölçülebilen hücresel, biyokimyasal veya moleküler değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Daha yakın zamanlarda tanım, objektif olarak ölçülebilen ve normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak değerlendirilebilen biyolojik özellikleri içerecek şekilde genişletilmiştir (Naylor, 2003). Proteinler, metabolitler, kimyasal bileşikler, ara ürünler, eksozomlar ve enzimler gibi biyobelirteçler şu anda tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni proteinlerin tanımlanması, patojenik veya biyolojik süreçlerde yapılan uygulamalarda önemli faydalar sağlayabilir. Bu nedenle, yeni proteinler üzerine yapılan araştırmalarla erken teşhise, prognoza ve farklı hastalıklarda birçok tedavi yönetimine katkılar sağlayacaktır (Akdağ, 2020). Klinik laboratuvar test sonuçları tanı, izleme ve taramada çok önemli bir parametredir. Teşhiste alınan kararların %70-80'i laboratuvar sonuçlarına dayanmakta ve giderek daha fazla laboratuvar analizi talep edilmektedir (Fenta, 2020).

Adropin, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev yapan yeni bir metabolik hormondur. İlk olarak 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından karaciğer ve beyin dokularında izole edilmiştir. Adropin, kromozomda yer alan enerji homeostazı ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan 4,9 kDa peptididir ve besin miktarları ile düzenlenir. Kumar ve arkadaşları tarafından farelerle yapılan bir deneyde elde edilen kanıtlar Adropinin beslenme düzenlemesindeki etkilerini ortaya koymuştur (Aydın, 2014: Shahjouei, 2016). Yapılan çalışmada, yüksek yağlı diyet (HFD) ile beslenen zayıf farelerinin, kontrol grubuna kıyasla adropin düzeylerinde hızlı bir artış meydana gelmektedir. Bu durumun aksine, aç olan farelerin adropin sentezlenmesi ise kontrol grubuna göre azaldığı görülmektedir (Gülmez, 2018). Dolaşımdaki yüksek miktarlarda adropin, metabolik strese yanıt olarak ortaya çıkan insülin direncini ve glikoz intoleransını azaltmaktadır (Aydın, 2014). Bu yeni proteinin ayrıca endotelyal hücrelerde koruyucu bir rolü vardır ve bu hücreler için yeni bir düzenleyici olarak bilinmektedir. Adropinin kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu ve düşük serum adropin düzeylerinin bağımsız bir risk faktörü olabileceği sonucu çalışmalarla ortaya konmuştur (Oğurel, 2016).

Obez insüline dirençli farelerin araştırılması sırasında, besin alım sinyallerini metabolik homeostaz ile bağlayan yeni bir faktör olarak tanımlanan (Niepolski, 2016) adropin, karaciğerde ve beyinde izole edilen enerji homeostazı ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanır. Enho geni, kromozom 9p13.3 ile eşleşir ve 25 eksondan oluşur. Adropin 76 amino-

asit içerir ve 4,5 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Signal P 3.0 kullanan biyoinformatik analizi ve deneylerin her ikisi de, adropinin salgılanma olasılığının (% 87 olasılıkla) olduğunu göstermektedir. Ancak farelerin beyninde adropin, zara bağlı bir proteindir. 1-9 amino asitlerin N-terminali sitoplazmada lokalize olup amino asitler 9-30 bölgesinin transmembran alanı olduğunu ve çok zayıf bir şekilde tanımlanmış proteaz bölünme bölgesi ile hidrofobik kalıntılar (yedi lösin, üç izolösin ve 21 amino asitlik üç valin kalıntısı dahil) bakımından zengin olduğu görülmektedir. 30-76 amino asitlerin C Terminusu, plazma membranı yüzeyinin dışında lokalizedir. Dolaşımdaki adropin ile ilgili bu tartışmalı bulgular, biyokimyasal özelliklerinin daha fazla araştırılmasını gerektiğini (% 98-% 99) göstermektedir (Li, 2016). İnsan, fare ve sıçan adropin aminoasit sıralaması %100 aynıdır. Adropinin yarı ömrü ise henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte, bu peptidin yarı ömrünün birkaç dakika kadar kısa olduğu varsayılmaktadır. Adropin, enerji homeostazı, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığının sürdürülmesi için de ayrıca önemlidir (Niepolski, 2016).

Adropin, vücut sistemi üzerinde çeşitli etkileri vardır. Metabolik homeostazda, örneğin, bir düşüş glikoz homeostazını, yağlı karaciğeri ve obeziteden kaynaklanan dislipidemiyi iyileştirmektedir (Li, 2016). Daha düşük adropin seviyeleri, insanlarda ve farelerde insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Dolaşımdaki yüksek miktarlardaki adropin seviyeleri, metabolik strese yanıt olarak ortaya çıkan insülin direncini azaltır (Niepolski, 2016). Adropin hormonu, obezite ve metabolik düzenleme ile bağlantılı olan insülin direncinin gelişmesini önlemeye yardımcı olumaktadır. Çalışmalar, adropin eksikliği durumlarında glikoz homeostazının bozulduğunu ve vücut yağ miktarının arttığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, adropin eksikliğinin MetS gelişimi ve hipertansiyon için olası bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalara da ortaya konmuştur. Adropin düzeylerinde bir azalma, insülin direnci ve dislipideminin gelişmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, adropin Tip 2 DM' de (diabetes mellitus) endotel disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olabilir (Korkmaz, 2019).

Adropin yalnızca plazma ve serumda değil, diğer vücut sıvılarında da tespit edilebilir. Yapılan çalışmalarda, tek tek dokularda adropini tespit etmek için immüno histokimyasal yöntemlerin olduğu görülmektedir. Adropin düzeyi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda değişir. Azalan adropin konsantrasyonu, obezite, gestasyonel diabetes mellitus, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, akut miyokardiyal enfarktüs ve endotelyal disfonksiyon ile bağlantılı insülin direnci gibi birçok has-

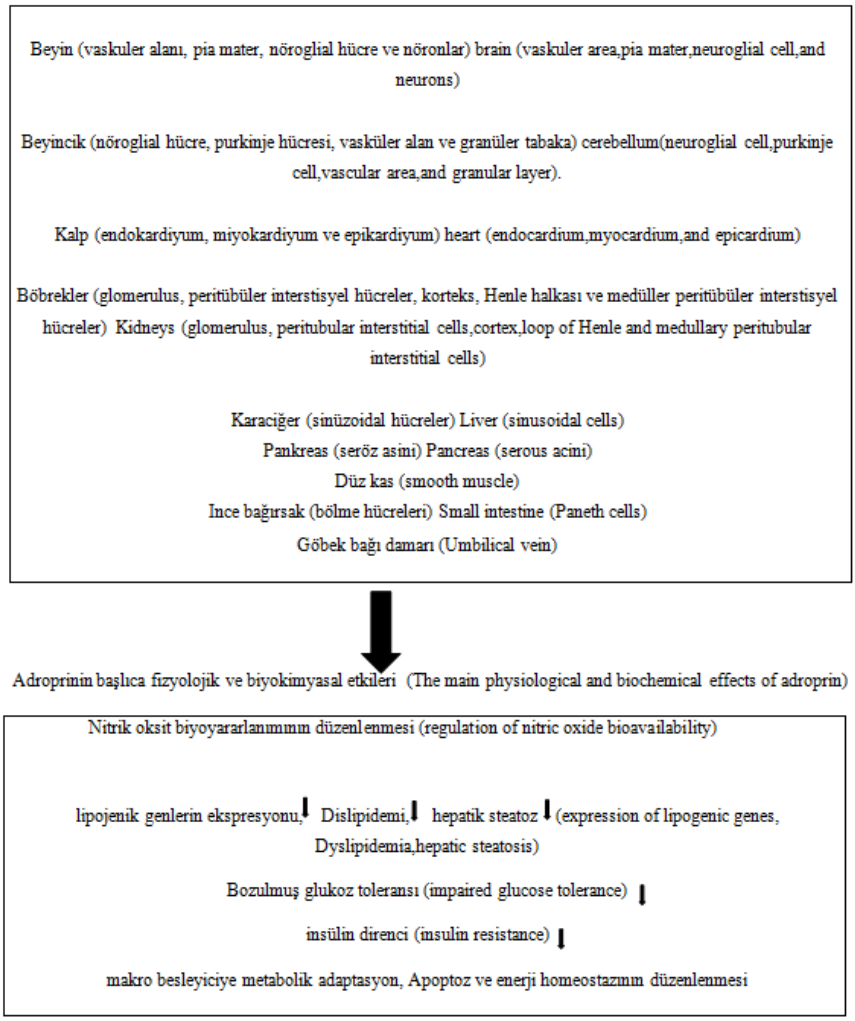
talığa eşlik eder. Düşük adropin konsantrasyonları, insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik sendromun diğer özellikleri için bir risk faktörü olabilir (Marczuk, 2016). Metabolik etkilere ilave olarak, adropinin anjiyogenez, apoptoz ve iltihaplanma ile ilgili birçok metabolik olmayan etki potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Adropinin, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), PI3K-Akt ve ERK1/2 gibi hücre içi yollar ve interlökin 6 (IL-6) gibi yerel ve sistemik aracılar üzerinde bir etkiye sahip olduğu ayrıca RA patogenezinde de etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca adropin, anjiyogenezin proliferasyon, migrasyon ve tüp oluşumu gibi kritik aşamalarını uyarırken, endotel hücrelerinin apoptozunu ve vasküler geçirgenliği azaltır. Adropin tedavisinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği de gösterilmiştir (Yolbaş, 2018).

İnsanlarda, serum adropin düzeylerinin erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermediği, adropin düzeyleri ile yaş arasında da bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde pediatrik yaş gruplarında adropin düzeyleri arasında cinsiyet farkı olmadığı tespit edilmiştir. Normal kilolu bireyler kıyaslandığında, kadınlar erkeklerden daha düşük plazma adropin seviyelerine sahiptir. Ayrıca yeni doğan çocukların adropin düzeyleri kıyaslandığında erkek çocukların adropin düzeylerinin kızlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kordon kanı adropin seviyeleri, gebelik yaşı ve plasenta ağırlığı ile pozitif yönde ilişkilidir, ancak diğer fetal büyüme parametreleri ile ilişkili değildir. Erkeklerde obezitenin plazma üzerindeki etkisi ve düzeylerdeki düşüş de kadınlara göre çok daha az şiddetlidir. Obez çocuklarda serum adropin seviyeleri sağlıklı çocuklara göre daha düşüktür (Li, 2016).

Adropin ile ilgili mevcut literatürde, karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki rolüne oldukça dikkat çekilmektedir. Bu konudaki öncü araştırmalar kumar ve arkadaşlarının hayvan adropin araştırmalarıdır. Bu ekip sadece adropin ve Enho genini keşfetmekle kalmadı, aynı zamanda karaciğerdeki Enho geninin ifadesinin diyete göre değiştiğini de göstermiştir. Diyet ve/veya genetik olarak indüklenmiş obeziteye sahip farelerde adropin gen ekspresyonunda azalmanın olduğu gözlenmiştir. Diyetle indüklenen obeziteye sahip farelere adropinin aşırı ekspresyonu veya sistemik uygulaması, karaciğer steatozunu ve insülin direncini azaltmaktadır (Marczuk, 2016). Bir diğer ifadeyle, Kumar ve ark.'ı serum adropin düzeylerinin diyetteki yağ içeriğindeki artışla orantılı olarak yükseldiğini yani yüksek yağlı ve düşük karbonhidratlı diyetle beslenen farelerde yüksek adropin seviyeleri bulunduğunu bildirirken, diğer bir çalışmada düşük yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetle beslenen farelerde daha düşük seviyelerde görüldüğü tespit edilmiştir (Nie-

polski, 2016). İlk olarak karaciğer ve beyin dokularında sentezlendiği bildirilmiştir. Bu ön bulgular, karaciğerin sinüzoidal hücrelerinde ve vasküler boşlukta, pia mater, neu-roglial hücrelerde ve beyindeki nöronlarda adropin immünoreaktivitesi yapılan bir çalışmada ifade edilmektedir (Aydın, 2014). Araştırmacılar aynı çalışmada adropinin beyincik dokusundaki vasküler boşluk, nöroglial hücreler, purkinje hücreleri ve granüler tabakada immünohistokimyasal reaktivite gösterdiğini belirtmektedirler.

Adropin immünoreaktivitesi, böbrek dokusunda glomerüller, peritübüler interstisyel hücreler ve peritübüler kılcal damarlar; kalp dokusunda endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyum ve pankreas dokusunda seröz asin de gözlenmiştir. Karaciğer dokusunda adropin sentezinin immünohistokimyasal temsili sağlanmıştır. Adropin ayrıca süt ineklerinin süt, peynir altı suyu ve plazmasında da bulundu (Aydın, 2014). Adropin sentezinin ana dokularına ve bunların işlevlerine genel bir bakış şekil.1 de sunulmuştur.



Şekil 1. Adropinin başlıca sentez bölgeleri ve biyolojik etkileri (Aydın, 2014).

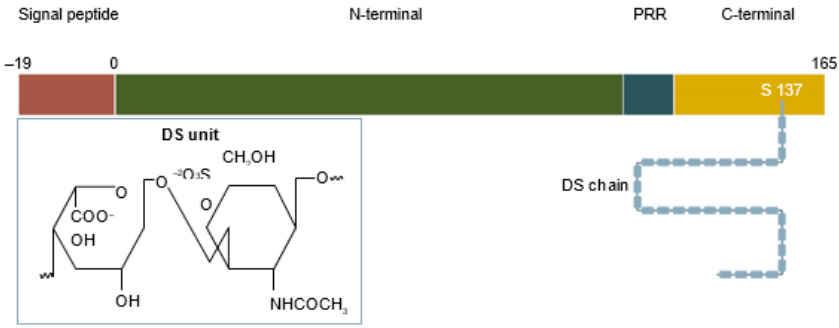
Endokan ilk olarak insan umblikal ven endotelyal hücre kültürlerinde üretilmiş olup böbrek tubüllerinde, vasküler endotelyal hücrelerde, karaciğer ve bronş mukozal bezlerinde üretildiği de kanıtlanmıştır. Endokan seviyesi çok sayıda büyüme faktörü ve birçok sitokin tarafından kontrol edilir. Endotelyal hücre spesifik molekül-1 (ESM-1) veya endokan, insan vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan çözünür bir proteoglikandır (Brevetti, 2006: Sarrazin, 2006). Vasküler bozuklukların, inflamasyonun ve endotel disfonksiyonunun patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir (Sarrazin, 2006). Hücre adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve neovaskülarizasyonla ilgili biyolojik süreç-

lerde geniş bir yelpazede moleküler etkileşimlerde yer almaktadır (Kali, 2014).

Temel işlevi monosit, lökosit ve lenfositlerde bulunan LFA-1 ile ICAM-1 arasındaki etkileşiminde rol oynayarak lökosit transmigrasyonu ve lökositin endotele adezyonu gibi olayları düzenlemesidir. ICAM-1 ile LFA-1 etkileşimi ile sitotoksik lenfositlerin ve Natural Killer hücrelerin tümör hücrelerine bağlanmasında da rol oynamaktadır. Endokanın ayrıca VEGF, HGF/SF ve VEGF-C nin promigratuar aktivitesi ve mitojenik özelliğini desteklediği tespit edilmiştir. Bu yüzden endokanın dermatan sülfat grubuna ait olabileceği öne sürülmüştür. VEGF gibi proanjiogenik ve TNF-α ile IL-1 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin endotelden endokan sentezini arttırdığı tespit edilmiştir. Literatürde endotelyal hücrelerde istirahat halinde iken endokanın seviyelerinin düşük, inflamasyon ve anjiogenez sırasında yüksek olarak bulunduğu belirtilmektedir. Bu yüzden endokanın endotelyal aktivasyonun bir markırı olabileceğini düşünülmektedir. Endokanın vasküler durumu da ifade edebileceği,bu nedenle endotel ilişkili olaylarda, vasküler kaynaklı organ hasarlarında ve enflamatuar süreçlerde rol alabileceği varsıyılmaktadır (Dae, 2017).

Endokan sağlıklı vasküler doku gelişiminde ve hastalıkta önemlidir. Endotelyal spesifik hücre molekülü -1 yada endokan olarak adlandırılır ve insan vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan 50 kDa ağırlığında çözülebilir bir proteaglikandır. Dolaşımda tespit edilebilir ve anjiyogenez ve endotel hücre aktivasyonunun bir göstergesidir (Sarrazin, 2006). İnsanlarda, 5ql1.2.1 konumunda kromozom 5' te lokalize olan tek bir gen olan ESM-1 geni tarafından kodlanır. Başlangıçta ESM-1 olarak adlandırılan endokan, inflamasyon reaksiyonu sırasında önemli sitokine bağımlı işlevler sergilediği ve endotel hücre ağında yapısal olarak ifade edildiği gösterilmiş ve 2001 yılında şimdiki adını almıştır (Béchard, 2001).

Yapısal olarak, 50 kDa çözünür dermatan sülfatın tekli zincirinden oluşan N-terminal sisteinden zengin 110 amino asid ve c-terminal sisteinden fakir kısım olarak iki temel bölüm içeren bir proteoglikandır. Glikozaminoglikan (GAG) zinciri 1 amino asitten oluşan 32 disakkarit kalıntısı (N-asetilglukozamin, çeşitli şekillerde glukozamin) ve bir üronik asit (30/70 oranında glukuronik asit veya iduronik asit) içerir (Delehedde, 2013). Protein kısmı 165 aminosaitten oluşur. N terminal kısmında 110 aminao asitlik sisteinden zengin bir bölge ve C terminal sisteinden fakir bir bölge içermektedir. Bu yapı posttranslasyonel modifikasyon sırasında Serin 137 yoluyla GAG zincirine bağlanmaktadır (Lassalle, 1996: Bishop, 2007 : Sarrazin, 2010).

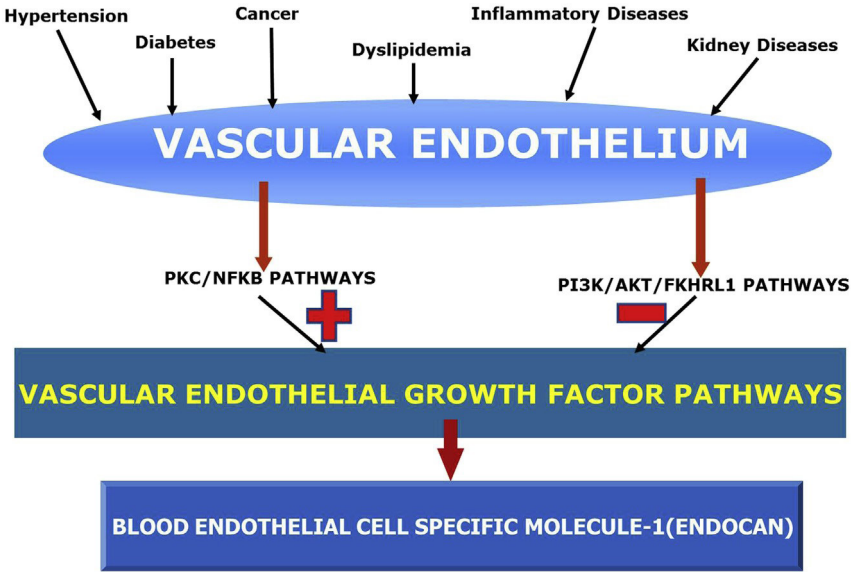


Şekil 2: Endokan'ın yapısı

Ekstrasellüler matriks (ECM) ve hücre zarıyla ilişkili kondroitin/DS içeren proteoglikanların çoğuna benzemez. Endokan sınırlı bir proteoglikan kategorisine aittir, ancak bunlardan herhangi biri ile net bir yapısal bağlantı göstermez. Her şeyden önce, küçük boyutu ve tek DS zinciri, onu birkaç GAG zincirine sahip nispeten büyük moleküller olan çoğu ECM PG'den ayırmaktadır (Delehedde, 2013: Lassalle, 1996).

Proteoglikanların GAG kısımları, moleküler etkileşimlerinden ve dolayısıyla özelliklerinden sorumludur. Buna göre, endokanın sakkarit zinciri, kısmen iduronik asit kalıntılarının sağladığı konformasyonel esneklik nedeniyle ve kısmen de yüksek sülfatlanmış alanlarıyla ilişkili bağlanma özelliklerinden dolayı, molekülün biyolojik fonksiyonları için kritik kabul edilmektedir(Sarrazin, 2010: Casu, 1988).

Serum endokan düzeyini etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), akut koroner sendrom ve hipertansiyon (HT)'da serum endokan düzeylerindeki artıştan bahsedilmektedir (Yilmaz, 2014: Celık, 2015: Wang, 2014: Arman , 2016). Endokan seviyesi çok sayıda büyüme faktörü ve birçok sitokin tarafından kontrol edilir. Örneğin IF-γ in vitro şartlarda endokan üretimini inhibe ederken, TNF-α ve IL-β endokan oluşumunu arttırmaktadır. Bununla birlikte VEGF-A ve VEGF-C gibi pro-anjiogenez moleküllerin varlığında endokan salınımında artış olduğu gösterilmiştir (Brevetti, 2006).



Şekil 3. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endokan ekspresyonunu indükleyen sinyal yolakları PKC/NFKB tarafından pozitif ve PI3K/AKT/FKHRL1 tarafından ise negatif olarak düzenlenir. İki sinyal yolunun dengesi, endokan düzenleyici aktivitelerini etkilemektedir (Balta, 2015).

Endokan aktive edilmiş endotelyal hücrelerden, akciğerden ve tümör endotel hücrelerinden, daha az yoğun şekilde renal vaskülatürden salgılanır (Sarrazin, 2006). Bununla birlikte, ekspresyonu tamamen endotel ile sınırlı değildir. Yeni çalışmalar, aktif sentezini proliferatif birkaç normal doku ve ayrıca neogenez geçiren dokular tarafından da yapıldığını göstermiştir (Janke, 2006: Wellner, 2004: Zhang, 2012). Endokan aşırı ekspresyonu aynı zamanda melanom, glioblastoma, renal ve akciğer karsinomu gibi habis dokularda da açıkça gösterilmiş olup ekspresyon seviyesi, hastalığın ciddiyeti ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir (Delehedde, 2013).

Bir proteoglikan olan endokanın çok işlevliliği, yapısından kaynaklanır ve büyük ölçüde GAG zincirinin ve protein çekirdeğinin çeşitli ligandlarla etkileşimine bağlı olan hücreler arası etkileşimleri içerir. Endokan, lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) lökositler ve lenfositlerde eksprese edilir. İnflamatuar bölgelerde vasküler endotelyumda eksprese edilen hücresel adhezyon moleküllerine (CAMs) 1 ve 2 bağlanması yoluyla nötrofillerin, monositlerin ve lenfositlerin transmigrasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (Long, 2011). LFA-1 ile etkileşimi sayesinde, yukarıda belirtilen bağlanmayı ve dolayısıyla normalde inflamasyon esnasında meydana gelen LFA-1 hücreler arası adhezyon

molekülü-1 (ICAM-1) bağımlı lökosit adezyonunu inhibe etmektedir (Béchard,2001). GAG zincirinin, iduronik asidin temel özelliklerinde moleküle protein bağlama olmasıyla çeşitli biyolojik fonksiyonlara aracılık ettiği gösterilmiştir (Lyon,1998). Bu işlevlerden biri anjiyogenez, tümörogenez ve tümör progresyonunda, hepatosit büyüme ve yayılma faktörüne bağlı endotelyal hücrelerin proliferasyonunun teşvik edilmesi yoluyla rol oynayan bir süreçtir (Lyon, 1998: Bhowmick, 2004). DS parçasının sergilediği bağlanma özellikleri dikkate alındığında, endokanın diğer birkaç proteinle olası etkileşimleri göz ardı edilemez (Maimone, 1990: Merle, 1999).

İnflamasyon ve endotel aktivasyonunda endokanın rolü, integrinlerin fonksiyonel potansiyeli için aktivasyon sinyalleri sağlayan sitokinlerin ve bunların lökositler üzerinde düşük afinite durumundan yüksek afinite durumuna dönüştürülmesinin, in vitro ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Endokan m-RNA ve protein ekspresyonu da VEGF tarafından indüklenirken, büyüme faktörü (TGF) -β1 ve fibroblast büyüme faktörü-2' nin in vitro olarak endotel hücrelerinde ve tümör hücrelerinde salınmasını uyarır (Rennel, 2007: Maurage, 2009). IFNy, çeşitli pro-enflamatuar faktörlerin ve yapışma moleküllerinin ekspresyonu üzerindeki olağan sinerjistik etkilerine rağmen, TNF-α ile birleştirildiğinde endokan ekspresyonu üzerinde daha güçlü bir inhibitör etki sergilemektedir (Bechard, 2000: Sarrazin, 2005).

Hücresel davranışın düzenlenmesinde yer alması ve bir biyomarkır olarak potansiyel önemini olması nedeniyle, endokanın rolü sağlıklı ve hastalıklı patofizyolojik süreçler üzerinde giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Endokan seviyeleri, ağır seyreden septik hastalarda ve ayrıca bağışıklığı baskılanmış komplike bakteriyel enfeksiyonları olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu, sistemik inflamatuar yanıt sendromunun ayırıcı tanısında gelecekteki olası bir rolünün önemine işaret etmektedir (Bechard,2000: Scherpereel, 2006: Paulus, 2011). Bu tür bulgular, beklendiği gibi, sendromun ciddiyet derecesine bağlı olarak bildirilen daha yüksek ICAM-1 ve P-selektin seviyeleri ile tutarlıdır (Sessler, 1995: Endo, 1995).

Endokan esansiyel hipertansiyonla ilişkili olarak da araştırıldı. Çünkü son patogenezi, iltihaplanma ve damar sistemi ve dolaşımdaki lökositler arasındaki etkileşimler ile karakterize edilmiş ve seviyelerinin doğrudan kan basıncı değerleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tadzic, 2013). Hipertansif hastaların aynı zamanda normal bireylere kıyasla serum E-selektin, P-selektin ve ICAM-1 seviyelerinin yüksel olduğundan

bahsedilmektedir. Bu kanıt, endokan'ın LFA-1 için rekabetçi afinitesi yoluyla, örneğin ateroskleroz gibi komplikasyonlara karşı önceden tedbir almayı desteklemektedir ve kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi altta yatan endotelyal disfonksiyonların bulunduğu diğer durumlarda daha fazla araştırma için bir temel sağlamaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde, obezite düşük dereceli bir inflamasyon durumu olmasına ve adipokinlerin ve adhezyon moleküllerinin, yani ICAM-1'in artmış salınımı ile ilişkili olmasına rağmen, obez bireylerde dolaşımdaki endokan seviyeleri düşüktür (Janke, 2006; Fain, 2010). Ayrıca, endokanın artmış vasküler ekspresyonu, endotel hücreleri içindeki immünoreaktivitesiyle gösterilmiştir. Glioblastoma, mesane, böbrek hücresi, kolorektal ve hepatoselüler karsinomu içeren çalışmalarda ve ayrıca malign melanom vakalarında intra-tümöral mikrovasküler yoğunluk ile ilişki belirlendiği bildirilmiştir (Zuo, 2008: Maurage, 2009: Roudnicky, 2013).

Bu nedenle, tümöral agresiflik ve ilerlemesi ile ilişkili endokan seviyeleri ile muhtemelen neoanjiyogenezde rol oynar ve kanser hastalarında antianjiyojenik ajanlarla tedavinin izlenmesinde değerli olabilir. Bu hipotez, ekspresyonunun ve endotelyal uç hücrelere özgüllüğünün doğrulanmasıyla güçlenebilir (Strasser, 2010). Tip hücreler, vasküler büyümeye aracılık eden ve neoanjiyogenezde önemli bir rol oynayan endotel hücrelerinin bir alt popülasyonudur. Endotel hücre ile ilişkili genleri eksprese etme eğiliminde olan tümör hücreleri tarafından endokan ekspresyonunun ve aktif sekresyonunun yakın zamanda tanımlanması, aynı zamanda, daha yüksek ekspresyon derecelerinin artan tümör invazivliği ile ilişkili olduğu olası pro-tümörijenik rolünü göstermektedir (Maurage, 2009: Scherpereel, 2013). Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, molekülün dermatan sülfatın(DS) biyolojik önemi göz önüne alındığında, sadece tamamen glikanatlanmış endokan, polipeptidinin katkısı olmadan olmasa da, tümör oluşumunu teşvik etmektedir (Depontieu, 2008: Scherpereel, 2013).

Endokan solid tümörlerin yanı sıra akut miyeloid ve lenfoid lösemide prognostik bir markır olarak değerlendirmeye yönelik son çalışmaların önerdiği gibi hematolojik malignitelerde de klinik bir etkiye sahip olabilir (Xu, 2014: Hatfield, 2011). Sonuçlara göre, endokanın serum seviyeleri ve sitoplazmik kemik iliği blastlarındaki ekspresyonu, yine kemoterapi sonucu ile ilişkilendirilmektedir (Wegiel, 2009).

Atopik astım ve KOAH'tan akciğer kanserlerine kadar değişen önemli bir akciğer hastalıkları her zaman farklı derecelerde endotelyal hasar ve mikrovasküler inflamasyon ile karakterize edilmektedir. CAM-

1 ve LFA-1'in hava yolu inflamasyonunda ve akciğer tümörlerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Popper, 2002: Tsoutsou, 2004).

Aktive edilmiş pulmoner endotelyal hücrelerde endokan'ın artmış ekspresyonu ve LFA-1 ile etkileşimi dikkate alındığında, bu tür patofizyolojik koşulların ciddiyetini, akciğer hastalıklarında altta yatan endotel disfonksiyonu yansıtabileceğinden endokanın rolü çok önemlidir. Endotelyal endokan ekspresyonunun, neoplastik hücreler tarafından VEGF üretimi tarafından uyarıldığı göz önüne alındığında, bu iki molekül sıkı bir şekilde birbirleriyle bağlantılı olduğu görülmektedir. VEGF ekspresyonunu ve serum seviyelerini değerlendiren çok sayıda çalışmanın aksine, yalnızca iki çalışma, akciğer kanseri ile endokan ilişkisini araştırmıştır (Yuan, 2000: Grigoriu, 2004: Papaioannou, 2006). Scherpereel ve ark. tarafından farklı akciğer kanseri türlerine sahip hastalarla yapılan çalışmada, tümör boyutu ile doğrudan ilişkili olarak ortaya çıkan yüksek endokan konsantrasyonları bu tür vakaların genel prognozunun değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir (Scherpereel, 2013).

Endokan akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromu ile ilişkili olarak da çalışılmıştır. Doğrudan akciğer hücreleri üzerinde etkilerini gösteren klinik durumlar arasında yaygın pulmoner enfeksiyon, aspirasyon ve daha az yaygın olarak, zararlı ventilasyon, pulmoner kontüzyon ve toksik inhalasyon bulunur. Öte yandan, dolaylı akciğer hasarı, sepsis, ciddi ekstratorasik travma, çoklu kan transfüzyonlarının yanı sıra akut sistemik inflamatuar yanıtın diğer birkaç nedeni olabilir (Atabai,2002). Aktive trombositler, alveolar makrofajlar, migratör lökositler ve ayrıca yaralı dokulardan kaynaklanan pro-inflamatuar mediyatörlerin birikmesiyle yoğun bir pulmoner inflamatuar yanıt tetiklenmektedir (Hasleton, 1999: Ware, 2006). Bu tür aracılar arasında tromboksan A2, TNF-β, VEGF ve TNF-α yer alır ve durumu karakterize eden pulmoner endotelyal fonksiyonel ve yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açan bir dizi olay başlatılır.

Özellikle CAM'lerin up-regülasyonu, daha sonra lökosit ve trombosit toplanmasının ve agregasyonunun artması, anahtar öneme sahiptir. Yapışık trombositler ayrıca endotel aktivasyonuna yol açan aracıları salgılayarak prokoagülan özelliklerini desteklerken, lökositler, özellikle nötrofiller, ICAM-1 etkileşimi yoluyla oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen türlerini serbest bırakmaktadır (Maniatis, 2008: Albelda, 1994).

Pulmoner endotel disfonksiyonunu ifade eden markırların rolünü

vurgulayan çalışmalar, yukarıda belirtilen patogenetik mekanizmaları araştırmak amacıyla yapılmış ve akut akciğer hasarı hastalarında göreceli bir farklı düşünceye rağmen daha yüksek VEGF, P selektin, ICAM-1 ve vWF seviyeleri bildirilmiştir (Moss, 1996: Thickett, 2001). Yukarıda belirtilen patofizyolojik süreçlere dayanarak, 21 yoğun bakım ünitesi hastası ve 9 sağlıklı kontrol bireyi üzerinde yapılan 72 saatlik prospektif bir çalışmada; şiddetli sepsisten kaynaklanan Endokan akut akciğer hasarı veya akut solunum sıkıntısı sendromu gelişimi için öngörücü bir biyobelirteç olarak endokan araştırılmıştır (Lassalle, 2012). Şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmasına rağmen, 48. ve 72. saatlerde Endokan akut akciğer hasarı veya akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen hastalarda, kontrol grubuna göre endokan seviyelerinin beklenenden daha düşük olduğu bulunmuştur (Calfee, 2007).

Her iki çalışmanın sonucu, lökosit adezyonunun endokan aracılı inhibisyonunun Endokan akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromu gelişimine karşı koruyucu bir rol sergileyebileceği hipotezini desteklemektedir ve gelecekteki bir terapötik yaklaşımı temsil edebilir. Moleküler düzeyde sonuçlar, pulmoner endotel hücrelerinden endokan salınımının azalması veya nötrofil serin proteazlar tarafından endokan proteolizinin artması ile açıklanabilir (De Freitas Caires, 2013). Tang ve ark tarafından yapılan çalışmada akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen pnömoni hastalarında gelişmeyenlere kıyasla önemli ölçüde yükselmiş plazma endokan seviyeleri gözlemlendi ve bu durum çoklu organ disfonksiyonunun artmış insidansı ile ilişkilendirildi. Bakteriyel endotoksinlerin yanı sıra IL-1β ve TNF-a gibi pro inflamatuar sitokinler tarafından molekül sentezinin indüksiyonu sebep olarak görülmektedir (Tang,2014). Endotel hücre geçirgenliği ile ilgili bu karmaşık mekanizmalar tam olarak araştırılmamıştır. Bununla birlikte protein kinaz C, miyozin hafif zincir kinaz, Rho ve p38 kinaz sinyallemesini içeren sinyal iletim yollarını içeriyor gibi görünmekte ve bu da birkaç hücre iskelet proteininin fosforilasyonuyla sonuçlanmaktadır (Kása, 2015).

Endokan vasküler düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonunu uyararak, aterogenez sırasında neointima oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir (Lee, 2014). Bazı çalışmalar inflamasyonun insülin direncinin gelişiminde bir rol oynadığını ve bunun da diyabetes mellitusa (DM) sebep olabileceğini ortaya koymaktadır (Lee, 2012). Kose ve ark.'ı bir çalışmada diyabetli ve diyabetli olmayan hastalarda serum endokan düzeyini araştırmışlar ve diyabetli grupta anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (Kose,2014). Endokanın kanser, sepsis, obezite ve inflamatu-

var durumlarda aşırı eksprese olduğu ve bunun hastalık prognozu ile ilişkili olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır (Bechard, 2000). 2013 yılında Balta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Behçet hastalarında serum endokan seviyelerinin normal kişilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (Balta, 2014).

Kao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pnömonisi olan hastalarda endokan seviyelerinin, CRP veya lökosit sayısından daha spesifik bir şekilde hastalık şiddeti ve antibiyotik tedavisine cevapla doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (Kao, 2014).

Altıntaş ve ark.'ı tarafından yapılan bir çalışmada elde edilen veriler, endotelyuma bağlı bir patolojiye sahip obstrüktif uyku apnesinin izlenmesinde bir biyomarkır olarak endokan'ın potansiyel bir rolü olduğu göstermektedir (Altintas, 2016). Pulmoner tromboembolizm (PTE) ile başvuran hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, endokan seviyeleri sadece PTE'li hastalar ve kontrol grubu arasında önemli bir fark olduğunu ortaya koymaktadır (Güzel, 2014).

COVID-19 hastalığının birçok farklı klinik görünümü vardır. Küçük damar embolisinden büyük damar trombozuna kadar değişen hastalığın seyri, klinik spektrumda değişiklik gösterebilir, bu da hastalığın gelişiminde vasküler inflamasyonun meydana gelebileceğini düşündürür. Hastalığın seyri sırasında çok yüksek D-dimer seviyelerinin varlığı, vasküler inflamasyonun hastalığın patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu düşündüren başka bir olaydır. SARS-CoV-2 için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörü, endotel hücrelerinde bulunur. COVID-19' da anjiyogenez SARS-CoV-2 tarafından endotel istilası ile bağlantılı olup, bunun ardından şiddetli endotelyal hasar ve buna bağlı olarak hücresel membranların bozulması şeklidedir. Endotel disfonksiyonu, bu hücrelerin antitrombotik fonksiyonunun kaybına ve trombüs oluşumuna yatkınlığa yol açar. Anormal damar duvarı, hiperviskozite, immün aktivasyon, artmış fibrinojen seviyeleri, hipoksi, türbülanslı akış, trombosit aktivasyonuna bağlı hiper pıhtılaşma, kompleman aktivasyonu ve hiperimmün yanıt COVID-19 ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Tüm bu endotelyal faktörler trombozu başlatabilir. Endotel hücreleri, sitokin fırtına sendromunda bile konakçı immün tepkisini artıran virüs istilasına yanıt olarak interlökin-6 salgılar. İmmün kompleks vaskülit, COVID-19 için patolojik bir mekanizma olarak iddia edilmiş olsa da, kanıtlar şu anda sınırlıdır. Şiddetli COVID-19 bir sitokin fırtınasına yol açar ve koagülopati, akut sepsisin bilinen bir sonucudur. Bu altta yatan pıhtılaşma kademeli aktivasyonu, yaygın intravasküler koagülasyona

yatkınlık sağlar.

Endokan, vasküler patolojilerde önemli bir rol oynar. Damar tutulumu veya invazyonu olan hastalıklarda serum endokan seviyeleri yükselir (Medetalibeyoglu, 2020). Yapılan diğer bir çalışmada ise serum endokan seviyeleri ile yoğun bakım ihtiyacı olan ve hayatını kaybeden kişilerden oluşan primer karma son nokta Covid-19 hastalarının grubu arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Medetalibeyoglu, 2020).

Bu bölümde klinik açıdan adropin ve endokanla ilgili güncel yaklaşımlar ele alınmıştır. Hem tanısal hem de prognostik değerini ortaya çıkarmak amacıyla farklı hastalıklarda adropin ve endokanla ilgili yeni çalışmaların yapıldığı görülmektedir.

KAYNAKÇA

Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. Expert Rev Mol Diagn 3: 525–529, (2003)

Akdağ T. An overview of diagnostic values of irisin and cystatin C. Current Biochemical Studies, Akademisyen yayınevi pp: 37-53, (2020)

Fenta DA, Mohammed-Ali M. Factors affecting quality of laboratory result during ordering, handling, and testing of the patient's specimen at hawassa university college of medicine and health science comprehensive specialized hospital. J Multidiscip Healthc 13: 809–821, (2020)

Aydın S. Three new players ın energy regulation: preptin, adropin and irisin. Elsevier (56),94–110. (2014)

Gülmez A, Çeliker H, Biçim S, Aydın S, Kuloğlu T. Gentamisin ile oluşturulan deneysel nefropati modelinde adropinin terapotik etkisi. Turkish journal of nephrology 27 (3): 240-248, (2018)

Korkmaz S, Özgün GS. Serum adropin levels in psoriasis vulgaris and ıts relation with metabolic parameters. Turkish Journal of Medical Sciences (49): 110-115, (2019)

Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. Elsevier (453): 107–113, (2016)

Marczuk N, Cecerska-Heryć E, Jesionowska A, Dołęgowska B. Adropin-physiological and pathophysiological role. Postepy Hig Med Dosw (online) 70: 981-988, (2016)

Niepolski L, Grzegorzewska A. Salusins and adropin: new peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. Elsevier (61): 282–287, (2016)

Oğurel T, Oğurel R, Topuz M, Örnek N, Örnek K. Plasma adropin level in patients with pseudoexfoliation. Int Ophthalmol 36: 737–742, (2016)

Shahjouei S, Ansari S, Pourmotabbed T, Zand R. Potential roles of adropin in central nervous system:review of current literature literature. Front Mol Biosci (3)25: 1-8, (2016)

Yolbaş S, Kara M, Kalaycı M, Yildirim A, Gundogdu B, Aydin S, Koca SS. Enho gene expression and serum adropin level in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Adv Clin Exp Med 27(12): 1637-1641 (2018)

Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. Vasc Med. 11(1): 39-47, (2006)

Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel

endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. Biochim Biophys Acta.1765(1): 25-37, (2006)

Kali A, Shetty KSR. Endocan: a novel circulating proteoglycan, Indian J. Pharmacol 46: 579-583, (2014)

Dae SA. Endokan ve ateroskleroz risk faktörleri arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi 4-5, (2017)

Béchard D, Gentina T, Delehedde M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. J Biol Chem. 276(51): 48341–48349, (2001)

Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. Int J Cell Biol. 705027, (2013):

Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. J Biol Chem. 271(34): 20458-464, (1996)

Bishop JR, Schuksz M, Esko JD. Heparan sulphate proteoglycans finetune mammalian physiology. Nature 446(7139): 1030–1037, (2007)

Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, et al. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from endocan, a soluble endothelial proteoglycan. Glycobiology 20(11): 1380–1388, (2010)

Casu B, Petitou M, Provasoli M, Sinay P. Conformational flexibility: a new concept for explaining binding and biological properties of iduronic acid-containing glycosaminoglycans. Trends Biochem Sci. 13(6): 221–225, (1988)

Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, Kurt YG, Unal HU, Eyileten T, Gok M, Cetinkaya H, Oguz Y, Sari S, Vural A, Mititiuc I, Covic A, Kanbay M.Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease.Kidney Int. Dec;86(6): 1213-20, (2014)

Celık T, Balta S, Karaman M, Ahmet Ay S, Demırkol S, Ozturk C, Dınc M, Unal HU, Yılmaz MI, Kılıc S, Kurt G, Tas A, Iyısoy A, Quartı-Trevano F, Fıcı F, Grassı G.Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan.Blood Press.Feb;24(1): 55-60, (2015)

Wang XS, Yang W, Luo T, Wang JM, Jing YY. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension.Genet Test Mol Biomarkers. Mar;19(3):124-7, (2015)

Arman Y, Akpinar TS, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, Ozcan M, Yegit O, Cakmak R, Altun O, Aydin S, Alibeyoğlu A, Ugurlu B, Akcan T, Tukek

T .Effect of Glycemic Regulation on Endocan Levels in Patients With Diabetes: A Preliminary Study.Angiology. Mar;67(3):239-44, (2016)

Balta S ,Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik C,Iyisoy A ;Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? Atherosclerosis 243: 339-343, (2015)

Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity. Horm Metab Res.38(1): 28–33, (2006)

Wellner M, Herse F, Janke J, et al. Endothelial cell specific molecule-1 – a newly identified protein in adipocytes. Horm Metab Res. 35(4): 217–221, (2004)

Zhang SM, Zuo L, Zhou Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. Biotech Histochem.87(3):172–178, (2012)

Long EO. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1): getting a grip on leukocyte adhesion. J Immunol. 186(9): 5021–5023, (2011)

Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. J Immunol. 167(6): 3099–3106, (2001)

Lyon M, Deakin JA, Rahmoune H, Fernig DG, Nakamura T, Gallagher JT. Hepatocyte growth factor/scatter factor binds with high affinity to dermatan sulfate. J Biol Chem. 273(1): 271–278, (1998)

Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. Nature. 432(7015): 332–337, (2004)

Maimone MM, Tollefsen DM. Structure of a dermatan sulfate hexasaccharide that binds to heparin cofactor II with high affinity. J Biol Chem. 265(30): 18263–71, (1990)

Merle B, Durussel L, Delmas PD, Clezardin P. Decorin inhibits cell migration through a process requiring its glycosaminoglycan side chain. J Cell Biochem. 75(3): 538–546, (1999)

Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, et al. Endocan is a VEGFA and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. Exp Cell Res. 313(7):1285–1294, (2007)

Maurage CA, Adam E, Minéo JF, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. J Neuropathol Exp Neurol. 68(6): 633–641, (2009)

Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. J Vasc Res. 37(5): 417–425, (2000)

Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. Crit Care Med.34(2): 532–537, (2006)

Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? Biomarkers. 16(suppl 1): 11–21, (2011)

Sessler CN, Windsor AC, Schwartz M, et al. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. Am J Respir Crit Care Med. 151(5): 1420–1427, (1995)

Endo S, Inada K, Kasai T, et al. Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure. J Inflamm. 46(4): 212–19, (1995)

Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic I. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. Kidney Blood Press Res37(2–3): 103–115, (2013)

Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. Mediators Inflamm.513948, (2010)

Zuo L, Zhang SM, Hu RL, et al. Correlation between expression and differentiation of endocan in colorectal cancer. World J Gastroenterol 14(28): 4562–68, (2008)

Roudnicky F, Poyet C, Wild P, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. Cancer Res.73(3): 1097–106, (2013)

Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M. Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching. Blood. 115(24):5102–5110,(2010)

Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B, et al. Overexpression of endocan induces tumor formation. Cancer Res. 63(18): 6084–6089, (2003)

Depontieu F, Grigoriu BD, Scherpereel A, et al. Loss of endocan tumorigenic properties after alternative splicing of exon 2. BMC Cancer 8: 14, (2008)

Xu Z, Zhang S, Zhou Q, Wang Y, Xia R. Endocan, a potential prognostic and diagnostic biomarker of acute leukemia. Mol Cell Biochem. 395(1–2): 117–123, (2014)

Hatfield KJ, Lassalle P, Leiva RA, Lindås R, Wendelboe Ø, Bruserud Ø. Serum levels of endothelium-derived endocan are increased in patients with untreated acute myeloid leukemia. Hematology. 16(6): 351–356, (2011)

Wegiel B, Ekberg J, Talasila KM, Jalili S, Persson JL. The role of VEGF and a functional link between VEGF and p27Kip1 in acute myeloid leukemia. Leukemia. 23(2): 251–261, (2009)

Popper HH, Pailer S, Wurzinger G, Feldner H, Hesse C, Eber E. Expression of adhesion molecules in allergic lung diseases. Virchows Arch. 440(2): 172–180, (2002)

Tsoutsou PG, Gourgoulianis KI, Petinaki E, et al. ICAM-1, ICAM-2 and ICAM-3 in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Inflammation. 28(6): 359–364, (2004)

Yuan A, Yu CJ, Chen WJ, et al. Correlation of total VEGF mRNA and protein expression with histologic type, tumor angiogenesis, patient survival and timing of relapse in non-small-cell lung cancer. Int J Cancer. 89(6): 475–483, (2000)

Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2006;12(15):4575–4582.tients with idiopathic pulmonary fibrosis. Inflammation. 28(6): 359–364, (2004)

Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulianis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? Respir Res. 7(1): 128, (2006)

Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care. 5: acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. Thorax. 57: 452–458 ,(2002)

Hasleton PS, Roberts TE. Adult respiratory distress syndrome-an update. Histopathology. 34(4): 285–294, (1999)

Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 27(4): 337–349, (2006)

Maniatis NA, Orfanos SE. The endothelium in acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care. 14(1): 22–30, (2008)

Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J. 8(8): 504–512, (1994)

Moss M, Gillespie MK, Ackerson L, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. Endothelial cell activity varies in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 24(11): 1782–1786, (1996)

Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, Millar AB. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 164(9): 1601–1605, (2001)

Lassalle P. Methods and kits for predicting the risk of respiratory failure, renal failure or thrombopenia in a septic patient by measuring endocan levels in blood. Lille, France; 2012

Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. Crit Care Med. 35(10): 2243–2250, (2007)

De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, et al. Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis. J Pharm Biomed Anal. 78–79: 45–51, (2013)

Tang L, Zhao Y, Wang D, et al. Endocan levels in peripheral blood predict outcomes of acute respiratory distress syndrome. Mediators Inflamm. 625180, (2014)

Kása A, Csortos C, Verin AD. Cytoskeletal mechanisms regulating vascular endothelial barrier function in response to acute lung injury. Tissue Barriers. 3(1–2) :974448, (2015)

Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo, J. Cell Physiol. 229: 620-630, (2014)

Lee GK, Lee LC, Chong E, Lee CH, Teo SG, Chia BL, et al., The longterm predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction, QJM 105: 1075-1082, (2012)

Kose M, Emet S, Akpinar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al., Serumendocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study, Angiology (2014)

Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. J Am Acad of Dermatol. 70(2): 291–296, (2014)

Kao SJ, Chuang CY, Tang CH, et al. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia. Clin Chem Lab Med. 52(3): 445–451, (2014)

Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. Angiology 67(4): 364–374, (2016)

Güzel A, Duran L, Köksal N, et al. Evaluation of serum endothelial cell specific molecule-1 (endocan) levels as a biomarker in patients with pulmonary thromboembolism. Blood Coagul Fibrinolysis. 25(3): 272–276, (2014)

Medetalibeyoglu A, Emet S, Kose M, Akpinar TS,Senkal N,Catma Y,Kaytaz AM,Genc S, Omer B,Tufan T. Serum endocan levels on admission are associated with worse clinical outcomes in covıd-19 patients: a pilot study. Angiology 1-7, (2020)

Bölüm 13

YENİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİSİ İLE APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERİN KÖK KANAL MİKROBİYOMUNA BAKIŞ

Selin GÖKER KAMALI[1]
Dilek TÜRKAYDIN[2]
Hesna SAZAK ÖVEÇOĞLU[3]

1 Arş. Gör. Uzm. Dt., Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. selin.goker@marmara.edu.tr
2 Doç. Dr., Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
3 Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Apikal periodontitis, kök kanal sistemine invaze olan bakterilerin neden olduğu dental periradiküler dokularda oluşan inflamatuar bir hastalıktır (Kakehashi, Stanley, & Fitzgerald, 1965). Çürük, travma ve peridontal hastalıkların bir sonucu olarak diş pulpasının nekroz olması ile kompleks bakteri toplulukları nekroz olmuş kök kanallarında kolonize olmaktadır (Sundqvist, 1992). Kök kanal sistemindeki bakterilerin apikal foramen aracılığıyla dişi çevreleyen dokulara ulaşmasıyla primer apikal periodontitis (PAP) olarak adlandırılan periapikal doku hastalığı ortaya çıkmaktadır (Tani-Ishii, Wang, Tanner, & Stashenko, 1994; Siqueira & Roças, 2009). PAP hastalığı, enfeksiyona sebep olan bakterileri kök kanallarından uzaklaştırmayı amaçlayan kök kanal tedavisi ile iyileşebilmektedir. Başarısız bir şekilde tedavi edilen kök kanallarına yerleşen ısrarcı bakteri toplulukları ise sekonder apikal periodontitis (SAP) olarak adlandırılan periapikal doku hastalığına neden olmaktadır (Lin, Skribner, & Gaengler, 1992; Pinheiro ve ark., 2003). PAP ve SAP enfeksiyonları istenmeyen bir şekilde semptomatik bir hale gelebilmekte ve apikal abse (AA) olarak adlandırılan pürülant bir oluşum içeren periapikal doku hastalığına evrilebilmektedir. Tüm bu endodontik enfeksiyon türleri alveol kemik yıkımına neden olmaktadır ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlara dönüşebilmektedir (Presterl ve ark., 2005; Han & Wang, 2013). Kronik apikal periodontitis lezyonları ile diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Pasqualini ve ark., 2012; Segura-Egea, Martín-González, & Castellanos-Cosano, 2015). Mevcut endodontik tedavi protokolünü iyileştirerek, kök kanal tedavisinin başarısının artmasını sağlamak ve endodontik enfeksiyon insidansını azaltmak için apikal periodontitis ile ilişkili kök kanal mikrobiyomunun karakterizasyonu hakkında bilgi sahibi olmak çok önemlidir.

Enfekte kök kanallarında bulunan bakteriler konvansiyonel kültür testleri ile incelenebilmektedir. Ancak bu tekniğin, düşük duyarlılık ve kültüre alınmamış bakterilerin tespit edilememesi gibi limitasyonları bulunmaktadır. Endodontik enfeksiyonlardaki kültüre edilemeyen mikrobiyal topluluklar polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), DNA hibridizasyon deneyleri veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi moleküler biyoloji yöntemleri ile araştırılmaktadır (Siqueira & Rôças, 2005; Siqueira & Rôças, 2009). Bu klasik yöntemler, PAP ve SAP lezyonlarının patogenezinde önemli bir rol oynadığı varsayılan belirli sayıdaki bakteri türünün tespit edilmesine izin vermiştir. (Pinheiro ve ark., 2003; Siqueira & Rôças, 2005; Munson, Pitt-Ford, Chong, Weightman, & Wade, 2002; Rôças & Siqueira, 2008). İnsan genom projesi çalışmaları sıra-

sında yüksek verimli ve daha ucuz teknolojiye gereksinim duyulması üzerine geliştirilen ''Yeni nesil dizileme (YND)'' olarak adlandırılan DNA dizileme teknolojisi ile ağız boşluğu dahil olmak üzere insan vücudundaki her bölgenin mikrobiyomunu kapsamlı bir şekilde analiz etmek mümkün hale gelmiştir (Schloss, 2008).

YENİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİSİ

Kompleks bakteri topluluklarının çeşitliliğini karakterize etmek için güvenilir ve hassas dizilim yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Kültüre edilemeyen bakteri topluluklarını analiz etmek için yaygın olarak kullanılan tekniklerden biri 16S rRNA dizileme yöntemidir. Tüm bakteriyel 16S rRNA dizileri korunmuş bölgeler ve değişken bölgeler içermektedir. 16S rRNA dizilerinin korunmuş bölgeleri, genleri çoğaltmada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) primerlerini tasarlamak için kullanılırken; değişken bölgelerdeki dizi farklılıkları, farklı bakteri türlerinin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (Xu & Gunsolley, 2014).

Yeni Nesil Dizileme tekniğinde, 16S rRNA geninin seçilen değişken bölgeleri PCR ile amplifiye edilir. Bu değişken bölgeler V1-V9 aralığında sınıflandırılmaktadır. Değişken bölgelerden elde edilen diziler benzerliklerine göre gruplandırılır ve operasyonel taksonomik üniteler (OTU) elde edilir (Schmidt, Rodrigues, & Von Mering, 2014). OTU'lar 16S rRNA veritabanları ile karşılaştırılarak taksonomik bir kimliğe atanır. Bunun sonucunda örneklerde bulunan bakteri toplulukları sınıflandırılmış olur. 6 Temmuz 2019 itibariyle, 20160 bakteriyel 16S rRNA dizisi ''NCBI 16S ribozomal RNA projesi'' kapsamında halka açıktır. ''İnsan Oral Mikrobiyom Veri Tabanı'' (HOMD) ise sadece oral taksonları temsil eden bir veritabanıdır ve 693 bakteriyel 16S rRNA dizisi içermektedir (Escapa ve ark., 2018).

İlk yeni nesil dizileme teknolojisi, 2005 yılında 454 Life Sciences Roche tarafından piyasaya sürülen pyrosequencing yöntemi olmuştur (Margulies ve ark., 2005). Daha sonra İlumina, Solid, Ion Torrent, PacBio ve Oxford gibi dizileme araçları piyasaya sürülmüştür ve yeni nesil dizileme teknolojisinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Illumina MiSeq teknolojisi, dizileme ve veri analizi fonksiyonlarını tek bir cihazda birleştirmektedir. Tek okumada çok sayıda dizileme yapması ile en yüksek verimin ve en düşük maliyetin elde edilmesi yeni nesil dizileme endüstrisinde öncü olmasını sağlamıştır (Mayo ve ark., 2014).

Yeni nesil dizileme teknolojileri, son 10 yıldır apikal periodontitis ile ilişkili enfekte kök kanallarında bulunan karmaşık bakteri topluluklarını karakterize etmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kullanılan dişlerin endodontik enfeksiyon türleri, numune alma yöntemleri, 16S rRNA geninin seçilen değişken bölgeleri ve bu çalışmaların sonucunda ortaya çıkan enfekte kök kanallarındaki mikrobiyom kompozisyonları aşağıda belirtilen şekilde incelenmiştir.

Enfekte Kök Kanallarındaki Mikrobiyomun Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile İncelendiği Çalışmalar

Li ve ark.'nın çalışmasında ayrım gözetmeden PAP ve SAP lezyonlu dişlerin kök kanallarından steril kağıt konlarla numune alınmıştır ve 16S rRNA üzerindeki V1-V2 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 13 filuma ait 179 cins belirlenmiştir. Daha önce rapor edilmemiş düşük miktarda birçok takson tespit edilmiştir. Bunlardan 6 tanesi; Tenericutes (%0.68), Deinococcus-Thermus (%0.16), Chloroflexi (%0.10), Cyanobacteria (%0.01), OD1 (%0.003), Acidobacteria (%0.001)'dır (Li ve ark., 2010).

- Tespit edilen ana filumlar: *Bacteroidetes (%59.5), Firmicutes (%19.9), Actinobacteria (%4.8), Fusobacteria (%3.5), Proteobacteria (%3.2), Spirochetes (%2.3).*

- Tespit edilen ana cinsler: *Pseudoalteromonas, Fusobacterium, Streptococcus, Ralstonia, Marimonas, Acinetobacter, Pseudomonas, Prevotella, Olsenella, Micrococcus, Paracoccus, Aeromonas.*

Santos ve ark. çalışmasında PAP lezyonlu dişlerin kök kanallarından steril kağıt konlarla, AA enfeksiyonundan ise iğne aspirasyonu ile numune alınmıştır ve 16S rRNA üzerindeki V4 değişken bölgesi amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 13 filuma ait 67 cinse atanan 916 OTU belirlenmiştir (Santos ve ark., 2011).

- PAP örneklerinde bulunan ana filumlar*: Firmicutes (%59), Bacteroidetes (%14), Actinobacteria (%10), Fusobacteria, Proteobacteria, Spirochetes.*

- PAP örneklerinde bulunan ana cinsler: *Phocaeicola (%12.5), Eubacterium (%12) ve Pseudoramibacter'dir (%10).*

- Aspire edilen irin örneklerinde bulunan ana cinsler: *Fusobacterium (%19), Parvimonas (%11) ve Peptostreptococcus'dur (%10).*

Siqueira ve ark.'nın çalışmasında PAP lezyonlu dişlerin apikal üçlüsünden kriyopulverizasyon yöntemi ile örnek alınmış ve 16S rRNA

üzerindeki V1-V3 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 10 filuma ait 84 cinse atanan 187 OTU belirlenmiştir (Siqueira, Alves, & Rôças, 2011)

- Tespit edilen ana filumlar: *Proteobacteria (%43), Firmicutes (%25), Fusobacteria (%16), Bacteroidetes (%9), Actinobacteria (%5), Synergistetes.*

- Tespit edilen ana cinsler: *Fusobacterium (%15), Pseudoramibacter (%8), Novosphingobium (%8), Ralstonia (%6), Bacterioides (%5).*

Hsiao ve ark.'nın çalışmasında AA enfeksiyonlu dişlerin kanallarından steril kağıt konlarla, abseden iğne aspirasyonuyla ve oral mukozadan sürüntü ile örnek alınarak 16S rRNA üzerindeki V1-V2 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 11 filuma atanan 325 OTU belirlenmiştir. AA'nın kök kanallarındaki ve irindeki bakteri çeşitliliği oral sürüntülere göre daha düşük bulunmuştur. Streptococcus, oral sürüntülerde en bol bulunan tür olarak tespit edilmiştir. Prevotella ve Fusobacterium AA lezyonunun kök kanallarında ve irinde en çok bulunan türlerdir (Hsiao ve ark., 2012).

- Tespit edilen ana filumlar: *Firmicutes (%21.6), Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, Synergistetes.*

- Tespit edilen ana cinsler: *Fusobacterium, Prevotella, Granulicatella, Eubacterium, Streptococcus, Porphyromonas, Afipia, Phocaeicola, Veillonela, Parvirmonas, Gemella, Pyramidobacter.*

Özok ve ark.'nın çalışmasında PAP lezyonlu çekilmiş dişlerin apikal ve koronal üçlüsünden kriyopulverizasyon yöntemi ile örnek alınarak ve 16S rRNA üzerindeki V5-V6 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 24 filuma atanan 916 OTU tespit edilmiştir. Apikal segmentte Proteobacteria ve koronal segmentte ise Actinobacteria en fazla görülmüştür. Apikal segmentler, koronal segmentlere göre daha fazla çeşitlilik göstermiştir (Özok ve ark., 2012).

- Tespit edilen ana filumlar: *Firmicutes (%48), Actinobacteria (%30), Bacteroidetes (%12), Acidobacteria, BRC1, Chlamydiae.*

- Tespit edilen ana cinsler: *Lactobacillus (%14.3), Actinomyces (%11.9), Streptococcus (%0.4), unclassified Actinobacteria (%6.9), Prevotella (%6.1), Parvimonas (%3.4), Pseudoramibacter (%3), Oder Bacteroidales (%2.7), Fam. Veillonellaceae (%2.5), Fusobacterium (%2), Peptostreptococcus (%2), Porphyromonas (%1.8).*

Hong ve ark.'nın çalışmasında PAP ve SAP lezyonlu dişlerin kök kanallarından steril kağıt konlarla numune alınarak 16S rRNA üzerindeki V1-V3 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 10 filuma ait 148 cinse atanan 803 OTU tespit edilmiştir. İki enfeksiyon türü arasında bakteri bileşimi açısından önemli bir fark görülmediği bildirilmiştir (Hong ve ark., 2013).

- İki enfeksiyon türündede tespit edilen ana filumlar: *Bacteroidetes (%29.6), Firmicutes (%23.2), Actinobacteria (%10.5), Fusobacteria (%13.1), Protobacteria (%8.8), Synergistetes (%6.3).*

- PAP lezyonlarında tespit edilen ana cinsler: *Prevotella, Propionibacterium, Pyramidobacter.*

- SAP lezyonlarında tespit edilen ana cinsler: *Fusobacterium*, *Porphyromonas, Prevotella*.

Anderson ve ark.'nın çalışmasında klinik olarak semptomatik ve asemptomatik olan SAP lezyonlu dişlerin kök kanallarından steril kağıt konlarla numune alınarak 16S rRNA üzerindeki V1-V2 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 277 cinse atanan 741 OTU tespit edilmiştir. Semptomatik SAP lezyonlarında, asemptomatik SAP lezyonlarından daha fazla Firmicutes ve Fusobacteria olduğu saptanmış, asemptomatik SAP lezyonlarının ise daha fazla Proteobacteria ve Actinobacteria içerdiği bildirilmiştir (Anderson ve ark., 2013).

- Tespit edilen ana filumlar: *Firmicutes (%29.9), Proteobacteria (%26.1), Actinobacteria (%22.72), Bacteroidetes (%13.31), Fusobacteria (%4.55).*

- Tespit edilen ana cinsler: *Streptococcus (%10.9), Prevotella (%8.21), Lactobacillus (%8.06), Kocuria (%5.17), Neisseria (%3.38), Enterococcus (%2.59), Acinetobacter, Atopobium, Rothia, Pseudomonas, Propionibacterium, Schlegelella.*

Vengerfeldt ve ark.'nın çalışmasında PAP, SAP ve AA lezyonlu dişlerin kök kanallarından steril kağıt konlarla numune alınarak 16S rRNA üzerindeki V6 değişken bölgesi amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda PAP lezyonlarında 36, SAP lezyonlarında 43, AA lezyonlarında ise 45 OTU tespit edilmiştir. Tüm enfeksiyon türlerinde çok fazla çeşitte topluluklar olduğu ve bu toplulukların kompozisyonunun bireyler arası değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. E. faecalis yalnızca SAP lezyonlarında bulunurken bir AA numunesinde, baskın olarak Janthinobacterium lividum'dan oluşan yüksek bir Proteobacteria oranı (%47) saptanmıştır (Vengerfeldt ve ark., 2014).

- Tüm enfeksiyon türlerinde tespit edilen ana filumlar: *Firmicutes, Actinobacteria, Bacteriodetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Synergistetes.*

Tzanetakis ve ark.'nın çalışmasında PAP ve SAP enfeksiyon türleri klinik olarak semptomatik ve asemtomatik olarak sınıflandırılarak dişlerin kök kanallarından steril kağıt konlarla numune alınmıştır. 16S rRNA üzerindeki V1-V2 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda toplam 339 OTU saptanmıştır. Semptomatik ve asemptomatik enfeksiyonlar farklı bakteri bileşimleri göstermiştir. SAP lezyonlarında, PAP lezyonuna kıyasla Proteobacteria ve Tenericutes önemli ölçüde çok bulunmuştur. PAP ve SAP lezyonları arasında farklı 14 cins yüksek miktarda bulunmuştur (Tzanetakis ve ark., 2015).

- Tüm enfeksiyon türlerinde tespit edilen ana filumlar: *Bacteroidetes (%36.2), Firmicutes (%32.9), Actinobacteria (%8.1), Synergistetes (%7.4), Fusobacteria (%7.4), Proteobacteria (%5.2).*

- PAP lezyonlarında tespit edilen ana cinsler: *Bacteroidaceae, Pyramidobacter, Parvimonas.*

- SAP lezyonlarında tespit edilen ana cinsler: *Fusobacterium, Bacteroidaceae, Prevotella.*

Gomes ve ark.'nın çalışmasında marjinal kemik kaybı olan PAP vakalarında endodontik dezenfeksiyon öncesi ve sonrası kök kanalından ve peridontal cepten steril kağıt konlarla numune alınarak 16S rRNA üzerindeki V3-V4 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Numune alınan iki bölgede en çok bulunan filum Firmicutes olarak bildirilmiştir (Gomes, Berber, Kokaras, Chen, & Paster, 2015).

- Tespit edilen ana filumlar: *Firmicutes (%75.09), Proteobacteria (%7.85), Actinobacteria (%7.01), Bacteroidetes (%6.77).*

Siqueira ve ark.'nın çalışmasında SAP lezyonlu dişlerin apikal cerrahi sırasında uzaklaştırılan apikal üçlüsü kullanılarak 16S rRNA üzerindeki V4 değişken bölgesi amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 11 filuma ait 103 cinse atanan 538 OTU tespit edilmiştir. Genel olarak, Fusobacterium ve Pseudomonas cinsleri baskın olarak görüldüğü bildirilmiştir. Enterococcus, düşük miktarda olmak üzere 4 vakada saptanmıştır (Siqueira, Antunes, Rôças, Rachid, & Alves, 2016).

- Tespit edilen ana filumlar: *Proteobacteria (%46), Firmicutes (%18), Fusobacteria (%15), Actinobacteria (%8).*

- Tespit edilen ana cinsler: *Fusobacterium ve Pseudomonas (%15), Klebsiella, Stenotrophomonas, Pseudoramibacter, Pyramidobacter, Enterococcus.*

Persoon ve ark.'nın çalışmasında PAP lezyonlu çekilmiş dişlerin apikal ve koronal üçlüsünden kriyopulverizasyon yöntemi ile örnek alınarak 16S rRNA üzerindeki V3-V4 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda koronal ve apikal kök segmentlerinin benzer mikrobiyom profilleri sergilediği bildirilmiştir. Filum düzeyinde bilgi verilmemiştir (Persoon ve ark., 2017).

- Tespit edilen ana cinsler: *Prevotella* (%12.7), *Lactobacillus* (%11.2), *Actinomyces* (%7.5), *Fusobacterium* (%7.2), *Atopobium* (%6.9), *Streptococcus* (%4.4), *Leptotrichia* (%4.3), *Phocaeicola* (%3.5), *Pyramidobacter* (%2.9), *Porphyromonas* (%2.7).

Keskin ve ark.'nın çalışmasında PAP ve SAP lezyonlu çekilmiş dişlerden kriyopulverizasyon yöntemi ile örnek alınarak 16S rRNA üzerindeki V4 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 15 filuma ait 160 cins tespit edilmiştir. Enfeksiyon türleri arasında mikrobiyata bileşimi açısından önemli bir fark görülmediği bildirilmiştir (Keskin, Demiryürek, & Onuk, 2017).

- Tespit edilen ana filumlar: *Proteobacteria (%33.4), Firmicutes (%32.3), Bacteroidetes (%26.3), Fusobacteria (%4.2) ve Actinobacteria (%2.9).*

- Tespit edilen ana cinsler: *Prevotella* (PAP %23.5 / SAP %15.7), *Porphyromonas* (%16.5 PAP-SAP), *Neisseria* (%13.2 PAP-SAP), *Lactobacillus* (%11.7 PAP-SAP), Parvimonas (%11.1 PAP-SAP), *Streptococcus* (PAP %9.4 / SAP %12), *Enterococcus* (PAP %2 / SAP %5), *Camplyobacter* (PAP %2 / SAP %0.1), *Granulicatela* (%1 PAP-SAP).

Sanchez-Sanhueza ve ark.'nın çalışmasında SAP lezyonlu dişlerin kök kanallarından steril kağıt konlarla numune alınarak 16S rRNA üzerindeki V3-V4 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 86 OTU belirlendiği ve çoğu OTU'nun Proteobacteria filumuna ait olduğu bildirilmiştir. Daha büyük periapikal lezyonlarda daha fazla mikrobiyota çeşitliliği gözlendiği belirtilmiştir (Sanchez-Sanhueza ve ark., 2018).

- Tespit edilen ana filumlar: *Proteobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Tenericutes, Fusobacteria* (çoktan aza doğru sıralanmıştır).

İriboz ve ark.'nın çalışmasında PAP lezyonlu dişlerin kök kanallarından endodontik dezenfeksiyon öncesi ve sonrası steril kağıt konlarla numune alınarak 16S rRNA üzerindeki V3-V4 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 85 OTU tespit edilmiş ve Streptophyta türlerinin, tedaviden önce ve sonra yüksek miktarda gözlendiği bildirilmiştir (İriboz ve ark., 2018).

- Tespit edilen ana filumlar: *Bacteroidetes (%29.2), Tenericutes (%34.3).*

- Endodontik dezenfeksiyon sırasında değişen cinsler (dezenfeksiyon öncesi bolluk): *Dialister (%93,8), Paludibacter (%29,8), Agreggatibacter (%21,6), Porphyromonas endodontalis (%16,4), Tannerella (%13,8), Prevotella (%6,9), Agrobacterium (%5,9), Methylobacterium (%1,5), Corynebacterium (%0,26).*

Zandi ve ark.'nın çalışmasında SAP lezyonlu dişlerin kök kanallarından endodontik dezenfeksiyon öncesi ve sonrası steril kağıt konlarla numune alınarak 16S rRNA üzerindeki V3-V5 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 9 filum ve 68 cinse ait 125 bakteri türü ve 152 OTU tespit edilmiştir (Zandi ve ark., 2018).

- Dezenfeksiyon öncesi tespit edilen ana filumlar: *Firmicutes (%47), Fusobacteria (%14), Bacteroidetes (%12), Proteobacteria (%12), Actinobacteria (%9), Synergistetes (%4).*

- Dezenfeksiyon öncesi tespit edilen ana cinsler: *Enterococcus (%13.9), Fusobacterium (%12.7), Streptococcus (%9.8), Actinomyces (%8.2), Desulfobulbus (%5.2), Fretibacterium (%3.6), Treponema (%2.3), Prevotella (%2), Alloprevotella (%0.01).*

Bouillaguet ve ark.'nın çalışmasında PAP ve SAP lezyonlu dişler çekildikten sonra apikal üçlüsü kesilmiş ve endodontik eğe ile apikal üçlüden intradiküler olarak numune alınarak 16S rRNA üzerindeki V3-V4 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 18 filuma ait 177 cinse atanan 347 OTU saptanmıştır. Bakterilerin, her enfeksiyon tipinde farklı miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir (Bouillaguet ve ark., 2018).

- Tespit edilen ana filumlar: *Firmicute (%36 PAP/ %48.4 SAP), Bacteroidetes (%23.8 PAP/ %9.5 SAP), Actinobacteria (%6.4 PAP/ %23.4 SAP), Fusobacteria (%16 PAP/ %5.6 SAP), Synergistetes (%9.9 PAP/ %4.5 SAP), Proteobacteria (%2.4 PAP/ %4.8 SAP).*

- Tespit edilen ana türler: *Fusobacterium nucleatum (PAP %16/*

SAP %5.3), Enterococcus faecalis (PAP %0.01/ SAP %18.9), Parvimonas micra (PAP %8/ SAP %2.6), Porphyromonas endodontalis (PAP %5.7/ SAP %2), Streptococcus constellatus (PAP %0.6/ SAP %3.5), Slackia exigua (PAP %0.7/ SAP %1.3), Schwatzia AF287291 (PAP %1/ SAP 3.5%), Dialister pneumosintes (PAP %3.4/ SAP %1.2), Prevotella oris (PAP %5.7/ SAP %1.5).

Son olarak Qian ve ark'nın çalışmasında ise sağlıklı ve PAP ve SAP lezyonlu çekilmiş dişlerden kriyopulverizasyon yöntemi ile örnek alınarak 16S rRNA üzerindeki V3-V4 değişken bölgeleri amplifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 25 filum saptanmıştır. Araştırmacılar, sağlıklı vital pulpalarda PAP ve SAP örneklerine göre daha yüksek bakteri zenginliği ve çeşitliliği olduğunu bildirmişlerdir (Qian ve ark., 2019).

- Tespit edilen ana filumlar: *Firmicute (%25.6 PAP/ %26.2 SAP), Bacteroidetes (%26.6.8 PAP/ %17.3 SAP), Actinobacteria (%11 PAP/ %13.6 SAP), Fusobacteria (%4.2 PAP/ %8.6 SAP), Proteobacteria (%25.3 PAP/ %28.7 SAP).*

Çalışmaların Değerlendirilmesi

Yeni nesil dizileme teknolojisi kullanılan çalışmalarda incelenen endodontik enfeksiyonlar "primer apikal periodontitis" (PAP), "sekonder apikal periodontitis" (SAP) ve "apikal apse" (AA) olarak kategorize edilebilir. Bu çalışmalarda PAP hastalığı, radyografilerde periapikal bir lezyonun varlığı ve tedavi edilmemiş kök kanalıyla ilişkilidir. SAP hastalığı ise kök kanal tedavisi yapılmasına rağmen radyografide lezyonun mevcut olduğu durumlardır. Klinik olarak pürülent bir sıvı birikiminin gözlendiği durumlar ise AA olarak tanımlanmıştır. Bazı makaleler araştırmalarında bu enfeksiyon türlerinden birine odaklanırken, diğer çalışmalar birkaç enfeksiyon türünün mikrobiyotasını karşılaştırmaktadır. Bir çalışmada ise "endoperio" lezyon olarak adlandırılan marjinal kemik kaybının eşlik ettiği PAP lezyonlarının kök kanal mikrobiyotası incelemiştir (Gomes ve ark., 2015).

Çalışmalarda kullanılan numune alma metodolojileri in vivo ve ex vivo olarak ikiye ayrılmaktadır. Çalışmaların çoğunda in vivo yöntemi kullanılarak kök kanal mikrobiyomu endodontik tedavi sırasında kök kanalına yerleştirilen steril kağıt konlar ile toplanmıştır (Gomes ve ark., 2015; Li ve ark., 2010; Santos ve ark., 2011; Anderson ve ark., 2013; Vengerfeldt ve ark., 2014; Tzanetakis ve ark., 2015; Sánchez-Sanhueza ve ark., 2018; Zandi ve ark., 2018; Hsiao ve ark., 2012; Hong ve ark., 2013; İriboz ve ark., 2018). AA vakalarında ise irin, iğne ile aspire edilmiştir

(Santos ve ark., 2011; Hsiao ve ark., 2012). Ancak kök mikrobiyomuna odaklanıldığı için sadece iğne aspirasyonu yapılan makalelerin sonuçlarına bu çalışmada değinilmemiştir. Ex vivo yapılan çalışmalara ise protetik nedenlerle veya endodontik tedaviyi reddettiği için diş çekimi planlanan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda numuneler, çekilen dişlerden kriyopulverizasyon yöntemi kullanılarak elde edilmiştir (Siqueira ve ark., 2011; Özok ve ark., 2012; Siqueira ve ark., 2016; Persoon ve ark., 2017; Keskin ve ark., 2017; Bouillaguet ve ark., 2018; Qian ve ark., 2019). Bouillaguet ve ark. çekilmiş dişlerin köklerini apikal üçlü seviyesinde kesmişler ve özel endodontik aletler kullanarak intraradiküler bakteri içeriğini toplamışlardır (Bouillaguet ve ark., 2018). Siqueira ve ark. ise dişlerin apikal cerrahi sırasında uzaklaştırılan apikal üçlüsünü kullanmıştır (Siqueira ve ark., 2016).

Çalışmalarda 454 GS-FLX pyrosequencing (Roche), Illumina MiSeq veya HiSeq dizileme teknolojileri kullanılmıştır. Tüm çalışmalarda bakteriyel taksonomik tanımlama, 16S rRNA geninin "taksona özgü" değişken bölgelerinin PCR amplifikasyonuna dayanmaktadır. 16S rRNA geninde yer alan V1-V2 ve V3-V4 değişken bölgeleri en sık çalışılan bölgelerdir. Dizileme okumaları, genellikle OTU'lar ile %97 benzerlik sınırına dayalı olarak gruplandırılmıştır.

Dahil edilen çalışmalardan elde edilen bulgular göz önüne alındığında tüm apikal periodontitis tiplerinin çok çeşitli bakteriyel topluluklar ile ilişkili olduğunu görülmektedir. Bakteriyel topluluklar, PAP, SAP ve AA endodontik enfeksiyon türleri arasında farklı oranlarda görülmüştür, ancak bir enfeksiyon türüne spesifik hiçbir tür ya da topluluk dağılımı gözlemlenmemiştir. Enfeksiyon tipine bakılmaksızın, temsil edilen en çok bulunan filumlar (>% 5) Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria ve Fusobacteria idi. %5'in altındaki bolluklarda tespit edilen filumlar, Synergistetes, Spirochaetes veya TM7'yi içermektedir. Tenericutes, Chloroflexi, OD1, SR1, Siyanobakteriler veya Asidobakteriler gibi diğer filumlar ise %0,5'in altında tespit edilmiştir. Daha düşük orandaki taksonomik dizilerin daha derin analizi ve değerlendirilmesi, çalışmalar arasında önemli farklılıklar göstermiştir.

Enfeksiyon türlerini karşılaştıran çalışmalar arasında kök kanal mikrobiyomu açısından önemli farklılıklar gözlenmiştir. Bu durumun, incelenen çalışmalar 12 farklı ülkede yapıldığı için su ve gıda kontaminasyonu gibi coğrafi veya ekolojik faktörlere bağlı olabileceği bildirilmiştir (Anderson ve ark., 2013; Tzanetakis ve ark., 2013; Machado de Oliveira ve ark., 2007; Zehnder & Guggenheim, 2009). Ayrıca enfeksi-

yonun ilerlemesi sırasında, kök kanalında oksijen kademeli olarak tükendiği ve dokular nekroz olduğu için kök kanalının ekolojisi sürekli olarak değişmektedir (Fabricious, Dahlen, Öhman, & Möller, 1982; Siqueira & Roças, 2009). Bu nedenle, bir enfeksiyon türünün farklı aşamalarında kök kanallarından örnek alınması kök kanalında bulunan mikrobiyomun bileşimi açısından kaçınılmaz varyasyonlara neden olabilmektedir.

Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıkların sebeplerinden biri de numune alma yöntemi olabilir. Steril kağıt konlarla örnek alma yöntemi, köklerin apikal kısmındaki kompleks anatomik yapılarda bulunan biyofilmlerden örnek almada yetersiz kalabilmekte ve sadece ana kök kanalının mikrobiyomunun incelenmesi mümkün olabilmektedir. Ayrıca bu in vivo yöntem ile kök kanalının apikal ve koronal bölgedeki mikrobiyomu ayırt edilemezken, ex vivo yöntem olan kriyopulverizasyon tekniği kökün apikal ve koronal segmentlerindeki mikrobiyatanın seçici analizine ve radiküler düzensizlikler içerisindeki biyofilm topluluklarının tamamen örneklenmesine izin verir.

Bazı çalışmaların metodolojilerindeki ayrıntılar kök kanal mikrobiyomu sonuçları açısından risk barındırmaktadır. Gomes ve ark. "endoperio" lezyonların kök mikrobiyotasını değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında seçilen dişlerin dahil edilme kriterleri hakkında bilgi vermemiştir (Gomes ve ark., 2015). Siqueira ve ark.'nın çalışması dişlerin apikal cerrahi sırasında çıkarılan apikal segmentlerini kullanan tek çalışmadır ve bu işlem sırasında uygun kesit alınmasını ve kontaminasyon olmamasını sağlamak zordur (Siqueira ve ark., 2016). Li ve ark.'nın PAP ve SAP ile ilişkili köklerden kaynaklanan mikrobiyotayı ayrım gözetmeksizin analiz etmeleri sonuçları önemli şekilde etkilemiş olabilir (Li ve ark., 2010). Qian ve ark. çalışmaları sonucunda kontrol grubu olarak kullandıkları sağlıklı diş pulpasında yüksek miktarda mikrobiyata olduğunu bildirmiştir. Ancak, vital pulpanın fizyolojik olarak mikrobiyatadan yoksun bir mezenkimal bir doku olduğu bilinmektedir (Kakehashi ve ark., 1965; Siqueira & Roças, 2009). Negatif kontrol olarak vital diş pulpasını kullanan diğer çalışmalarda ise ölçülebilir miktarda bakteri DNA'sı tespit edilmemiştir. Qian ve ark.'nın çalışmasında kontrol grubu için kullanılan yeni çekilmiş dişlerin dış kök yüzeyinin kriyopulverizasyon işlemi öncesi dezenfeksiyonu hakkında bilgi verilmemiştir. Ayrıca kontrol grubunda kullanılan vital pulpada tespit edilen mikrobiyata bileşimi bu çalışmada kullanılan başka bir kontrol grubu olan oral sürüntülerde tanımlananla çok benzer bulunmuştur (Qian ve ark, 2019).

Belirli topluluk kompozisyonlarına bakıldığında yeni nesil dizileme çalışmalarının bu teknolojiden önce yapılan çalışmaların bulgularını çoğunlukla doğruladığı görülmektedir. Örneğin, PAP lezyonlarında Fusobacterium nükleatum, Porphyromonas spp. veya Prevotella spp gibi önceden tanımlanmış türlerin yüksek oranda olduğu büyük oranda teyit edilmiştir. Ayrıca YND bulguları, Pseudoramibacter alactolyticus, Dialister pneumosintes veya Parvimonas micra gibi birkaç anaerobik Firmicute'un PAP lezyonlarında rol oynadığını doğrulamıştır (Gomes ve ark., 2015; Özok ve ark., 2012; Bouillaguet ve ark., 2018). Bununla birlikte anaerobik, proteolitik türler ve bazen asakkarolitiklerin (Dialister spp. Ve bazı Porphyromonas türleri) PAP lezyonlarında baskın olarak görüldüğü bildirilmiştir.

Öte yandan YND çalışmaları daha önce bildirilen sonuçların düzeltilmesine olanak vermektedir. 2000'li yılların başlarında PCR ve Sanger dizileme yaklaşımları ile enfekte kök kanallarında tespit edilen filum Synergistetes temsilcilerinin (BA121 ve W090 klonları), YND çalışmaları ile Pyramidobacter ve Fretibacterium olarak adlandırılan cinslere ait olduğu ve SAP lezyonlarında bol miktarda bulundukları tespit edilmiştir (Zandi ve ark., 2018; Siqueira ve ark., 2016; Bouillaguet ve ark., 2018). Bununla birlikte, önceki çalışmalarda E. faecalis türü SAP lezyonları ile ilişkili kök kanallarından en sık elde edilen bakteriydi ve prevalans değerleri %90'a kadar çıkmıştı, ancak PAP lezyonlarında nadiren tespit edilmişti (Pinheiro ve ark., 2003; Rôças, Jung, Lee, & Siqueira, 2004; Sedgley, Nagel, Dahlén, Reit, & Molander, 2006). Ancak YND sonuçları, önceki çalışmalarda E. faecalis'in SAP lezyonlarında tercihen tespit edildiğini doğrulamıştır. Siqueira ve ark. 10 SAP örneğinden dördünde (% 40), Zandi ve ark. on SAP örneğinden ikisinde (% 20) ve Bouillaguet ve ark. 22 SAP örneğinden yedisinde (% 32) E. Faecalis tespit etmiştir. Daha düşük prevalans değerlerine rağmen, bazı kök kanallarında dikkate değer ölçüde yüksek E. faecalis yükü olduğuda bildirilmiştir (Zandi ve ark., 2018; Siqueira ve ark., 2016; Bouillaguet ve ark., 2018).

Sonuç

YND teknolojileri, PAP, SAP ve AA lezyonları ile ilişkili çok çeşitli mikrobiyotları tespit etmek için çok tercih edilen bir araç haline gelmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, her enfeksiyon türünün bileşimsel olarak spesifik olmayan, ancak yüksek miktarda farklı bakteri toplulukları içerdiğine dair kanıtlar sağlamıştır. Bu bulguların sentezi sonucunda, her enfeksiyon tipinde önceden tanımlanmış taksonların varlığı doğrulanmış ve mikrobiyom profili henüz klinik önemi

tam olarak anlaşılamamış olan sayısız düşük orandaki taksonla genişletilmiştir. Tüm bakteriyel topluluğun virülansını etkileyebileceği için kompleks mikrobiyom yapısının tüm üyelerinin tespit edilmesi önemlidir (Sogin ve ark., 2006). Bu düşük miktarda bulunan türler, geçmişte baskın olmuş veya büyümelerini destekleyen çevresel değişimlere tepki olarak gelecekte baskın olma potansiyeline sahip olabilir (Siqueira & Rôças, 2009). Daha fazla ekolojik bilgi için hedeflenen 16S rRNA amplifikasyonuna olan ihtiyacı ortadan kaldıran ve bir ortamda bulunan her genin dizilenmesine (metagenomik) olanak sağlayan ve tam genomların yeniden hizalanmasına izin veren tüm genom dizileme teknolojilerinin kullanılması yararlı olacaktır.

KAYNAKÇA

Anderson, A. C., Al-Ahmad, A., Elamin, F., Jonas, D., Mirghani, Y., Schilhabel, M., ... & Rehman, A. (2013). Comparison of the bacterial composition and structure in symptomatic and asymptomatic endodontic infections associated with root-filled teeth using pyrosequencing. *PloS one*, *8*(12), e84960.

Bouillaguet, S., Manoil, D., Girard, M., Louis, J., Gaïa, N., Leo, S., ... & Lazarevic, V. (2018). Root microbiota in primary and secondary apical periodontitis. *Frontiers in microbiology*, *9*, 2374.

Escapa, I. F., Chen, T., Huang, Y., Gajare, P., Dewhirst, F. E., & Lemon, K. P. (2018). New insights into human nostril microbiome from the expanded human oral microbiome database (eHOMD): a resource for the microbiome of the human aerodigestive tract. *Msystems*, *3*(6).

Fabricious, L., Dahlen, G., Öhman, A. E., & Möller, A. J. (1982). Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canals after varied times of closure. *European Journal of Oral Sciences*, *90*(2), 134-144.

Gomes, B. P., Berber, V. B., Kokaras, A. S., Chen, T., & Paster, B. J. (2015). Microbiomes of endodontic-periodontal lesions before and after chemomechanical preparation. *Journal of endodontics*, *41*(12), 1975-1984.

Han, Y. W., & Wang, X. (2013). Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *Journal of dental research*, *92*(6), 485-491.

Hong, B. Y., Lee, T. K., Lim, S. M., Chang, S. W., Park, J., Han, S. H., ... & Kum, K. Y. (2013). Microbial analysis in primary and persistent endodontic infections by using pyrosequencing. *Journal of endodontics*, *39*(9), 1136-1140.

Hsiao, W. W., Li, K. L., Liu, Z., Jones, C., Fraser-Liggett, C. M., & Fouad, A. F. (2012). Microbial transformation from normal oral microbiota to acute endodontic infections. *BMC genomics*, *13*(1), 345.

Iriboz, E., Arıcan Öztürk, B., Kolukırık, M., Karacan, I., & Sazak Öveçoğlu, H. (2018). Detection of the unknown components of the oral microflora of teeth with periapical radiolucencies in a Turkish population using next-generation sequencing techniques. *International Endodontic Journal*, *51*(12), 1349-1357.

Kakehashi, S., Stanley, H. R., & Fitzgerald, R. J. (1965). The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, *20*(3), 340-349.

Keskin, C., Demiryürek, E. Ö., & Onuk, E. E. (2017). Pyrosequencing analysis of cryogenically ground samples from primary and secondary/persistent endodontic infections. *Journal of Endodontics*, *43*(8), 1309-1316.

Li, L., Hsiao, W. W. L., Nandakumar, R., Barbuto, S. M., Mongodin, E. F., Paster, B. J., ... & Fouad, A. F. (2010). Analyzing endodontic infections by deep coverage pyrosequencing. *Journal of dental research*, *89*(9), 980-984.

Lin, L. M., Skribner, J. E., & Gaengler, P. (1992). Factors associated with endodontic treatment failures. *Journal of endodontics*, *18*(12), 625-627.

Machado de Oliveira, J. C., Siqueira Jr, J. F., Rôças, I. N., Baumgartner, J. C., Xia, T., Peixoto, R. S., & Rosado, A. S. (2007). Bacterial community profiles of endodontic abscesses from Brazilian and USA subjects as compared by denaturing gradient gel electrophoresis analysis. *Oral microbiology and immunology*, *22*(1), 14-18.

Margulies, M., Egholm, M., Altman, W. E., Attiya, S., Bader, J. S., Bemben, L. A., ... & Rothberg, J. M. (2005). Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*, *437*(7057), 376-380.

Mayo, B., TCC Rachid, C., Alegría, Á., MO Leite, A., S Peixoto, R., & Delgado, S. (2014). Impact of next generation sequencing techniques in food microbiology. *Current genomics*, *15*(4), 293-309.

Munson, M. A., Pitt-Ford, T., Chong, B., Weightman, A., & Wade, W. G. (2002). Molecular and cultural analysis of the microflora associated with endodontic infections. *Journal of dental research*, *81*(11), 761-766.

Özok, A. R., Persoon, I. F., Huse, S. M., Keijser, B. J. F., Wesselink, P. R., Crielaard, W., & Zaura, E. (2012). Ecology of the microbiome of the infected root canal system: a comparison between apical and coronal root segments. *International endodontic journal*, *45*(6), 530-541.

Pasqualini, D., Bergandi, L., Palumbo, L., Borraccino, A., Dambra, V., Alovisi, M., ... & Berutti, E. (2012). Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *Journal of endodontics*, *38*(12), 1570-1577.

Persoon, I. F., Buijs, M. J., Özok, A. R., Crielaard, W., Krom, B. P., Zaura, E., & Brandt, B. W. (2017). The mycobiome of root canal infections is correlated to the bacteriome. *Clinical oral investigations*, *21*(5), 1871-1881.

Pinheiro, E. T., Gomes, B. P. F. A., Ferraz, C. C. R., Sousa, E. L. R., Teixeira, F. B., & Souza-Filho, F. J. (2003). Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *International endodontic journal*, *36*(1), 1-11.

Presterl, E., Grisold, A. J., Reichmann, S., Hirschl, A. M., Georgopoulos, A., & Graninger, W. (2005). Viridans streptococci in endocarditis and neutropenic sepsis: biofilm formation and effects of antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *55*(1), 45-50.

Qian, W., Ma, T., Ye, M., Li, Z., Liu, Y., & Hao, P. (2019). Microbiota in the apical root canal system of tooth with apical periodontitis. *BMC genomics*, *20*(2), 189.

Rôças, I. N., & Siqueira, J. F. (2008). Root canal microbiota of teeth with chronic apical periodontitis. *Journal of clinical microbiology*, *46*(11), 3599-3606.

Rôças, I. N., Jung, I. Y., Lee, C. Y., & Siqueira Jr, J. F. (2004). Polymerase chain reaction identification of microorganisms in previously root-filled teeth in a South Korean population. *Journal of endodontics*, *30*(7), 504-508.

Sánchez-Sanhueza, G., Bello-Toledo, H., González-Rocha, G., Gonçalves, A. T., Valenzuela, V., & Gallardo-Escárate, C. (2018). Metagenomic study of bacterial microbiota in persistent endodontic infections using Next-generation sequencing. *International Endodontic Journal*, *51*(12), 1336-1348.

Santos, A. L., Siqueira Jr, J. F., Rôças, I. N., Jesus, E. C., Rosado, A. S., & Tiedje, J. M. (2011). Comparing the bacterial diversity of acute and chronic dental root canal infections. *Plos one*, *6*(11), e28088.

Schloss, J. A. (2008). How to get genomes at one ten-thousandth the cost. *Nature biotechnology*, *26*(10), 1113-1115.

Schmidt, T. S., Rodrigues, J. F. M., & Von Mering, C. (2014). Ecological consistency of SSU rRNA-based operational taxonomic units at a global scale. *PLoS Comput Biol*, *10*(4), e1003594.

Sedgley, C., Nagel, A., Dahlén, G., Reit, C., & Molander, A. (2006). Real-time quantitative polymerase chain reaction and culture analyses of Enterococcus faecalis in root canals. *Journal of endodontics*, *32*(3), 173-177.

Segura-Egea, J. J., Martín-González, J., & Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International Endodontic Journal*, *48*(10), 933-951.

Siqueira Jr, J. F., & Rocas, I. N. (2009). Distinctive features of the microbiota associated with different forms of apical periodontitis. *Journal of oral microbiology*, *1*(1), 2009.

Siqueira Jr, J. F., & Rôças, I. N. (2005). Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: part 1—current molecular technologies for microbiological diagnosis. *Journal of endodontics*, *31*(6), 411-423.

Siqueira Jr, J. F., & Rôças, I. N. (2009). Community as the unit of pathogenicity: an emerging concept as to the microbial pathogenesis of apical periodontitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *107*(6), 870-878.

Siqueira Jr, J. F., & Rôças, I. N. (2009). Diversity of endodontic microbiota revisited. *Journal of dental research*, *88*(11), 969-981.

Siqueira Jr, J. F., Alves, F. R., & Rôças, I. N. (2011). Pyrosequencing analysis of the apical root canal microbiota. *Journal of endodontics*, *37*(11), 1499-1503.

Siqueira Jr, J. F., Antunes, H. S., Rôças, I. N., Rachid, C. T., & Alves, F. R. (2016). Microbiome in the apical root canal system of teeth with post-treatment apical periodontitis. *PLoS One*, *11*(9), e0162887.

Sogin, M. L., Morrison, H. G., Huber, J. A., Welch, D. M., Huse, S. M., Neal, P. R., ... & Herndl, G. J. (2006). Microbial diversity in the deep sea and the underexplored "rare biosphere". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(32), 12115-12120.

Sundqvist, G. (1992). Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral microbiology and immunology*, *7*(5), 257-262.

Tani-Ishii, N., Wang, C. Y., Tanner, A., & Stashenko, P. (1994). Changes in root canal microbiota during the development of rat periapical lesions. *Oral microbiology and immunology*, *9*(3), 129-135.

Tzanetakis, G. N., Azcarate-Peril, M. A., Zachaki, S., Panopoulos, P., Kontakiotis, E. G., Madianos, P. N., & Divaris, K. (2015). Comparison of bacterial community composition of primary and persistent endodontic infections using pyrosequencing. *Journal of endodontics*, *41*(8), 1226-1233.

Vengerfeldt, V., Špilka, K., Saag, M., Preem, J. K., Oopkaup, K., Truu, J., & Mändar, R. (2014). Highly diverse microbiota in dental root canals in cases of apical periodontitis (data of illumina sequencing). *Journal of endodontics*, *40*(11), 1778-1783.

Xu, P., & Gunsolley, J. (2014). Application of metagenomics in understanding oral health and disease. *Virulence*, *5*(3), 424-432.

Zandi, H., Kristoffersen, A. K., Ørstavik, D., Rôças, I. N., Siqueira Jr, J. F., & Enersen, M. (2018). Microbial analysis of endodontic infections in root-filled teeth with apical periodontitis before and after irrigation using pyrosequencing. *Journal of Endodontics*, *44*(3), 372-378.

Zehnder, M., & Guggenheim, B. (2009). The mysterious appearance of enterococci in filled root canals. *International endodontic journal*, *42*(4), 277-287.

Bölüm 14

UYKU APNESİ VE PERİODONTAL SAĞLIK

Fatma UÇAN YARKAÇ[1]
Dilek ÖZKAN ŞEN[2]

1 Dr.Öğretim Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya
2 Arş. Gör. Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya

UYKU APNESİ VE PERİODONTAL SAĞLIK

İlk medeniyetlerden itibaren uyku bir merak ve gizem unsuru olmuştur (Cingi, 2010). Uyku ile ilgili bilinen ilk yazılı metin milattan önce 10. yüzyılda kadim Hint felsefesinin derinliklerinde, Upanişad yazılarında bulunmuştur (Cingi, 2010). Uyku, organizmanın geçici olarak çevreyle iletişiminin, çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde kesilmesidir (Cingi, 2010). Sağlıklı ve dengeli bir hayat için ihtiyaç duyulan uyku süresi kişinin genetik faktörlerine ve yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir (Kryger & Dement, 2000). Sağlıklı yetişkin bireyler günün 6 -9 saatini uykuda geçirmektedir (Basner et al., 2007; Panel et al., 2015). Uykunun süresi beyin fonksiyonları ile bağışıklık, endokrin ve kardiyovasküler sistemlerinin sağlığı açısından kritik bir öneme sahiptir (Panel et al., 2015). Yaşamımızın üçte birini uykuda geçirmemize rağmen uyku ve uyku bozukları hakkındaki bilgilerimiz oldukça yenidir (Cingi, 2010).

2014 yılında yayımlanan "International Classification of Sleep Disorders-3 (ICSD-3)" sınıflamasına göre uyku bozuklukları 7 ana başlık altında incelenir (Sateia, 2014):

- İnsomniler
- Uykuda solunum bozuklukları
- Santral kaynaklı hipersomniler
- Sirkadyen ritim bozuklukları
- Parasomniler
- Uykuda hareket bozuklukları
- Diğer uyku bozuklukları (Sateia, 2014).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Uykuda solunum bozukluklarından olan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan daralması (hipopne) veya kapanmasıdır (apne) (Armengot, Hernández, Miguel, Navarro, & Basterra, 2008). Yunanca, soluk alamama anlamına gelen apne; ilk kez 1973 yılında 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının olmaması olarak tanımlanmıştır (Armengot et al., 2008). OUAS ise hava yolu daralması ile oluşan hava akımının azalması veya tamamen durması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (Lugaresi & Plazzi, 1997).

Uyku sırasında oluşan obstrüksiyonlar sağlıklı bireylerde oldukça yaygın görülen bir durumdur. Apneler 10 sn'den fazla devam ettiğinde ve uyku süresince tekrarı 30'u aştığında patolojik olarak kabul edilmektedir. Apne,

hastalarının çoğunda 30 sn'den daha uzun sürmekte ve gece boyunca birçok kez tekrarlanmaktadır (Sarı, Tekin, Özdamar, Yakut, & Acar, 2011). Bu durum aralıklı hipoksiye, intratorasik basınç dalgalanmalarına, sempatik değişikliklere ve uyku bölünmesine neden olur (Dieltjens & Vanderveken, 2019; Medicine, 2005). Uyku sırasında meydana gelen değişiklikler nedeniyle OUAS hastalarında gündüz aşırı uyku haline, yorgunluğa, bilişsel performans bozukluğuna, düşük yaşam kalitesine, artan iş ve trafik kazası riskine, morbidite ve mortaliteye sık rastlanır (Dieltjens & Vanderveken, 2019).

Uyku apnesi en çok orta yaşta, obez kişilerde ve erkeklerde gözlenir (Young et al., 1993). Yaş ve vücut kitle indeksinin artmasıyla uyku apnesi görülme sıklığı da artış gösterir (Nieto et al., 2000). Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, kardiyak aritmiler, inme, diyabet, insülin direnci, dislipidemi gibi kardiyovasküler, serebrovasküler ve metabolik hastalıklar da OUAS hastalarında oldukça sık gözlenen hastalıklardır (Bradley & Floras, 2009; Selim, Won, & Yaggi, 2010).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı

Obstrüktif uyku apnesinin tanısında fizikî muayenenin yeri yoktur. Tanı için yapılan muayenede üst solunum yoluna (ÜSY) ait bulgular önemlidir (Schwab, Goldberg, & Pack, 1998). İlk kez 1965 yılında kesin tanıda kullanılan polisomnografinin (PSG) uygulanmasıyla uykudaki solunum bozuklukları üzerine çalışmalar hızlanmıştır (Enoz, 2007). Bu testte uyku esnasında beyin dalgaları, kalp atımları, kandaki oksijen miktarı, solunum düzeni gibi veriler kaydedilir (Pack, 1994; Skadvedt, 1993). PSG ile gündüz aşırı uykululuk hali tanıklı apne ve horlama durumu değerlendirilmektedir (Köktürk, 1999). Uyku apne sendromunda kesin tanısı için altın standart PSG olup, bu yöntem özel ekip ve ekipman gerektiren, pahalı bir yöntemdir (Köktürk, 1998a). Bu nedenle PSG uygulanacak olguların seçimi oldukça önemlidir (Köktürk, 1999).

Obstrüktif Uyku Apne Semptomları

Horlama

OUAS tanısı konulan hastaların primer belirtileri horlamadır. Uyku esnasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak önlenmesiyle oluşabilmektedir (Barış, 1993). OUAS'lı bireylerin çoğunda horlama durumu gözlenirken, her horlayan bireyde OUAS olmayabilir (Polo et al., 1991).

Tanıklı Apne

Uyku esnasındaki apne durumunu farketmeyen kişiler, genellikle yakınlarının farkındalığı sayesinde doktora başvururlar. OUAS tanısı alan

hastaların yakınları, horlamanın arasıra kesildiğini, solunumun durduğunu ancak karın ve göğüs hareketlerinin devam ettiğini belirtmektedirler (Köktürk, 1999; McNamara, Cistulli, Sullivan, & Strohl, 1994).

Gündüz Aşırı Uyku Hali

Obstrüktif uyku apne sendromu olan bireylerde, uykunun sık bölünmesi sebebiyle gündüz aşırı uyku hali (GAUH) olmaktadır (Köktürk, 1998c; Redline & Strohl, 1998). Uyku hali 30-60 yaş aralığındaki OUAS'lı yetişkinlerin %2-4'ünde gözlemlenen bir davranıştır (Young, Peppard, & Gottlieb, 2002). Uyku hali hafif/ağır dereceli olabilir. Uyku halinin ağırlığı apne periyodlarının süresi, sıklığı ve gece desatüre kalmaya bağlı olarak değişebilir (Köktürk, 1999).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri

Üst solunum yolları genişliğinin azalmasına neden olan faktörler OUAS'a eğilimi artırmaktadır. Cinsiyet, yaş, genetik faktörler, ırk, alkol ve sigara kullanımı, obezite, boyun çevresi, sedatif ilaç kullanımı ve diğer hastalıkların varlığı OUAS'ın risk faktörlerindendir (Pack, 2006; Stradling & Davies, 2004).

Yaş

Yaş artışı ile beraber kas tonusunda azalma görülür ve bu durum horlamaya neden olur. Ayrıca oksijen desatürasyonunun ve apne-hipopne indeksi seviyelerinin yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir (Caleman, 1999). Özellikle erkek bireylerde yaşlanmayla beraber farengeal rezistans artmakta ve OUAS için bir risk oluşturmaktadır. ÜSY'deki obstrüksiyonlara eğilimin, yaşla birlikte pulmoner- kardiyovasküler bozuklukları görülme sıklığının ve vücuttaki yağ dokusu miktarının artmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Barış, 1993; Köktürk, 1998b)

Cinsiyet

Obstrüktif uyku apnesi, çoğunlukla 40-65 yaş grubundaki erkek bireylerde kadın bireylere kıyasla iki kat daha fazla görülmektedir (Pack, 2006; Stradling & Davies, 2004). Bu durum, erkek bireylerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansının kadın bireylere kıyasla daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Dahası, vücuttaki androjenik yağ dağılımının boyun bölgesini de içine alan santral tipte olması, kadınlık hormonlarının koruyucu ve erkeklik hormonlarının ise tetikleyici etkisi de erkeklerde OUAS'ın daha sık gözlenmesinin bir diğer nedeni olabilir (Köktürk, 1998b).

Genetik

Obstrüktif uyku apnesi gelişiminde genetik faktörler rol oynamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda OUAS'ın bireyler ve toplumlar arasında farklılık göstermesi, genetiğin bu hastalık üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (Köktürk, 1998b).

Obezite

Obstrüktif uyku apnesi tanısı alan hastaların %60'ının obez bireyler olduğu görülmüştür. Vücut ağırlığındaki azalma ile de OUAS'ın klinik semptom ve bulgularında da bir azalma gözlenmektedir. (Schwab et al., 1998). Özellikle farengeal duvar çevresinde aşırı yağ birikimi ile apne arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Köktürk, 1998b). Santral obezitenin, solunum paternini ve ÜSY açıklığını etkileyerek OUAS'a eğilimi arttırdığı rapor edilmiştir (Köktürk, 1998b), (Deegan & McNicholas, 1995).

Boyun çevresi

Boyun çevresindeki artış OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Obstrüktif uyku apnesi boyun çevresinde yağ birikmesiyle havayolunun daralmasına neden olmaktadır. Ayrıca nedeni bilinmemekle beraber OUAS'lı bireylerde lateral farengeal duvarların kalınlaştığı gözlenmiştir Boyun çevresi kalınlığının kadınlarda 38 cm, erkeklerde ise 43 cm'in üzerinde olması OUAS açısından önemli bir risk oluşturmaktadır (Köktürk, 1998b; Köktürk & Köktürk, 1998).

Horlama

Uyku esnasındaki kas tonusundaki azalmayla birlikte ÜSY'de bir daralma ve horlama durumu ortaya çıkar. Bu daralma tüm segmenti kaplayıp obstrüksüyona neden olduğunda apne gelişir. Tüm horlayan kişilerde OUAS gelişmemekle birlikte kişilerin horlama durumu OUAS'ın oluşumuna katkıda bulunabilir (Köktürk, 1998b).

Baş ve Boyun Pozisyonu

Başın fleksiyonu ÜSY kollaps eğilimini artırmaktadır. Özellikle obez bireylerde boyun kısmının sıklıkla fleksiyonda olması, farengeal rezistansı artırmakta ve OUAS'ın gelişimine zemin hazırlamaktadır (Deegan & McNicholas, 1995).

Nazal Obstrüksiyon

Uyku sırasında normal nefes alışverişi burun yoluyla olmaktadır. OUAS olan hastalarda nazal rezistansın artmasına bağlı olarak, hastaların ağız solunumu yaptığı görülür. Bu durum nazal pulmoner refleksi tetik-

leyerek, periferik pulmoner rezistansı artırır ve alveoler hipoventilasyon meydana gelir (Papsidero, 1993). Septum deviasyonu ve mevsimsel allerjik rinit olan kişilerde de apne ve hipoapne görülebilir (Deegan & McNicholas, 1995).

Supin Pozisyonu

Uyku pozisyonu, ÜSY'nin morfolojisi ve ÜSY değişiklikleri üzerinde etkili olup, OUAS ve horlamaya sebep olan diğer bir önemli faktördür (Johal & Battagel, 2001). Bireyler yatar pozisyonda iken ister apnesi olsun ister olmasın havayolu yüzey alanı azalır, supraglottik rezistans artar (Deegan & McNicholas, 1995). Hava yolunun yüzey alanın daralması da zamanla uyku apnesi sendromunun gelişmesine neden olabilir.

ÜSY Rezistansı

Normalde, uyanıklıktan uykuya geçerken ÜSY rezistansının arttığı bildiriliştir. Üst solunum yollarında ki rezistansın artması kişilerin dilatatör kas aktivitesindeki fonksiyon kaybına bağlı olarak gelişir ve bireylerde OUAS görülme sıklığı artar (Schwab et al., 1998).

Alkol ve Sedatif İlaç Kullanımı

Alkol ve sedatif ilaç kullanımı, üst solunum yollarındaki nöromüsküler aktiviteyi baskılayarak OUAS için risk teşkil eder. İlaçlardaki etanol varlığı hem apne sıklığını artırır hem de apne süresini uzatır (Köktürk & Köktürk, 1998).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile İlişkili Hastalıklar

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konulan hastalarda kan ve idrar tetkikleri, arteriyel kan basıncı, arteriyel kan gazları, Ekokardiyografi, (EKO), Elektrokardiyografi (EKG), gündüz uyku halinin ve solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi tanıya yardımcı olmaktadır (Chokroverty, 2017). Yapılan bu tetkikler sonrasında uyku apne sendromu ile ilişkili olabilecek hastalıklar tespit edilebilir. Bunlar;

- ÜSY patolojileri
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Akciğer hastalıkları
- Gastrointestinal sistem hastalıkları
- Endokrin hastalıklar
- Kollajen doku hastalıkları

- Nöropsikiyatrik hastalıklar
- Diğer uyku hastalıklarıdır (Köktürk, 1998b; Köktürk & Tu, 2002; Pack, 2006).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Periodontal Duruma Etkisi

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan hastalarının büyük bir kısmı uyku sırasında ağız solunumu yapmaktadır (Çetinkaya, Fırat, Bozok, Alaaddinoğlu, & Ardıç). OUAS'lı bireylerde arka farenksteki obstrüksiyona bağlı olarak apne, hipopneler sırasında ve öncesinde, nöromüsküler aktivite düşerek çene açılır. Ağzın açılması ile mandibula aşağı doğru hareket eder, üst hava yolu duvarları daralır, dilatatör kas kontraksiyonu azalır böylelikle ağız solunumu gerçekleşir aynı zamanda da kollapsı teşvik eden mekanizma harekete geçer (Ruhle & Nilius, 2008). Yapılan bir çalışmada ağız solunumu yapan bireylerin %70'inde OUAS bulunduğu bildirilmiş ve ağız solunumunun genelde apne/hipopne aşamasının sonunda gerçekleştiği gözlenmiştir (Hernández et al., 1997). OUAS'lı bireylerde de polisomnografi sırasında, obstrüksiyon sonrasında %52 oranında ağız solunumu olduğu bildirilmiştir (Ruhle & Nilius, 2008).

Ağız solunumu ve dişeti hastalıkları arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlara rağmen ağız solunumunun kronik gingivitis gelişimini ve şiddetini etkileyen bir faktör olduğu kabul edilmektedir (Jacobson & Lınder-Aronson, 1972)**.** 6-12 yaş grubu çocukların değerlendirildiği bir çalışmada, gruplarda aynı miktarda plak olmasına rağmen, ağız solunumu yapan çocuklarda daha şiddetli gingivitis oluştuğu belirtilmiştir (Jacobson, 1973). Çocuklarda yüksek dudak hattının ve ağız solunumunun özellikle üst çene anterior bölgede gingival enflamasyona yatkınlığı artırdığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, ağız solunumunun palatal bölgeyi, yetersiz dudak kapanmasının ise hem palatal hem de labial bölgeleri etkilediği belirtilmiştir (Wagaiyu & Ashley, 1991). Ağız solunumu yapan bireylerde gingivitisin yanısıra üst çene anterior bölgede dişeti büyümeleri de gözlemlenebilmektedir (Lite, DiMaio, & Burman, 1955). Bu bölgelerde dişeti kırmızı renkte ve ödematöz olup çevre dokulardan kolayca ayırt edilebilir.

Ağız solunumu ile gingival inflmasyon arasındaki ilişkiyi ayrıntılı olarak ele alan çalışmalarda, dişetlerinin ödematöz ve hiperemik görüntüde olduğu, dudak kapanışının dental plak akümülasyonunu ve gingivitis gelişimini indüklediği ortaya konulmuştur. Ağız solunumunun zararlı etkisi büyük ölçüde yüzey dehidratasyonuna bağlı oluşmaktadır. Günümüzde

kabul edilen görüşler; gingival dokuların maruz kaldığı uzun süreli kuruluğun bakteriyel irritasyona karşı doku direncini düşürdüğü, kuruma proçesinin doğrudan inflamatuar bir reaksiyon geliştirdiği, tükürük akışının azalması ile tükürüğün antibakteriyel ve temizleyici etkisinin ortadan kalkarak, plak miktarında artışa veya plak içeriğinde değişikliğe neden olduğu ve ağızda daha patojenik bir mikrofloranın oluştuğu şeklindedir (Cortellazzi et al., 2008; Lite, 1949; Riar, 1970). Ağız solunumunun oral kavitede kuru bir ortam yarattığı, üst çenede bu kuruluğun etkisinin alt çeneye oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Ağız solunumuna bağlı gözlenen ağız kuruluğunun neden olduğu periodontal hastalık durumunun da büyük azı ve küçük azı dişlere kıyasla üst çene anterior dişlerde daha fazla olması beklenir (Jacobson, 1973). Ağız solunumu ve uyku sırasında dokuların oksijenlenmesinde aralıklı bir düşüş, günlük yaşam konforunun azalması ile karakterize OUAS; periodontal hastalığa yatkınlığı artırabilir (Kanmaz, Nizam, Başoğlu, Taşbakan, & Buduneli, 2019).

Periodontal hastalıklar için önemli risk faktörleri sayılan sigara içme, obezite ve diyabet OUAS için de bilinen risk faktörleri arasındadır (Arbes Jr, Agústsdóttir, & Slade, 2001; Filoche et al., 2010; Timmerman & Van der Weijden, 2006; Young, Skatrud, & Peppard, 2004). Gunaratnam ve arkadaşları periodontitis ve OUAS'ın sistemik enflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu ve OUAS hastalarında periodontitis görülme sıklığının dört kat yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Gunaratnam, Taylor, Curtis, & Cistulli, 2009). Seo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, periodontitis hastalarında OUAS görülme oranının yüksek olduğu tespit edilmiş, OUAS ve periodontitisin ilişkili olduğu belirtilmiştir (Seo et al., 2013). 687 hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, hastaların %17,5'inin periodontitis, %46,6'sının OUAS hastası olduğu belirlenmiştir. OUAS hastalarının da %60'ının periodontitis hastası olduğu tespit edilmiştir (Seo et al., 2013). OUAS tanısı olan hastalarda inflamatuar sitokin seviyelerinde artış gözlenmiştir. Bunlar artış sırası göz önüne alındığında; interlökin-1 beta (IL-1β), IL-6, C-reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve diğer sitokinler olarak belirlenmiştir (Minoguchi et al., 2004; Weijerman & De Winter, 2010). Yapılan bilimsel çalışmalara baktığımızda elde edilen sonuçlar; OUAS ve ileri düzey periodontal hastalıkların patogenezinde inflamatuar mediyatörlerin benzer mekanizmalarla bir risk oluşturduğunu göstermektedir (Gunaratnam et al., 2009). OUAS'ın tükürükteki IL-1β, IL-21 ve pentraxin-3 (PTX-3) seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı, ancak IL-6 ve IL-33 gibi pro-infamatuar sitokin seviyelerinde değişikliğe neden olduğu, OUAS'lı hastalarda proinflamatuar sitokin seviyelerinin artma eğiliminde olduğu belirlenmiştir (Nizam,

Basoglu, Tasbakan, Nalbantsoy, & Buduneli, 2014). OUAS'lı hastalardan alınan tükürük ve serum örneklerinde OUAS'ın şiddeti ile klinik periodontal durum arasında patofizyolojik bir ilişki görülmese de OUAS'ın şiddeti arttıkça matriks metalloproteinaz (MMP)-9 gibi kollajenazların salınımının arttığı ve serumdaki proMMP-9 miktarlarının olumsuz etkilendiği belirlenmiştir (Nizam et al., 2015). Bu çalışmalara dayanarak obstrüktif uyku apnesinin periodontal hastalığı tetiklediği söylenebilir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Tedavisi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı koyulması ve ciddiyetinin belirlenmesi tercih edilecek tedavi yöntemi tayini için önemlidir (Gould, Whyte, & Rhind, 1988). Ağırlığı ne olursa olsun OUAS tedavisinde ilk aşama risk faktörlerine karşı önlem alınmasıdır. Risk faktörlerine yönelik tedavide kilo verilmesi, yatış pozisyonunun değiştirilmesi, alkol ve sedatiflerden kaçınılması esastır (Sanders, 1994). Hastalığın spesifik tedavisi; ağız içi aparey kullanımı, Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (Continious Positive Airway Pressure, C-PAP) ve bifazik pozitif hava yolu basıncı (B-PAP) tedavisi, obstrüksiyonun yerinin tam olarak belirlenebildiği durumlarda ise cerrahi tedavidir (Çetinkaya et al.; Montserrat & Badia, 1999). CPAP uyku apnesinin tedavisinde ilk sıradaki yerini korumaktadır. Vakaların çoğunda C-PAP tedavisiyle ağız solunumunun azaldığı bildirilmiştir (Ruhle & Nilius, 2008). Literatürde C-PAP tedavisinin periodontal dokular üzerine etkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. OUAS tedavisinde kullanılan C-PAP; oda havasını hastanın solunum yoluna, düşük dirençli bir burun ve maske ile istenen basınçla aktarır, üst solunum yollarını açık tutarak sürekli bir pozitif basınç oluşturur ve ağız içinde oksijenlenmeyi arttırır (Chowdhuri, 2007). Bu nedenle OUAS'lı hastalarda tedavinin klinik periodontal ölçümlerde de iyileşme göstereceği düşünülmektedir. OUAS tedavisinin ağız sağlığını iyileştirebilir (Suzuki et al., 2016). Yapılan bir çalışmada OUAS bulunan bireylerin tedavi edilmesiyle; bireylerdeki ağız solunumunun engellendiği ve özellikle üst çene anterior bölgede bunun kısa dönemde bile gingival inflamasyon şiddetini azalttığı gözlenmiştir (Çetinkaya et al.).

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisinde mandibular ilerletici apareyler (MAD) de önemli bir rol oynamaktadır. Ağız içi apareyler kullanılarak yapılan bir araştırmada, hava yolu hava hacminin MAD kullanımıyla %27,6 oranında arttığı görülmüştür (Schmidt-Nowara et al., 1995). Marklund ve arkadaşları ise MAD kullanımının ağır apnede %25, orta apnede %60 ve hafif apnede %81 oranında başarısı sağladığını rapor etmişlerdir (Marklund, Verbraecken, & Randerath, 2012).

Cerrahi tedavilerde de %90 oranında başarı olmasına rağmen pahalı olması, hastaların cerrahi tedavi istememeleri ve ağız içi apareylerinde başarı oranının yüksek olması nedeniyle OUAS tedavisinde cerrahi tedaviler daha az tercih edilmektedir (Thornton, 1998). OUAS tanısı almış hastalarda problemin giderilmesi için uygulanan ağız içi apareyler tedaviye büyük katkı sağlamaktadır.

Ağız içi aparey kullanımı tedavide büyük avantaj sağlasa da apareylerin meydana getirebileceği komplikasyonlar hastaya anlatılmalı ve bu tedavi seçeneğinin hafif dereceli OUAS veya basit horlama durumlarında etkili olduğu belirtilmelidir. OUAS olan hastalarda gelişen ağız kuruluğu, diş gıcırdatması, ağız solunumu ve ağızın açık uyunması oral hijyeni olumsuz yönde etkilemektedir. Dahası OUAS hastalarının ağız içi aparey kullandıkları dönemde uykuya dalma güçlüğü yaşadığı, dişlerde ve çenelerde huzursuzluk ve ağrı hissine sahip oldukları bildirilmiştir (Thornton, 1998). Ağız içi aparey kullanımına bağlı olarak diş çürükleri de oluşabilmektedir. Bu nedenle dişlerin aparey tedavisi öncesi restoratif açıdan değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gereken dişlerin dolgularının yapılması gerekmektedir. OUAS hastalarında gelişen diş eti iltihaplarının da periodontal açıdan değerlendirilmesi, gingival enflamasyon durumunun takip edilmesi ve okluzyon, temporomandibular eklem rahatsızlıkları ve hareketli aparey tedavisi konularına hakim olması gerekmektedir (Barewal & Hagen, 2014).

Sonuçlar

Uyku sağlığı bireylerin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktördür. Uyku kalitesini olumsuz etkileyen Uykuda solunum bozukluklarından olan OUAS, uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan daralması (hipopne) veya kapanması olarak tanımlanmaktadır. OUAS tedavisi multidisipliner bir yaklaşımı içermelidir. Bu yaklaşım içerisinde KBB, göğüs hastalıkları, nöroloji, psikiyatri, kardiyoloji uyku bozuklarını birlikte değerlendirmelidir. OUAS hastalarının tedavi sürecinde ve bu süreçteki ağız sağlığının idamesinde diş hekimleri de almaktadır. Diş hekimlerinin de OUAS konusunda daha fazla bilgi ve beceriye sahip olması ve tedavide kullanılan apareylerin ağız sağlığını olumsuz etkilememesi için tedavi sürecinde diş hekimi ziyaretlerinin sıklığının artırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Arbes Jr, S. J., Agústsdóttir, H., & Slade, G. D. (2001). Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. *American Journal of Public Health, 91*(2), 253.

Armengot, M., Hernández, R., Miguel, P., Navarro, R., & Basterra, J. (2008). Effect of total nasal obstruction on nocturnal oxygen saturation. *American journal of rhinology, 22*(3), 325-328.

Barewal, R. M., & Hagen, C. C. (2014). Management of snoring and obstructive sleep apnea with mandibular repositioning appliances: a prosthodontic approach. *Dental Clinics, 58*(1), 159-180.

Barış, Y. (1993). Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. *Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ankara, Kent matbaacılık*, 1-4.

Basner, M., Fomberstein, K. M., Razavi, F. M., Banks, S., William, J. H., Rosa, R. R., & Dinges, D. F. (2007). American time use survey: sleep time and its relationship to waking activities. *Sleep, 30*(9), 1085-1095.

Bradley, T. D., & Floras, J. S. (2009). Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet, 373*(9657), 82-93.

Caleman, J. (1999). Oral and maxillofacial surgery fort the management of OSAS. *Otolaryngologic Clinics of North America, 32*, 235-241.

Chokroverty, S. (2017). Approach to the patient with sleep complaints *Sleep Disorders Medicine* (pp. 451-473): Springer.

Chowdhuri, S. (2007). Continuous positive airway pressure for the treatment of sleep apnea. *Otolaryngologic Clinics of North America, 40*(4), 807-827.

Cingi, C. (2010). Horlama ve Obstrüktif Uyku Apnesi.

Cortellazzi, K. L., Pereira, S. M., Da Silva Tagliaferro, E. P., Ambrosano, G. M. B., Zanin, L., De Castro Meneghim, M., . . . Meneghim, M. d. C. (2008). Risk indicators of gingivitis in 5-year-old Brazilian children. *Oral health & preventive dentistry, 6*(2).

Çetinkaya, B., Fırat, H., Bozok, Y., Alaaddinoğlu, E. E., & Ardıç, S. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu (OUAS) hastalarda sürekli pozitif hava yolu basıncı (C-PAP) tedavisinin periodontal parametreler üzerine etkisi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 26*(2), 95-100.

Deegan, P., & McNicholas, W. (1995). Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal, 8*(7), 1161-1178.

Dieltjens, M., & Vanderveken, O. M. (2019). *Oral appliances in obstructive sleep apnea.* Paper presented at the Healthcare.

Enoz, M. (2007). Effects of nasal pathologies on obstructive sleep apnea. *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE-, 50*(3), 167.

Filoche, S., Cornford, E., Gaudie, W., Wong, M., Heasman, P., & Thomson, M. (2010). Smoking, chronic periodontitis and smoking cessation support: reviewing the role of dental professionals. *New Zealand Dental Journal, 106*(2), 74.

Gould, G., Whyte, K., & Rhind, G. (1988). Airlie, N1. A., Catterall, JR, Shapiro, CM & Douglas, NJ: The sleep hypopnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis, 137*, 895.

Gunaratnam, K., Taylor, B., Curtis, B., & Cistulli, P. (2009). Obstructive sleep apnoea and periodontitis: a novel association? *Sleep and Breathing, 13*(3), 233-239.

Hernández, L., Ballester, E., Reolid, A., Fornas, C., Rodriguez Roisin, R., & Montserrat, J. (1997). Breathing route detected by conventional devices (thermistor). *Am J Respir Crit Care Med, 155*, A130.

Jacobson, L. (1973). Mouthbreathing and gingivitis: 1. Gingival conditions in children iowith epipharyngeal adenoids. *Journal of periodontal research, 8*(5), 269-277.

Jacobson, L., & Lınder-Aronson, S. (1972). Crowding and gingivitis: a comparison between mouthbreathers and nosebreathers. *European Journal of Oral Sciences, 80*(6), 500-504.

Johal, A., & Battagel, J. (2001). Current principles in the management of obstructive sleep apnoea with mandibular advancement appliances. *British Dental Journal, 190*(10), 532-536.

Kanmaz, B., Nizam, N., Başoğlu, Ö. K., Taşbakan, M. S., & Buduneli, N. (2019). Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda CPAP tedavisinin klinik periodontal duruma etkisi: Altı yıllık takip. *Acta Odontologica Turcica, 37*(2), 42-47.

Köktürk, O. (1998a). Köktürk N. *Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 46*(3), 288-300.

Köktürk, O. (1998b). Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 46*(2), 193-201.

Köktürk, O. (1998c). Uykuda solunum bozuklukları. *Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 46*, 187-192.

Köktürk, O. (1999). Obstrüktif uyku apne sendromu. Klinik özellikler. *Tuberk Toraks, 47*, 117-126.

Köktürk, O., & Köktürk, N. (1998). Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 46*(3), 288-300.

Köktürk, O., & Tu, Ç. (2002). Obstrüktif uyku apne sendromu ilişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 50*(1), 104-118.

Kryger, M., & Dement, W. (2000). RT (editors): Principles and Practice of Sleep Medicine, Ed 3. St. Louis, MO: WB Saunders Company.

Lite, T. (1949). Mouth breathing: Acontributing factor in the Etiology of gingival irritation. *J. Dent. Med., 4*, 13-20.

Lite, T., DiMaio, D. J., & Burman, L. R. (1955). Gingival pathosis in mouth breathers: a clinical and histopathologic study and a method of treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 8*(4), 382-391.

Lugaresi, E., & Plazzi, G. (1997). Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome–an overview. *Respiration, 64*(Suppl. 1), 11-14.

Marklund, M., Verbraecken, J., & Randerath, W. (2012). Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *European Respiratory Journal, 39*(5), 1241-1247.

McNamara, S., Cistulli, P., Sullivan, C., & Strohl, K. (1994). Clinical aspects of sleep apnea. *Lung biology in health and disease, 71*, 493-528.

Medicine, A. A. o. S. (2005). International classification of sleep disorders. *Diagnostic and coding manual*, 51-55.

Minoguchi, K., Tazaki, T., Yokoe, T., Minoguchi, H., Watanabe, Y., Yamamoto, M., & Adachi, M. (2004). Elevated production of tumor necrosis factor-α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest, 126*(5), 1473-1479.

Montserrat, J., & Badia, J. (1999). Upper airway resistance syndrome. *Sleep medicine reviews, 3*(1), 5-21.

Nieto, F. J., Young, T. B., Lind, B. K., Shahar, E., Samet, J. M., Redline, S., . . . Pickering, T. G. (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Jama, 283*(14), 1829-1836.

Nizam, N., Basoglu, O. K., Tasbakan, M. S., Holthöfer, A., Tervahartiala, T., Sorsa, T., & Buduneli, N. (2015). Do salivary and serum collagenases have a role in an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease? A preliminary case–control study. *Archives of oral biology, 60*(1), 134-143.

Nizam, N., Basoglu, O. K., Tasbakan, M. S., Nalbantsoy, A., & Buduneli, N. (2014). Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. *Journal of periodontology, 85*(7), e251-e258.

Pack, A. I. (1994). Obstructive sleep apnea. *Advances in internal medicine, 39*, 517-567.

Pack, A. I. (2006). Advances in sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine, 173*(1), 7-15.

Panel, C. C., Watson, N. F., Badr, M. S., Belenky, G., Bliwise, D. L., Buxton, O. M., . . . Grandner, M. A. (2015). Joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on

the recommended amount of sleep for a healthy adult: methodology and discussion. *Sleep, 38*(8), 1161-1183.

Papsidero, M. J. (1993). The role of nasal obstruction in obstructive sleep apnea syndrome. *Ear, nose & throat journal, 72*(1), 82-84.

Polo, O. J., Tafti, M., Fraga, J., Porkka, K. V., Déjean, Y., & Billiard, M. (1991). Why Don't All Heavy Snorers Have Obstructive Sleep Apnea? 1, 2. *Am Rev Respir Dis, 143*, 1288-1293.

Redline, S., & Strohl, K. P. (1998). Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clinics in chest medicine, 19*(1), 1-19.

Riar, D. (1970). Mouth breathing and gingival health. *J. Indian. Dent. Ass., 42*, 13-16.

Ruhle, K. H., & Nilius, G. (2008). Mouth breathing in obstructive sleep apnea prior to and during nasal continuous positive airway pressure. *Respiration, 76*(1), 40-45.

Sanders, M. (1994). Medical therapy for sleep apnea. *Principles and practice of sleep medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co*, 678-693.

Sarı, H., Tekin, M., Özdamar, O. I., Yakut, H., & Acar, G. (2011). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda vücut kitle indeksi ve boyun çevresi ölçümlerinin apne hipopne indeksiyle korelasyonu. *Türk Otolarengoloji Arşivi, 49*(4), 67-73.

Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders. *Chest, 146*(5), 1387-1394.

Schmidt-Nowara, W., Lowe, A., Wiegand, L., Cartwright, R., Perez-Guerra, F., & Menn, S. (1995). Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep, 18*(6), 501-510.

Schwab, R., Goldberg, A., & Pack, A. (1998). Sleep Apnea Syndromes. AP Fishman (Ed.). Fishman‘s Pulmonary Diseases and Disorders (s. 1617-1637): New York: McGraw Hill Book Company.

Selim, B., Won, C., & Yaggi, H. K. (2010). Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clinics in chest medicine, 31*(2), 203-220.

Seo, W. H., Cho, E., Thomas, R., An, S. Y., Ryu, J. J., Kim, H., & Shin, C. (2013). The association between periodontitis and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *Journal of periodontal research, 48*(4), 500-506.

Skadvedt, O. (1993). Localization of site obstruction in snorers and patients with obstructive sleep syndrome: a comparison of fiberoptic nasopharyngoscopy and pressure measurements. *Acta Otolaryngol, 113*, 206-209.

Stradling, J., & Davies, R. (2004). Sleep· 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax, 59*(1), 73-78.

Suzuki, S., Kojima, Y., Takayanagi, A., Yoshino, K., Ishizuka, Y., Satou, R., . . . Sugihara, N. (2016). Relationship between obstructive sleep apnea and self-assessed oral health status: An internet survey. *The Bulletin of Tokyo Dental College, 57*(3), 175-181.

Thornton, W. K. (1998). Should the dentist independently assess and treat sleep-disordered breathing? *TEXAS DENTAL JOURNAL, 115*, 9-20.

Timmerman, M., & Van der Weijden, G. (2006). Risk factors for periodontitis. *International journal of dental hygiene, 4*(1), 2-7.

Wagaiyu, E., & Ashley, F. (1991). Mouthbreathing, lip seal and upper lip coverage and their relationship with gingival inflammation in 11–14 year-old schoolchildren. *Journal of clinical periodontology, 18*(9), 698-702.

Weijerman, M. E., & De Winter, J. P. (2010). Clinical practice. *European journal of pediatrics, 169*(12), 1445-1452.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine, 328*(17), 1230-1235.

Young, T., Peppard, P. E., & Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine, 165*(9), 1217-1239.

Young, T., Skatrud, J., & Peppard, P. E. (2004). Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama, 291*(16), 2013-2016.

Bölüm 15

DENTAL İMPLANT UYGULAMALARINDA KARŞILAŞILAN KOMPLİKASYONLAR

Muhammed Yusuf Kurt[1]
Bilal Ege[2]
Mahmut Koparal[2]

1 Araş.Gör.Dt., Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye
2 Doç.Dr., Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

1. Giriş

Kemik içi implantlar eksik dişlerin protetik rehabilitasyonunda günümüzde en çok kullanılan yöntemlerdendir. Tam veya kısmi dişsizliğe sahip olan hastaların protetik rehabilitasyonunda implantların kullanılması diş hekimliği tedavilerinin kapsamını da zamanla genişletmiştir. Ayrıca günümüze kadar uygulanan çok sayıda implant tedavileri ile bu konu üzerine yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalar implant uygulamalarının uzun dönem sonuçları hakkında geniş bir bilgi sunmaktadır.

Diş hekimliğinde kemik içi implant uygulamaları yüksek başarı oranlarına sahip olmasına rağmen işlem esnasında veya sonrasında çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Günümüzde gelişen teknolojinin de yardımıyla implantoloji hekimler arasında oldukça popüler hale gelmiş ve hekimler yoğun bir şekilde dental implantları uygular hale gelmiştir. Geçmişe oranla daha fazla olan bu uygulamalar beraberinde komplikasyonların da sık görülmesine neden olmaktadır. Cerrahi ve protetik açıdan görülen bu problemlerin çözümü için implantoloji bilimi sürekli yeni bilgiler üretmektedir. İmplant komplikasyonlarındaki bu artışın farklı sebepleri bulunmaktadır. Komplikasyon artışındaki sebeplerden ilki uygulanan implant sayısının geçtiğimiz 15 yıl içerisinde ciddi oranlarda artmış olmasıdır. Bir diğeri de dental implant tedavisini uygulayan ve klinik deneyimleri değişken olan diş hekimi sayısının artmasıdır.

Kemik içi implantlar diş hekimliğinde ilk kez uygulanmaya başlandığında genellikle ağız, diş ve çene cerrahları ile periodontologlar tarafından uygulanırken; günümüzde uzman diş hekimleri ile rutinde oral veya periodontal cerrahi uygulayan veya uygulamayan birçok genel diş hekimi tarafından yaygın şekilde uygulanır hale gelmiştir. 2002 yılından 2006 yılına kadar geçen 4 yıllık sürede implantolojiyi uygulayan genel diş hekimlerinin sayısının 4 kat arttığı belirtilmiştir (1). Sayısal anlamdaki bu artışın implant komplikasyonlarının artışıyla doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Dental implant komplikasyonlarındaki artışın bir diğer sebebi de özellikle ciddi atrofik, geniş defektli alanlara ileri augmentasyon teknikleriyle daha hassas cerrahilerin daha sık yapılıyor olmasıdır. Çünkü komplikasyon oluşma ihtimali vakanın sert ve yumuşak doku hacmi ile doğrudan ilişkilidir.

Dental implantolojide cerrahi kaynaklı komplikasyonların önemli bir kısmı önlenebilir durumdadır. Christman A. ve ark. ameliyat sırasında ve sonrasında ortaya çıkan komplikasyonların azaltılmasına yönelik dental implant yerleştirilmesi için bir ön güvenlik kontrol listesi tasar-

lamışlardır (2). Bu liste, planlama aşamasında, operasyon sürecinde ve postoperatif dönemde izlenmesi gereken adımları belirlemeye çalışmaktadır. Genel olarak hastanın, panoramik film ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile radyografik olarak değerlendirilmesi, tıbbi ve dental anamnezinin ayrıntılı şekilde sorgulanması, özellikle mental ve alveolaris inferior sinir gibi anatomik yapıların işlem öncesinde değerlendirilmesi, kullanılacak malzemede üreticinin tavsiyelerine uyulması, riskli alanlardan işlem esnasında ve sonrasında radyografilerin alınması ile operasyon sonrası hastanın takibinin yapılmasının önlenebilir komplikasyonların görülme sıklığını azaltacağı düşünülmektedir. Bu yazımızda dental implant uygulamalarında cerrahi bakış açısıyla yaygın olarak karşılaşılan komplikasyonları değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

1.1. İmplant Cerrahisi Öncesi Hasta Değerlendirmesi

Hastalar diş tedavilerinden sonra hayatlarına kaldıkları yerden devam edebilmektedir. Ancak implant cerrahisi uygulanacak hastalarda bulunabilen sistemik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar postoperatif dönemi yakından etkilemektedir. Yazımızın bu bölümünde sistemik hastalığı olan bireylerdeki risk faktörlerine değineceğiz. Sistemik rahatsızlıklardan en sık görülen kardivasküler hastalıkların mevcudiyeti hasta için implant cerrahisini kontrendike edebilecek riskler barındırmaktadır. Bunlar özellikle son bir ay içinde miyokard enfarktüsü öyküsü, dekompanse konjestif kalp yetmezliği, kontrolsüz bir atriyal veya ventriküler disritmi ve kritik aort darlığı öyküsü varlığıdır. Bu hastalarda dental implant uygulamaları kontrendikedir. Kontrol altında kalp hastalığı bulunan hastalar genel olarak kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak yine de hastaların sistemik durumu ve kullandığı ilaçlar bakımından doktorundan konsültasyon istenmelidir.

Sistemik sorunlardan bir diğer önemli rahatsızlık ise karaciğeri ilgilendiren problemlerin varlığıdır. Bunların başlıcalısı karaciğer fonksiyon bozukluğudur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu; aşırı alkol kullanımı, hepatit, genetik faktörler sonucunda oluşabilmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kanama problemleri oluşabilmektedir. Kullanılan ilaçlar böbrekte elimine edilen ilaçlarla değiştirilmelidir. Karaciğer tarafından detoksifiye edilen eritromisin gibi makrolid antibiyotikler, azitromisin ve klindamisin. metronidazol dikkatli kullanılmalıdır. Ağrı yönetiminde non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAII) gastrointestinal sistemde kanama gibi bir yan etkisi olduğundan genellikle kontrendikedir.

Böbrek hastalığı olan bireyler implant cerrahisi için kesin kontrendikasyon oluşturmazlar. Diyaliz hastalarında uygulanacak dental tedavi diyaliz günleri arasında hastaların antikoagülan ilaç kullanmadığı dönemde yapılmalıdır. Amoksisilin ve klindamisin bu hastalarda dozajı ayarlanarak kullanılabilir. Analjezik olarak asetaminofen, bazı NSAII'ler (ibuprofen), hidrokodon ve hidromorfon kullanılabilir. Böbrek yetmezliği yaşayan hastalar ile böbrek nakli olan hastalarda enfeksiyon kontrolü önem arz etmektedir. Ayrıca bu hastalarda çok iyi düzeyde ağız hijyeni sağlanmalıdır. Hastaya artmış enfeksiyon riski anlatılmalı ve yakın takibi yapılmalıdır.

Kontrol altında olmayan diyabet, dental implant cerrahisi için kontrendikasyon oluşturabilir. Kontrolsüz diyabet, kemik ve yumuşak dokudaki iyileşme bozukluğu ve artmış enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda dental implant uygulamasının başarısı hemoglabin A1C'nin %7'den düşük olması ve optimal ağız hijyeninin sağlanmasına bağlıdır.

Kemik düzenleyici ajanlar ve antirezorptifler; kemik metastazı yapabilen akciğer, göğüs, prostat kanseri hastaları ile osteoporoz gibi metabolik kemik hastalığı bulunan bireylerde tedavi amaçlı kullanılan ilaçlardır. Literatürde antirezorptif kullanan hastalar için değişken bilgiler ve öneriler mevcuttur. Antirezorptif ilaç tedavisi alan hastaya implant tedavisi, hastanın çenesinde osteonekroz gelişme ihtimalini anlayıp riski kabul etmesiyle gündeme gelebilir. İlaç tedavisinin bir süreliğine kesilmesi kararı, tedavisini uygulayan uzman doktora danışılarak verilmelidir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği onkolojik dozda antirezorptif tedavi alan hastalarda elektif dentoalveolar cerrahinin yapılmasını önermemektedir. Eğer yapılacaksa risk, kâr-zarar durumuna göre iyi değerlendirilmelidir (3). Sigara kullanımı hastanın genel sağlığı üzerinde olumsuz etkilere sebep olmasının yanında, dental implantların başarısını ve ağızda kalım süresini doğrudan etkilemektedir. Sigara içen hastalarda, implant çevresinde kemik kaybının daha fazla olduğu ayrıca implant başarısızlığının daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (4).

Yaşlı bireylerde kronik hastalıklarda artma ve hareket kabiliyetinde azalma sık görülür. İlerleyen yaşla birlikte tükürük akışının azalması ağız kuruluğuna neden olmaktadır. Bununla birlikte kişilerin kullandığı ilaçlar da artmış çürük riskine ve tükürük akışında azalmaya sebep olabilmektedir. Yaşlı bireyler hareket kabiliyetinde azalma sonucu ağız hijyenini yeterince sağlayamayıp, ağız ve diş sağlığına gerekli özeni göstermekte zorlanırlar. Tüm bu olumsuz durumlara rağmen Schimmel

ve ark. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda yaptıkları çalışmada dental implantların osteointegrasyonun olumsuz etkilenmediğini öne sürmektedir (5). Ancak daha geniş kapsamlı çalışmalara bu konuda ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

1.2. İmplant Cerrahisi Esnasında ve Sonrasında Karşılaşılabilen Komplikasyonlar

1.2.1. Kanama

Kanama; bütün cerrahi işlemlerde olduğu gibi dental implant cerrahisinde de işlemin olağan bir parçasıdır. Büyük kanamalar dental implant cerrahisinde nadirdir fakat yaşamı tehdit edebileceği için önemlidir. Sistemik sorunlar veya bölgesel anatomi kanamaya sebep olabilir. Sistemik sorunlar kaynaklı oluşan kanama kullanılan ilaca bağlı veya koagülopati problemi oluşturan hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Diş hekimliği rutininde sıklıkla kanama problemi yaşanan hasta gruplarından en belirgin olanı antikoagülan-warfarin kullananlardır. Literatürdeki mevcut kılavuzların çoğu INR (International Normalized Ratio)'si 3.5'in altında olan hastalarda antikogüloterapide herhangi bir düzenleme yapılmadan basit diş çekimi gibi minör oral cerrahi işlemlerin yapılabileceğini bildirmektedir (6). Warfarin kullanan hastada koagülasyon değerleri ayarlanmayacaksa diş çekimi ve dental implant yerleştirilmesi işlemi aşamalı olarak gerçekleştirilmelidir. Hong ve ark. yaptığı çalışmada INR değeri kabul edilebilir değer olan 3.3'ün üzerindeki hastalarda yapılan dentoalveoler cerrahi işlem ve implant cerrahisi uygulanan hastalarda kanama problemi yaşanmadığını bildirmiştir (7). Yazarlar çalışmalarında literatürle uyumlu olarak kanama probleminin warfarin kullanan dentoalveoalar cerrahi işlem uygulanan hastalarda %2 oranında; implant cerrahisi de dahil diğer cerrahi işlem uygulanan hastalar da dahil edildiğinde %4.8 oranında oluşmuştur. Antikoagülan ilaç kullanımında cerrahi işlemlerin yapılabilmesi hususunda şu ana kadar kesin bir fikir birliği olmasa da cerrahi işlemin zorluğu ve hastanın o andaki durumunun değişkenliği göz önünde bulundurularak hastanın doktoruyla konsültasyon yapılması ve böylece karar verilmesi önerilmektedir.

Kanama problemiyle karşılaşılmasının bir diğer sebebi de anatomik varyasyonların varlığıdır. Genel sağlık durumu, kan basıncı, kullanılan ilaçlar, cerrahi işlemin süresi, ameliyatın boyutu, vazokonstrüktör kullanımı kanama miktarını etkilemektedir. Kanama genel olarak bir kişinin 5000 ml kanı olduğu kabul edilerek değerlendirilebilir. Bir kişinin kan

basıncı 20 mmHg düştüğünde kan kaybının 500 ml'den büyük olduğu ve kalp hızının %20 arttığı bilinmelidir (8).

Maksiller kemikte implant yerleştirilmesi sırasında kanama problemiyle karşılaşılması nispeten nadirdir. Kanamalar intraosseöz damarların yaralanmasından kaynaklı olabilir. İşlem öncesinde bilgisayarlı tomografi görüntülerinin değerlendirilmesi iki boyutlu radyografik görüntülerde tespit edilemeyen damarların tespitinde faydalıdır. Anterior veya posterior burun kanaması, dişetinde hızlı şişme bu kanama probleminin sıklıkla karşılaşılan bulgularıdır. Kanama lokal yollarla kontrol edilemediğinde bir nazal endoskop veya endoskop mevcut değilse Caldwell-Luc prosedürüyle yaralı damar tespit edilerek koagüle edilebilir (9).

Mandibulada özellikle anterior mandibulada meydana gelen kanamalar ciddi sorunlar oluşturabilmektedir. Özellikle submandibular ve sublingual konkaviteye sahip çenelerde implantlar yerleştirilirken dikkatli olunmalıdır. Submental ve sublingual arterler ağız tabanında yaralanma ihtimali olan damarlardır. Bu arterler lingual kortikal tabakaya yakın olarak geçebilir veya dallarının aksesuar foramen oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Dubois ve ark. yaptığı çalışmada 18 hayatı tehdit eden kanama vakası incelenmiş bunların çoğunun mandibular kanin kanin arasında ve implant cerrahisi esnasında oluştuğunu bildirmiştir (10).

Lingual perforasyon riski kemikte konkavitenin fazla olduğu çenelerde ve flep kaldırılmadan yapılan cerrahi işlemlerde daha yüksektir. Perforasyon oluşmuşsa vakanın hem kanama hem de hava yolunun korunmasını içermelidir. Literatürde 18 hastanın 8'inde entübasyon, 7'sinde trekeostomiye ihtiyaç duyulduğu sadece 3'ünün gözlemle kontrol edildiği bildirilmiştir (10). Böyle bir kanama durumunda hemen bimanuel kompresyon, kanama bölgesine vazokonstrüktörlü lokal anestezik enjeksiyonu yapılmalı ve hastanın kan basıncı kontrol edilmelidir.

Bu süreçte hastanın hava yolu hekim tarafından emniyete alınmalıdır. Hasarlı damarın doğrudan bağlanması, derin suturasyon ve flep adaptasyonu kanamayı kontrol etmede kullanılacak diğer temel yöntemlerdendir. Kanamanın kontrol edilebildiğine dair şüphe varsa, emniyete almak için hastanın en yakın hastaneye nakli düşünülmelidir. Literatürde şiddetli kanama ve hematom oluştuğunu bildiren vakalar çok nadir olmasına rağmen böyle bir komplikasyonun sonuçları çok ciddi olabilmektedir. Hematomun yaygın olduğu durumlarda olası enfeksiyonun önlenmesi için antibiyotik tedavisi verilmelidir. Bütün bu istenmeyen

durumların önlenmesi için iyi bir planlama ve özellikle bilgisayarlı tomografi görüntülerinin ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir.

1.2.2. Sinir Hasarı

Dental implant cerrahisinde dirilleme işlemi yapılırken inferior alveolar kanala veya mental foramene girilmesi sinirin kesilmesine veya kopmasına sebep olabilir. Buna ek olarak yumuşak dokudaki diseksiyon ve ekartasyon esnasındaki baskı ve germe ile iğne ve bistüri hasarı da lingual veya mental sinirde hasara sebep olabilmektedir. Sinir dokusunda oluşan hasarın boyutu ve tipi önemlidir. Literatürde sinir hasarının seviyesi sınıflandırılmıştır.

- Nöropraksi; sinirin ezilmesi veya çekilmesi sonucunda oluşan sinir hasarına verilen isimdir. Ortalama dört hafta içinde oluşan bu sinir hasarı geriye dönmektedir (11).

- Aksonotmezis; nöropraksiden biraz daha ağır gelişen sinir hasarıdır. Aksonlardan bazılarında hasar olmasına rağmen sinirin genel yapısı sağlamdır. Postoperatif süreçte 5.-11. haftadan 10. aya kadar devam edebilen bir iyileşme periyodu görülür (12).

- Nörotmezis; sinirin devamlılığının bozulduğunu ve uyarının iletilemeyeceği durumu tanımlamaktadır. Sinirin devamlılığının sağlanması ise mikrocerrahi girişim gerektirir ve genel anlamda prognoz iyi değildir (12).

Sinir hasarının varlığında hasta sinirin sensöriyal alanında, hipoestez (azalmış his), parestezi (uyuşma, karıncalanma), hiperestezi (artan hassasiyet), disestezi (ağrılı his) veya anestezi (tam his kaybı) bulgularını tarif edebilir. Dental implant cerrahisinde olası sinir hasarlarından korunmak için özellikle alveolaris inferior ve mental sinirin konumunun panoramik radyografinin yanısıra CBCT ile belirlenmesi oldukça önemlidir. Mevcut radyorafilerde kalibrasyon kaynaklı hatalı ölçümlerin olabileceği unutulmamalı ve buna nedenle dental implantlar ile sinir arasında 2 mm'lik bir güvenlik sınırı bırakılmalıdır (13). Bununla birlikte dental implant cerrahisinde sinir hasarından şüpheleniliyorsa işlem esnasında hemen radyografi alınmalıdır.

Literatürde dental implant cerrahisi sonrası sinir hasarı oluşumunda uygulanacak yaklaşımlarla ilgili implantın birkaç tur geri alınması veya ileri durumlarda implantın çıkarılması arasında değişen görüşler mevcuttur. Cerrahi işlemin hemen ardından bildirilen bir sinir hasarı bulgusu varsa önce bu durumun implantın sinir ile yakın ilişkisinden mi yoksa cerrahi işlem sırasındaki ekartasyon gibi diğer faktörlerden

mi kaynaklı olduğu tespit edilmelidir. Kemik sıkışmasına bağlı olarak gelişen durumlarda implantın birkaç tur geri çıkarılması ile düzelme görülen vakalar varken; implantın sinirle direkt ilişkisinin radyografik olarak tespit edildiği durumlarda tedavi olarak radikal yaklaşarak implant çıkarılmalıdır.

16 haftadan daha uzun süren sinir hasarı semptomlarının varlığında ise sinir kılıfı hasarının mevcut olabileceği ve buna yönelik bir mikrocerrahi girişim gerekebileceği düşünülmelidir (14). Enflamasyon sürecinden kaynaklı oluşabilecek semptomlarda ise 3 hafta steroid ve antiinflamatuvar tedavisi uygulanmalı, eğer takibinde bir düzelme görülmüyorsa mikrocerrahi girişim önerilmektedir (12).

1.2.3. Periapikal İmplant Patozisi

Dental implant cerrahisi esnasında implant soketinin hazırlanması esnasında komşu dişin beslenmesini sağlayan kan damarlarının hasar görmesi de söz konusu olabilmektedir. Bu durum komşu dişin vitalitesine zarar verebilir. Periapikal patozis denilen bu durumun nedenleri arasında implant yerleştirirken kemiğin fazla ısınmasına bağlı oluşan nekroz, mikrobiyal kontaminasyon gibi faktörler de etkili olmaktadır. Bu gibi durumlarda tedavi olarak komşu dişlerin endodotik tedavisi, apikal rezeksiyonu veya çekimi düşünülebilir (15).

Patozisten kaçınmak için implant ve komşu doğal diş arasında 1.5- 2 mm'lik bir mesafenin bırakılmasının ideal olduğu unutulmamalıdır. Bir diğer istenmeyen durum olan retrograt periimplantitisten kaçınmak için de peripikal lezyonlu bölgelere immediat implantasyondan kaçınılması önerilmektedir (16). Aksi durumda implantın apikalinde oluşan bir retrograt periimplantitis tablosunun tedavisinde apikal küretaj, debridman ve takibinde osteoentegre değilse implantın çıkarılması gerekmektedir (16).

1.2.4. İmplantlar Arası Mesafenin Azlığı

İntraosseöz olarak yerleştirilen dental implantların çevresinde istenen bağ doku ataşmanının oluşabilmesi için dişsiz kretin mukoza kalınlığının yeterli olması gerekmektedir. İki implant arasında gereken mukozal kalınlığı sağlayacak yeterli uzaklık yoksa, krestal kemik rezorbe olmaktadır (17). İmplantlar arası kemik kaybının artması ise dental papilla kaybıyla sonuçlanmaktadır. Papil kaybını takiben dişlerin birbirleriyle temas yüzeylerinin bulunduğu alanda üçgen şeklinde rezorbsiyon alanları meydana gelir. Oluşan bu interproksimal kemik kaybının önlenmesi için implantlar arası mesafenin 3 mm ve daha fazla olması gerekmektedir (18).

1.2.5. Çene Kırığı

Dental implant cerrahisinin komplikasyonlarından birisi de çeneye implantlar yerleştirilirken oluşan strese bağlı olarak daha az mineralize bölgelerde oluşabilecek çene kırıklarıdır (19). Vida tipi bir implantın aşırı sıkılması veya implantlarda uygun olmayan biyomekanik tasarım çene kırıklarına sebep olmaktadır. Park ve ark. yaptıkları çalışmada 7 mm'den az kemik yüksekliğine ve 6 mm'den az genişliğe sahip çenelerde kırık riskinin arttığını bildirmiştir (20). Kırıkların önlenmesi için atrofik çenelerde kısa implantların kullanımı veya augmentasyon işlemleri ile kemik hacminin artırılarak implantların uygulanması gerekir.

İmplant cerrahisinden sonra meydana gelen kırıklarda osteomyelit, hatalı iyileşme veya hiç iyileşmeme, fonksiyon ve beslenme bozuklukları meydana gelebilmektedir. İmplant kaynaklı çene kırığı vakalarında, kırık hatları iyi sınırlıysa protez kullanılmadan, yumuşak diyete başlanılmalıdır. Ayrıca implantlar arasında meydana gelen kırık vakalarında kırığın her iki tarafındaki implantlara abutmentleri içeren tel destekli akrilik aparey uygulanabilir (21). Tedavide son seçenek açık redüksiyon, internal fiksasyon ve gerekiyorsa rekontrüksiyon plağının kullanılmasıdır.

1.2.6. Enfeksiyon

Dental implantlar ile ilişkili enfeksiyonlara genelde şişlik, ağrı, akıntı ve diş etinin eritemli görüntüsü eşlik eder. Erken dönem implant enfeksiyonlarının temel sebebi implantın kontamine olmasıdır. İmplant soketinin hazırlanması esnasında kullanılan frezlerin yetrince temiz olmaması da enfeksiyon sebeplerindendir. Bu nedenle çapraz enfeksiyon riski ile erken periimplantitisin oluşmaması için cerrahi aletler düzenli şekilde sterilize edilmelidir. Ayrıca bütün cerrahi işlemlerde olduğu gibi ameliyat süresinin gereğinden uzun sürmesi de enfeksiyonu etkilemektedir. Bu nedenle mesleki kabiliyet ve tecrübe implant başarısını ve enfeksiyonunu dolaylı şekilde etkilemektedir.

Postoperatif enfeksiyonun klinik tablosunda genelde ağrı, 38°C'den yüksek ateş ve pürülan akıntı görülür. Erken dönem enfeksiyonları implant yerleştirmesini takiben ilk 1 hafta içerisinde oluşan enfeksiyonlardır. Postoperatif 1. haftadan abutment yerleştirilinceye kadar gelişen enfeksiyonlara ise geç enfeksiyonları denilmektedir (22). Erken dönem enfeksiyonlarının çoğu genelde greft kullanılan vakalarda görülmektedir. Bu nedenle ileri sert ve yumuşak doku augmentasyonlarının yapıldığı vakalarda biyomateryallerin kontamine olmamasına dikkat edilmeli, yara primer kapatılmalı ve postoperatif iyileşme sıkı takip edilmelidir.

Günümüzde birçok klinisyen enfeksiyon kontrolünde sıklıkla antibiyotikleri kullanmaktadır. Dental implant yerleştirilmesini takiben oluşabilecek enfeksiyonları önlemek ve böylece erken dönem implant kayıplarını azaltabilmek için profilaktik antibiyotik uygulamaları tercih edilebilir. Ancak preoperatif antibiyotik kullanımı konusu araştırmacılar arasında hala tartışmalı bir konudur. Kimi yazarlar antibiyotik tedavisinin preoperatif tek doz ve takip eden 3 gün boyunca kullanılmasını önermektedir. Bununla birlikte Kholey ve ark. çalışmalarında daha büyük bir örnekleme ihtiyaç duyulduğunu belirtmiş olsalar da preoperatif tek doz kullanılan antibiyotik kullanımının enfeksiyon gelişiminde ve implant başarısızlığının önlenmesinde yeterli olduğunu belirtmiştir (23).

1.2.7. Yara Dehissansı

Kemik içi implant uygulamalarında karşılaşılan bir diğer önemli komplikasyon da işlemden sonraki ilk 10 gün içerisinde flep kenarları arasında meydana gelen iyileşme bozukluğudur (24). Etyolojisinde sıklıkla enfeksiyon, hatalı sutur tekniği, flep gerginliği bulunmaktadır. Bu komplikasyonun önlenmesinde flebin gerilimsiz bir şekilde kapatılması yara dehissansının önlenmesinde oldukça önemlidir.

Dehissans ilk 24-48 saat içerisinde gerçekleştiğinde açıklık daha küçükken yeniden suturasyon yapılabilirken; yara dehissansı üzerinden 2-3 gün geçtiğinde ve açıklık 2 cm'den daha büyük olduğunda flep kenarlarının eksizyonunu ve serbestleştirilmesini takiben suturasyon yapılır. Ancak her iki durumda başarılı sonuçlar alınamayabileceği unutulmamalıdır (25).

1.2.8. Ağrı

Dental implant cerrahisinden sonra hastaların hafif veya orta şiddette ağrı yaşaması normal olarak kabul edilmektedir. Cinsiyet, anksiyete seviyesi, sigara içme durumu, yerleştirilen implant sayısı, implantların posterior konumu, osteotomi esnasında frezin yetersiz soğutulması, gereğinden fazla büyük ya da kötü sınırlı flep tasarımı, implantın aşırı torklanması ağrıyla ilişkili faktörlerden bazılarıdır (26,27). Ağrı kontrolünde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAII)'ın postoperatif ağrı kontrolünde etkilidir (28).

1.2.9. Ödem

Ödem dental implant cerrahisinde hem mukozal hem dentoalveolar hasara bağlı olarak oluşan akut enflamasyonun olağan bir sonucudur ve bu durum hastalarda görülen ağrı, işlev kaybı ve nöral hasarın sebebi olabilmektedir. Ameliyat sonrası ödemin azaltılmasında NSAII'lar ve

steroidler sık kullanılır ancak bu ilaçların osseointegrasyonu olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar vardır (29).

Medikal tedavinin yanısıra soğuk kompres yapılması da faydalıdır. Bu şekilde osseointegrasyonu minimum etkileyerek ödemin azaltılması hedeflenmektedir (30). Genel olarak 10 dk uygulayıp bırakma döngüleri ile ilk 4 saat 10 dk uygulama ardından 20 dk ara verilmesi önerilmektedir. Hastaya ilk 48 saat soğuk uygulamanın şişliği azaltabileceği bildirilmelidir (31).

1.2.10. İmplantın Yakın Anatomik Alanlara Kaçması

Dental implantların yakın anatomik alanlara kaçması ince kortikal kemik, düşük kemik yoğunluğu, anatomik varyasyonlar ve kötü cerrahi teknikle ilişkilidir. Üst çenede uygulanan dental implantların sfenoid sinüs, etmoid sinüs ve maksiller sinüse yer değiştirdiği bildirilmektedir (32). Ayrıca burun tabanı ve kranial fossaya yer değiştirdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (33). Bu şekilde komşu anatomik yapılara göç eden implant vakaları genellikle planlama eksikliğinden veya cerrahi tecrübesizlikten kaynaklanmaktadır. İmplantlar sinüslere kaçtığında enfeksiyon belirtileri görülebilmekte ve bazı vakalarda oro-antral ilişki oluşabilmektedir. Tedavide genelde yer değiştiren implantın çıkarılması tavsiye edilmektedir. Bu amaçla intraoral yaklaşımla Caldwell-Luc operasyonu ya da endoskopik sinüs cerrahisi uygulanarak implant çıkarılmaktadır.

Benzer şekilde mandibular kemikte de dental implantların komşu anatomik alanlara kaçtığı vakalar bulunmaktadır. İmplant cerrahisi esnasında ani kanama ve sonrasında implantın gözden kaybolduğu ve mandibular lateral korpusta dikdörtgen şeklinde bir kortikotomi yapılarak implantın çıkarıldığı bildirilmektedir (34). Literatürde dental implant cerrahisi esnasında tükrük bezi hasarı da bildirilmiştir (35). Tükrük bezi hasarına en sık mandibular posterior alanda implant yerleştirilirken lingual bölgede oluşan perforasyonlar neden olmaktadır. Hasarın olduğu bölgede sublingual şişlik ve ağrı görülür. İmplantların komşu anatomik bölgelere yer değiştirdiği vakalarda teşhis için bilgisayarlı tomografi implant konumunun belirlemesinde oldukça faydalıdır.

1.2.11. İmplant veya Cerrahi Aletlerin Aspirasyonu

Yabancı cisim aspirasyonu veya yutulması implant cerrahisi esnasında oluşabilmektedir (36). İmplant cerrahisinde kullanılan aletlerin küçük boyutta olması nedeniyle işlem sırasında iyi bir el koordinasyonu gerektirmektedir. Aksi taktirde kullanılan aletler oral kaviteye, orafa-

rinkse ve bu yolla yemek veya soluk borusuna kaçabilmektedir. Ağız içerisinde özellikle visköz tükrük ve kan varlığında cerrahi sırasında kullanılan bu küçük boyutlu aletlerin kullanım ve kontrolü daha da zor olmaktadır.

Öksürük, hırıltılı solunum ve boğulma hissi aspire edilen yabancı cismin ilk belirtilerindendir. Ana semptom ise genellikle öksürüktür (37). Klinikte böyle bir durumla karşılaşıldığında hastanın temel yaşam desteği sağlanmalı ve hasta hızlı bir şekilde acil servise ulaştırılmalıdır. Aspirasyon riskini azaltmak için tedavi esnasında dil arkasına bir gazlı bez yerleştirilebilir. Hastanın aşırı supine pozisyonundan kaçınılmalıdır. Parkinson hastalarında, beyin felci veya tümörü olan hastalarda, mental retarde ve non-koopere hastalar ile psikiyatri hastalarında yabancı cisim aspirasyon riskinin daha fazla olduğu unutulmamalıdır.

Literatürde aletlerin %13 oranında pulmoner sisteme aspire edildiği bildirilmektedir (38). Geri kalan vakalar yutmayla sonuçlanmaktadır. Teşhis için göğüs grafilerindan faydalanılır. Tedavide bronkoskopi uygulanır. Yabancı cisim aspirasyon riski olan hastalarda oturur pozisyonda çalışılması ve önlem alınması çok önemlidir. Aspire edilmediği, yutmayla sonuçlandığı anlaşılan vakaların da takibi yapılmalıdır. Eğer cismin sindirim sisteminden pasajının olmadığı tespit edilirse, hasta gastroenteroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

1.2.12. Yumuşak Doku Yaralanmaları

Dental implant cerrahisinde meydana gelebilecek yumuşak doku yaralanmaları, diğer cerrahi işlemler uygulanırken oluşması ihtimal yaralanmalara benzer şekilde meydana gelmektedir. Bu yaralanmalardan başlıcaları ezilme; döner alet, bistüri ve elektrokoterin hatalı kullanımı sonucu dokuda kesilme ve perforasyonlar; kimyasal maddelere bağlı olarak gelişen yanıklardır. Bu tip yaralanmalar genellikle yanlış alet kullanımı ve cerrahi tekniğe bağlı olarak oluşmaktadır.

1.2.13. Cerrahi Esnasında Oluşan Metal Artıklar

İmplant cerrahisi esnasında kullanılan döner aletler ve piezocerrahi zamanla aşınmaya uğramaktadır. Aşınma sonucunda çevre dokuda metal partiküller birikebilmekedir. Oluşan partiküller çoğunlukla irrigasyon solüsyonunda da tespit edilmiştir. Bu duruma çoğunlukla frezlerin sık sterilizasyonu, cerrahi rehber kullanılması, keskin olmayan aletlerin kullanılması neden olmaktadır. Bu partiküller kemik dokuda birikebilir ya da hematojen yolla böbrek, karaciğer, akciğere taşınabilir. Metal partiküllerin çevre dokuya yayılımını önlemek için ise cerrahi esnasında

bol irrigasyon ile çalışılması önemlidir (39). İmplantın yerleştirilmesi esnasında da çevre dokuya sürtünmeye bağlı olarak metal veya metalik iyon yayılabilmektedir. İmplant yerleştirilmesi esnasında 0.5 mg'a kadar metal partiküller çevre dokuda tespit edilmiştir. Özellikle agresif implantlarda, implant çevresindeki kemikte oluşan çatlakların da etkisiyle metalik partikül yayılımın daha hızlı olduğu tespit edilmiştir (39).

1.2.14. Titanyum Alerjik Reaksiyonu

Titanyum literatürde tartışmalar olmasına rağmen biyolojik olarak inert kabul edilmektedir. Ancak titanyum implantlar hava veya vücut sıvılarına maruz kaldığında genellikle oksitlenmektedir. Bazı bireylerde kullanılan malzemeye bağlı olarak alerji meydana gelebilmektedir. Metallere karşı gelişen bu aşırı duyarlılık reaksiyonu, tip IV hipersensivite reaksiyonudur (40). Zamanla görülen aşınma sonucunda oluşan metalik partiküllerin ise alerjik reaksiyona yol açabileceği tartışmalıdır (41).

Hastalarda titanyum alerjisi açıklanamayan ağrı, likenoid ilaç reaksiyonu, yüzde agzema ve implant kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Asemptomatik ve açıklanamayan implant başarısızlıkları sıklıkla aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkilendirilir. Bu tip durumlarda ise zirkonyum implantlar alternatif olarak kullanılabilmektedir.

1.2.15. Erken Dönemde İmplant Kaybı

Dental implantların protetik rehabilitasyondan önce başarısız olması erken implant kaybı olarak tanımlanmaktadır. İmplantı çevreleyen kemikte hızlı kemik kaybı oluşan ve kemiğe entegre olmayan dental implantlar başarısız sayılmaktadır (42). Erken implant kaybı %1 ile %21 arasında değişen oranlarda görülmektedir (43,44). Erken dönem implant kaybında hastanın alışkanlıkları, sigara kullanımı, implantın yerleştirildiği kemiğin kalitesi, cerrahi prosedür, cerrahi esnasında oluşan harabiyetin şiddeti, cerrahın deneyimi, implantın lokalizasyonu gibi faktörler etkili olmaktadır

Greft kullanılan vakalarda yabancı cisim reaksiyonu ve yaranın gerilimsiz primer kapatılamaması gibi nedenlerden dolayı daha fazla oranda erken implant kaybı oluşabilmektedir. Erken implant kaybının önlenmesi için muayene esnasında tespit edilecek erken olumsuzluklara müdahale edilmelidir. Bunun için vakadaki rezorbsiyon miktar ve derecesine göre küretaj, debridman veya yeniden augmentasyon işlemleri gerekebilmektedir. Bu konuda yapılacak en önemli uygulama implant cerrahisi sonrası hastalarda rutin kontrollerin yapılmasıdır. Ancak herşeye rağmen klinik olarak tanımlanabilen ve herhangi bir sebep sapta-

namayan vakalarda da erken implant kayıplarının görülebildiği unutulmamalıdır.

1.2.16. Periimplantitis

Periimplantitis, dental implantlarda en sık görülen komplikasyonlardandır. Teorik olarak implant çevresindeki yumuşak dokunun iltihaplanması ve takibinde kemik dokuda rezorpsiyon oluşması durumudur. Periimplantitis; bakteri plağı-immün yanıt arasındaki dengenin bakteri plağı lehine bozulması sonucunda gelişmektedir. Klinik muayenede, kızarıklık, şişlik, kanama ve radyografide implantın boyun kısmında kemik kaybı ile karakterizedir.

Periodontal hastalıklarla periimplant dokudaki hastalıklar birbirlerine benzemekle beraber aradaki en temel fark, dişleri çevreleyen gingival kollajen liflerin konfigürasyonu sayesinde periodontal dokunun implant etrafındaki bu enflematuar durumu sınırlandırabilmesidir (45). Periimplant dokular da bakteriyel bioifilm kaynaklı iltihaba doğal dişlerdekine benzer şekilde tepki vermektedir. Periimplantitisin ilerlemesinde çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır. Periodontal hastalığa sahip olmak, sigara içmek, alkol tüketimi, zayıf oral hijyen, IL-1 polimorfizmi, keratinize doku eksikliği ve okluzal aşırı yüklenme periimplantitis risk faktörlerinden bazılarıdır (46). Periimplantitisin bir diğer risk faktörü de implantın yüzey pürüzlülüğüdür. Pürüzsüz implant yüzeylerine kıyasla pürüzlendirilmiş implant yüzeylerinde hastalığın daha hızlı ilerlediği kabul edilmektedir. Periimplant hastalıkların teşhis kriteri kesin olmadığından prevelansının belirlenmesinde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Beş çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında hastaların %10'unda, yapılan implantların ise %20'sinde periimplantitis oluştuğu bildirilmektedir (47).

Periimplantitis tedavisinde amaç, bakteri plağının uzaklaştırılması, implant çevresindeki yumuşak doku iltihabının erken sürede giderilmesi ve kemik kaybının durdurulmasıdır. Mekanik debridmana ek olarak uygulanan lokal antimikrobiyal ajanlar marjinal iyileşme sağlamaktadır. Cerrahi olmayan debridman periimplantitis tedavisinde sınırlı etkinlik göstermektedir. Cerrahi olmayan bu tedavi yöntemlerinin başarısı sınırlı olduğundan özellikle ilerlemiş vakalarda cerrahi tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin başarısı ise açığa çıkan implant yüzeyinin dekontaminasyonunun derecesiyle ilişkilidir. Dekontaminasyon işlemi, kimyasal ajanlar ve mekanik debridman aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. EDTA, hidrojen peroksit, klorheksidin dekontaminasyon amaçla kullanılan ajanlardan bazılarıdır. Mekanik dekonta-

minasyon için ise plastik, karbon, altın kaplama ve titanyum malzemeler kullanılabilmektedir.

Cerrahi müdehalenin ana amacı kontamine implant yüzeyine ulaşmaktır. Yakın tarihli yapılan bir çalışmada cerrahi müdahelenin 2-3 mm'lik kazanç sağlayacağını bildirmektedir. En iyi sonuçların çok iyi yapılan implant yüzey dekontaminasyon protokolleri ve kemik morfojenik faktörler kullanılarak yapılan greftleme işlemleri sonucunda elde edildiğini göstermiştir (48). Cerrahi müdehaleyi takiben hastanın optimal ağız hijyenine sahip olması çok önemlidir. Tüm uygulamalardan sonra bu nedenle hastaların belirli aralıklarla takip edilmesi çok önemlidir.

1.3. Sonuç

Günümüzde dental implant cerrahisi gelişen teknolojiyle beraber daha kolay uygulanabilen güvenilir bir uygulama haline gelmiştir. Ancak bütün bu gelişmelere rağmen çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle uygulanan cerrahi işlemin başarısı hekimin gerekli eğitim ve becerileri kapsamlı şekilde edinmiş olmasına bağlıdır. İmplantolojide istenmeyen durumlardan kaçınmanın en temel yöntemi; iyi alınmış tıbbi anamnez, klinik ve radyografik muayene ile risk analizinin bir bütün olarak yapılmasıdır. Özellikle kemiğin sınırlı yani hacimsel olarak yetersiz olduğu vakalarda, üç boyutlu tomografilerden yararlanılması, cerrahiye başlanmadan önce işlem listesinin oluşturulması, cerrahi ekipmanlarının daha önceden çalışıyor olduğunun belirlenmesi gibi gerekli kontrollerin yapılması implant başarısızlık riskini ciddi oranda azaltmaktadır.

Ancak alınacak her türlü tedbire ve kontrollü çalışmaya rağmen işlem sırasında veya sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar hakkında hastaların önceden bilgilendirilmesi önemlidir.

KAYNAKÇA

1. US Dental Implant Market. Exhibit 2-2. Dental implant market by segment (US) (USA) 2004-2010:8–12. Millennium Research Group, 2006.

2. Christman A, Schrader S, John V, Zunt S, Maupome G, Prakasam S. Designing a safety checklist for dental implant placement: a Delphi study. J Am Dent Assoc. 2014;145(2):131-40.

3. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019;37(25):2270-2290.

4. Clementini M, Rossetti PH, Penarrocha D, Micarelli C, Bonachela WC, Canullo L. Systemic risk factors for peri-implant bone loss: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;43(3):323-34.

5. Schimmel M, Srinivasan M, McKenna G, Müller F. Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Implants Res. 2018;29 Suppl 16:311-330.

6. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103 Suppl:S45.e1-11.

7. Hong C, Napenas JJ, Brennan M, Furney S, Lockhart P. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;114(4):464-8.

8. Gladfelter IA Jr. A review of blood transfusion. Gen Dent. 1988;36(1):37-9.

9. Hong YH, Mun SK. A case of massive maxillary sinus bleeding after dental implant. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40(7):758-60.

10. Dubois L, de Lange J, Baas E, Van Ingen J. Excessive bleeding in the floor of the mouth after endosseus implant placement: a report of two cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39(4):412-5.

11. Meyer RA, Bagheri SC. Nerve injuries from mandibular third molar removal. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2011;19(1):63-78.

12. Kraut RA, Chahal O. Management of patients with trigeminal nerve injuries after mandibular implant placement. J Am Dent Assoc. 2002;133(10):1351-4.

13. Greenstein G, Tarnow D. The mental foramen and nerve: clinical and anatomical factors related to dental implant placement: a literature review. J Periodontol. 2006;77(12):1933-43.

14. Day RH. Diagnosis and treatment of trigeminal nerve injuries. J Calif Dent Assoc. 1994;22(6):48-51, 53-4.

15. Kim SG. Implant-related damage to an adjacent tooth: a case report. Implant Dent. 2000;9(3):278-80.

16. Flanagan D. Apical (retrograde) peri-implantitis: a case report of an active lesion. J Oral Implantol. 2002;28(2):92-6.

17. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. J Periodontol. 1992;63(12):995-6.

18. Ramanauskaite A, Roccuzzo A, Schwarz F. A systematic review on the influence of the horizontal distance between two adjacent implants inserted in the anterior maxilla on the inter-implant mucosa fill. Clin Oral Implants Res. 2018;29 Suppl 15:62-70.

19. Bell RB, Blakey GH, White RP, Hillebrand DG, Molina A. Staged reconstruction of the severely atrophic mandible with autogenous bone graft and endosteal implants. J Oral Maxillofac Surg. 2002;60(10):1135-41.

20. Park SH, Wang HL. Implant reversible complications: classification and treatments. Implant Dent. 2005;14(3):211-20.

21. Bohnenkamp DM. Subcutaneous facial emphysema resulting from routine tooth preparation: A clinical report. J Prosthet Dent. 1996;76(1):1-3.

22. Gynther GW, Köndell PA, Moberg LE, Heimdahl A. Dental implant installation without antibiotic prophylaxis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998;85(5):509-11.

23. El-Kholey KE. Efficacy of two antibiotic regimens in the reduction of early dental implant failure: a pilot study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;43(4):487-90.

24. Engler WO, Ramfjord SP, Hiniker JJ. Healing following simple gingivectomy. A tritiated thymidine radioautographic study. I. Epithelialization. J Periodontol. 1966;37(4):298-308.

25. Sadig W, Almas K. Risk factors and management of dehiscent wounds in implant dentistry. Implant Dent. 2004;13(2):140-7.

26. Hashem AA, Claffey NM, O'Connell B. Pain and anxiety following the placement of dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 2006;21(6):943-50.

27. González-Santana H, Peñarrocha-Diago M, Guarinos-Carbó J, Balaguer-Martínez J. Pain and inflammation in 41 patients following the placement of 131 dental implants. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10(3):258-63.

28. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Andrew Moore R. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. Pain. 2004;107(1-2):86-90.

29. Ribeiro FV, César-Neto JB, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum AW, De Toledo S, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. J Periodontol. 2006;77(10):1731-5.

30. Hocutt JE Jr, Jaffe R, Rylander CR, Beebe JK. Cryotherapy in ankle sprains. Am J Sports Med. 1982;10(5):316-9.

31. Greenstein G. Therapeutic efficacy of cold therapy after intraoral surgical procedures: a literature review. J Periodontol. 2007;78(5):790-800.

32. Kluppel LE, Santos SE, Olate S, Freire Filho FW, Moreira RW, de Moraes M. Implant migration into maxillary sinus: description of two asymptomatic cases. Oral Maxillofac Surg. 2010;14(1):63-6.

33. Dimitriou C, Karavelis A, Triaridis K, Antoniadis C. Foreign body in the sphenoid sinus. J Craniomaxillofac Surg. 1992;20(5):228-9.

34. Bayram B, Alaaddinoglu E. Implant-box mandible: dislocation of an implant into the mandible. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(2):498-501.

35. Loney WW Jr, Termini S, Sisto J. Plunging ranula formation as a complication of dental implant surgery: a case report. J Oral Maxillofac Surg. 2006;64(8):1204-8.

36. Bergermann M, Donald PJ, aWengen DF. Screwdriver aspiration. A complication of dental implant placement. Int J Oral Maxillofac Surg. 1992;21(6):339-41.

37. Limper AH, Prakash UB. Tracheobronchial foreign bodies in adults. Ann Intern Med. 1990;112(8):604-9.

38. Ireland AJ. Management of inhaled and swallowed foreign bodies. Dent Update. 2005;32(2):83-6, 89.

39. Delgado-Ruiz R, Romanos G. Potential Causes of Titanium Particle and Ion Release in Implant Dentistry: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2018;19(11):3585.

40. Kim KT, Eo MY, Nguyen TTH, Kim SM. General review of titanium toxicity. Int J Implant Dent. 2019;5(1):10.

41. Chaubey AK, Mishra SK, Chowdhary R. Positive Material Identification testing of dental implant to correlate their compositions with allergic conditions. J Oral Biol Craniofac Res. 2019;9(3):294-298.

42. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. Eur J Oral Sci. 1998;106(3):721-64.

43. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. J Oral Rehabil. 2014;41(6):443-76.

44. AlGhamdi AS. Successful treatment of early implant failure: a case series. Clin Implant Dent Relat Res. 2012;14(3):380-7.

45. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? J Clin Periodontol. 2011;38 Suppl 11:188-202.

46. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. J Clin Periodontol. 2008;35(8 Suppl):292-304.

47. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. Clin Oral Implants Res. 2012;23 Suppl 6:67-76.

48. Chan HL, Lin GH, Suarez F, MacEachern M, Wang HL. Surgical management of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. J Periodontol. 2014;85(8):1027-41.

Bölüm 16

ENFLAMATUVAR BOYUN KİTLELERİ

Mehtap KOPARAL[1]

1 Opr. Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

1. Giriş

Boyun bölgesinde meydana gelen anormal büyümeler her yaşta bireyi etkileyebilen ve kişileri kaygılandıran bir durumdur. Bu anormal büyümeler basit bir enfeksiyon sonucu oluşabileceği gibi tümöral bir büyüme de olabilir. Bu nedenle tanıda detaylı bir klinik ve radyolojik muayene esastır. Boyunda meydana gelen kitlelerin tanısını koymak için geniş çerçevede birçok hastalıkla ilgili bilgi sahibi olmak gerektir.

Boyundaki anormal bu büyümeler birçok hekimin karşılaştığı yaygın bir durumdur. Boyun birçok önemli anatomik yapı barındırdığı için bu bölgedeki patolojik değişiklikler son derece önemlidir. Boyun kitlelerinde diğer birçok hastalıkta olduğu gibi tanı ve tedavide sınıflandırma önemlidir. Bu kitleler etyolojik olarak; konjenital, enflamatuar ve neoplastik olarak üç sınıfa ayrılır. Gençlerde ve çocuklarda enfeksiyöz-enflamatuar kitleler ile konjenital lezyonların görülme oranı yüksek iken yetişkinlerde neoplastik büyümeler ön plana çıkmaktadır.

Baş boyun kitlelerinin tipleri ve oluşum sıklıkları ülkelerin sosyoekonomik durumlarına göre değişiklik gösterir. Gelişmiş ülkelerde baş boyun bölgesinde konjenital ve neoplazik kitleler daha sık görülmekteyken; gelişmekte olan ülkelerde enflamasyona bağlı kitleler daha sık görülür (1). Ülkemizde de yapılan çalışmalarda enflamatuvar kitlelerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (2,3). Baş boyun kitleleri yaş gruplarına bağlı olarak da farklı çeşit ve sıklıkta görülür. 0-15 yaş çocuklarda en fazla enflamatuvar kitleler görülürken bunu sırasıyla konjenital ve tümoral kitleler izlemektedir. Bu yaş grubundaki bireylerde görülen tümöral kitlelerin malign olma ihtimali benign olma ihtimalinden fazladır. 16-40 yaş arasındaki genç erişkinlerde de olgular benzer sıklıkta görülür ancak oran olarak çocuklara göre genç erişkinlerde neoplastik kitleler daha sık görülmektedir. 40 yaş ve üzeri yetişkinlerde tümöral kitlelerin görülme sıklığı enflamatuar ve konjenital olanlara göre daha fazladır. Yetişkinlerde boyun kitlelerinin %80'i tiroid hastalıkları hariç tümöral kökenlidir ve bunların da %80'i malignite gösterir. Yetişkinlerdeki malign boyun kitlelerinin dörtte biri primer malign lezyon kaynaklıdır ve bunlar sıklıkla tükrük bezlerinden köken alır. Dörtte üçlük kısım ise başka bir bölgedeki malign bir tümörün metastazı olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

Aniden ortaya çıkan, akut, üzerinde ısı artışı ve kızarıklık olan hassas ağrılı kitleler enflamasyona işaret eder (5). Çocuk ve genç erişkinlerde baş boyun kitlelerinin en sık nedeni enfeksiyona bağlı gelişen servikal adenit ve derin boyun enfeksiyonlarıdır.

Üst solunum yolları enfeksiyonu, tonsillit, dental enfeksiyonlar gibi bir enfeksiyonu takiben drenaj sahasındaki bir veya birkaç lenf nodunun tutulması sonucu oluşan tabloya lenfadenit adı verilmektedir (4). Mikroorganizmalar vücuda girdiğinde deri ve mukoza bariyeri ile karşılaşırlar. Burayı geçebilen mikroorganizmalar lenfoid sistem olarak adlandırılan ikinci bir bariyer ile karşılaşır. İçerisinde valfler, damarlar, kanallar, nodüller barındıran bu sistemin görevleri başlıca bağışıklık hücrelerinin üretimi, kalıcı antikor oluşumu, yabancı maddeleri fagosite etme gibi vücudun savunmasıdır.

Lenf düğümleri lenfatik sistemde 1-1.5 mm çapında yuvarlak-oval şekilli yapılardır. Vücudun çeşitli yerlerinde çoğunlukla gruplar halinde bulunurlar. Özellikle baş-boyun bölgesi, aksiller, supraklavikular bölge ve inguinal bölgede bulunurlar. Görevleri lenfatik akım ile yabancı maddelerin ve mikroorganizmaların nodüle taşınması burada bulunan makrofaj ve lenfositlerin aktive olmasını sağlamaktır. Enflamatuar mediatörlerin salınımıyla savunmada önemli bir görev görürler. Ayrıca antikorların çoğunlukla üretildiği yerlerdir. Yenidoğan çocuklarda lenfler palpe edilemez. İlerleyen dönemlerde antijenik yapılara maruz kalma sonucu lenfoid dokuda artış görülür. Erişkin yaşa doğru ise lenflerdeki bu büyümeler geriler (6).

Genellikle 10 mm'ye kadar olan lenf düğümü büyümeleri normal kabul edilir. Lenf bezinin başlıca büyüme nedenleri arasında;

- Reaktif büyüme: Bir mikroorganizma uyarısı ile normal makrofaj ve lenfositlerin çoğalması ile oluşan büyümeler,
- Lenfadenit: Lenf bezinin kendi enflamasyonu sonucunda oluşan büyümeler,
- Çeşitli hastalıklarda makrofalarca nodülün istilası (niemanpick),
- Metastatik tümör hücelerinin infiltrasyonu sonucu oluşan büyümeler yer alır (7).

Lenf bezi büyümeleri enfeksiyon ve tümöral hastalıklar sonucu görülse de spesifik enfeksiyonlar sonucunda da görülebilir. Üst solunum yolu, dental, tükrük bezi enflamasyonuna bağlı servikal lenf bezlerinin büyümesi sık görülmektedir. Bu kitleler özgül olmayan lenfadenit olarak adlandırılır. Şişlikler hassas, kızarık ve ısı artışı ile akut karakterdedir. Etken mikroorganizmaların virülansı çok ise veya etkili bir tedavi uygulanmadığında şişlik apse formuna ve sonra selülite dönüşebilmektedir. Ön ve arka boyun üçgenlerindeki lenf nodları sıklıkla etkilenir. Enfeksiyon en sık orofarenks ve nazofarenks lenf dokularını tutar. Servikal lenfadenitler enfeksiyonun tedavisiyle veya kendiliğinden iyileşir (2).

Enflamatuar boyun kitleleri apseler (Ludwig anjini ve derin boyun enfeksiyonları gibi) ve enfeksiyöz (lenfadenitler, sialoadenit vb.) olmak üzere iki grupta incelenir. Özgül olmayan servikal lenfadenitler daha sık görülür ve en sık etkenleri arasında streptokok, stafilokok, pnömokok ve H.influenza bulunur. Özgül lenfadenitler ise tüberküloz, brusella, aktinomikoz gibi etkenler veya Castleman, Kikuchi-Fujimato gibi nonenfeksiyöz enflamatuvar hastalıklar sonucu oluşur. Özgül lenfadenitler klinikte sık görülmese de ayırıcı tanıda mutlaka dikkate alınmalıdır. Tanı ve tedavileri diğer boyun kitlelerine benzerlik gösterse de herbir lenfadenit kendine özgü klinik seyir izlemekte ve bu nedenle tedavileri de değişiklik göstermektedir. (8)

1.1. Enflamatuar boyun kitleleri

1.1.1. Apseler

1. Ludwing Anjini

Çift taraflı ağız tabanı ve mylohiyoid kas diyaframının üstünde yer alan sublingual ve submandibular lojları birlikte tutan agresif bir selülit veya flegmon tablosudur. Hastalığın başlıca nedenleri dişler, tonsillit, travma, dil ve ağız bölgesindeki iltihaplardır. En sık görülen mikroorganizmalar, streptokoklar, stafilokoklar ve bakteroidestir. Submandibular alanda fasyaları, kasları ve bağ dokusunu tutar. Yayılımı lenfatik yolak ile değil fasya tabakaları aracılığı iledir.

Tedavisinde hava yolunun açık tutulması primer önceliktir. Dilde meydana gelen ödem ve dilin orofarinkse doğru kalkmış olması solunum sıkıntısı yönünden büyük risk taşır. İlerlemiş vakalarda entübasyon veya trakeostomi gerekebilir. Fakat uygulanacak bu işlemlerin oluşmuş cerahatin bronşlara geçmesine sebep olabileceği unutulmamalıdır. Absenin drenajı primer önceliktir. Bu amaçla bilateral submandibular lojlara ve ağız içerisinde fluktuasyon alınan bölgelere direnler yerleştirilmelidir. Sistemik antibiyoterapi başlanmalıdır. Bu amaçla penisilin günde 12-20 milyon ünite verilmelidir. Aynı zamanda anaerob kültür de yapılmalıdır (8).

2. Enfekte Brankial Kist

Brankial kistler bebeğin anne karnındaki embriyolojik gelişim sürecinde baş boyun bölgesindeki dokuların oluşumu esnasında gelişimsel kanalların kapanmaması sonucu meydana gelir. Bu kistler sıklıkla boyun ön yan tarafında kulağın altında veya önünde görülürken; boyun üst yan bölgesinde çenenin altında görülür. Erken çocukluk döneminde boyutları küçük olduğundan dolayı fark edilmezler. Sıklıkla ileri yaşlar-

da sekonder odak yoluyla enfekte olup kendilerini gösterirler. Boyunda kitle şeklinde ön tanıyla tedavi edilen brankial kleft kistleri, çoğunlukla asemptomatiktir. Kozmetik nedenlerle tedavi yapılır. Nüks oranı ise düşüktür (9).

3. Derin Boyun Enfeksiyonları

Derin boyun enfeksiyonları, üst aerodigestif sistemden kaynaklanan boynun derin dokularını etkileyen bakteriyel enfeksiyonlardır. Yerleşim yeri olarak önemli yapılara komşuluğu nedeniyle hayatı tehdit edebilen yoğun bakım tedavisi gerektiren durumlardır. Etyolojisinde üst solunum yolu enfeksiyonları (tonsillit farenjit), tükrük bezi enfeksiyonları, diş çürükleri/abseleri veya operasyonları, travma, bronkoskopi gibi invaziv işlemler ile troiditler ve nazal kavite enfeksiyonları bulunur. Ağrı, yutkunma güçlüğü, solunum zorluğu primer semptomlardır. Hastada boyunda şişlik ve asimetri, boğaz ağrısı, ateş, dispne, disfaji, trismus ve disfoni görülür. Sistemik olarak genel enfeksiyon tablosu mevcuttur. Halsizlik, iştahsızlık, solunum güçlüğü görülür. Tedavisinde erken ve hızlı tedavi önemlidir. İlk olarak hava yolunun güvenliği sağlanır. Entübasyon veya trakeotomi gerekebilir. Enfeksiyonun yerleşim yeri, abse varlığı, eşlik eden hastalıklar dikkate alınmalıdır. Abse varlığında mutlaka drenaj sağlanmalıdır. Medikal tedavide sistemik antibiyoterapi uygulanır. Enfeksiyon ilerlemesi sonucu perikardit, mediastinit, ampiyem görülebilir. Hızlı ve erken tedavi sağlanamayan hastalarda prognoz kötüdür (10,11).

1.1.2. Enfeksiyöz boyun kitleleri

1. Tüberküloz Lenfadeniti

Tüberküloz dünyada gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hastalıkta etken çoğunlukla Mycobakterium bovis olup çocuklarda daha çok atipik mikobakteriler etkendir. Tüberküloz kişiye inhalasyon yolu ile geçer. Etkenin akciğerlerde çoğalması sonrası lenfohemotojen yolla yayılıp akciğer dışı (ekstrapulmoner) tüberküloza dönüşebilir. İkincil olarak boğaz bölgesinde nazofarenks ve tonsillada balgam ile üst solunum yoluna taşınıp buradan boyun lenf nodlarına taşınır ve böylelikle boyunda kitle halinde klinik bulgu verir.

Tüberküloz etkeni myobacterium bovis'in primer yerleşkesi akciğerlerdir. Vücutta sekonder olarak en sık baş boyun bölgesinde lenfadenit (scrofula) halinde görülür. Boyun bölgesi tüberkülozu sistemik tüberküloz hastalığı ile beraber ya da tek başına bir klinik bulgu olarak görülebilir. Servikal bölgede sıklıkla posterior üçgen daha sonra derin

boyun, submental ve submandibular lenfler etkilenir. Bademcikte bulunan tüberküloz basilleri kan veya lenf yoluyla servikal lenf nodlarına ulaşır ve lenfadenit gelişimine yol açar (12).

Hastalarda klinik olarak yavaş büyüyen, lastik kıvamında, ağrısız, hareketli lenf nodları tespit edilir. Şişlik deri altına kadar ulaşarak fluktuasyon verebilir. Üzerindeki deri ise hiperemiktir ancak ısı artışı yoktur. Deri ileriki zamanlarda incelebilir ve fistül oluşumuna neden olur. Oluşan fistüllerin ağzı mor-kırmızı renktedir. Fistülden kazeöz kıvamda bir sıvı akar. Fistüller uzun zaman sonra nedbeleşir. Lenf nodlarında fibrozis oluşur ve içinde kalsiyum kümeleri meydana gelir (12).

Tanıda fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar inceleme ile aspirasyon biyopsisi tek başlarına yeterli olmayabilir (13). Boyun kitlelerindeki primer biyopsi tekniği olan ince iğne aspirasyon tekniğinin tanıdaki değeri %52.9, sürüntü incelemesi ile alınan materyalde PCR testi ile etken mikroorganizmanın gen tespitinin tanı değeri %76.4, iki testin kombinasyonu ile oranın %82.4 olduğu bildirilmiştir (14). Histolojik incelemede epiteloid histiosit ve langerhans dev hücrelerinden oluşmuş tüberküller ve kazeifikasyon nekrozu görülür.

Tedavi antitüberküloz ilaçlarla ve gerekli durumlarda ilgili lenf nodunun eksizyonu ile yapılır (12). Tüberküloz tedavisinde ilk aşama ilaçları rifampisin, isoniasid, pirazinamid, etambutol ve stretomisindir. İkinci aşamada tercih edilen ilaçlar ise daha az etkili ve daha toksiktir. Bu ilaçlar etionamid, capreomisin ve kanamycin gibi ilaçlardır. Altı aylık tedavide yüksek oranda başarı sağlanmaktadır. Tedavide ilk 2 ay pirazinamid+isoniasid+rifampisin daha sonraki 4 ay rifampisin+isoniasid Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilmektedir.

Tüberküloz lenfadenitinde, antitüberküloz tedavi sonrası %5-30 vakada palpe edilebilen lenf nodu kalabilmektedir. Bu vakalar takip edilmelidir. İnatçı durumlarda antitüberküloz tedavisinin süresi artırılabilir veya oluşmuş lenf nodlarının cerrahi olarak eksizyonu sağlanabilir. Çoğunlukla cerrahi yaklaşım tanı, fistül tedavisi, ilerlemiş ve tedaviye cevap vermeyen vakalarda önerilir. Bazen uygulanan insizyon ve renajlar skar, fistül, rekürrens ile sonuçlanabilir. Soliter lenfadenitlerde total eksizyon, multipl lezyonlarda ise selektif boyun diseksiyonu yapılması önerilmektedir (15).

2. Kedi tırmığı hastalığı

Hastalık genellikle kedi teması olan çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir. Etken bartenella henselaedir. Enfeksiyon kedi tırmalaması-

na bağlı intrakutanöz bölgenin inoküle olmasıyla gelişmektedir (1). Yedi ile on iki gün sonra çizik bölgesinde bir püstül veya papül belirir. Çizik bölgesindeki lezyon kendiliğinden iyileşir. Ancak yaklaşık 1 ile 8 hafta sonra lenf nodları tutulur (16). Kedi tırmığı hastalığı 10 cm'ye yakın servikal lenfadenite neden olabilir. Genellikle preauriküler veya submandibuler lenf nodları etkilenir. Büyüyen lenf nodları enfekte olabilmektedir. Enfekte hastalarda ateş, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı gibi semptomlar görülebilir (17).

Kedi tırmığı hastalığının tanısı kedi tırmalama ya da ısırma öyküsü ile birlikte hastalığa özgü klinik bulguların görülmesi ile konabilmektedir. Laboratuvar tanısında IgM serolojisi pozitiftir. Bartanella henselae çok küçük olduğu için gram boyama yöntemiyle tanı konulamaz. Bu yüzden dokularda Giemsa boyama ve B. henselae polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tanıya yönelik daha fazla kanıt elde etmede yardımcıdır. Ayrıca bilgisayarlı tomografi incelemelerinde karaciğer ve dalakta lezyonların görülmesi, Elisanın pozitif olması, biyopside Warthin-Starry gümüş boyasının pozitif olması tanıda kedi tırmığı hastalığının göstergeleridir (18).

Beş günlük azitromisin tedavisi sonrası lenfadenopatide hızlı rezolüsyon görülür. Eğer lenf nodu 5 cm'den büyük ise lenf nodu 1-2 yıl devam edebilir. Bu lenf nodları için eksizyonel biyopsi önerilir (15).

3. Aktinomikoz Lenfadeniti

Aktinomikoz yayılma olasılığı olan kronik seyirli enfeksiyöz bir hastalıktır. Etken organizma aktinomiçes ailesi olup en sık A. israelii enfeksiyona neden olmaktadır. Baş boyun bölgesinde dental enfeksiyonlar, maksillofasiyal travma gibi faktörlere bağlı olarak doku hasarı oluşur. Aktinomikoz lezyonları bu olaylar sonucunda komşu dokuların direkt invazyonuyla meydana gelir. Ayrıca hematojen yolla da yayılım olabilmektedir. Hastalık fasiyal engelleri geçerek veya lenfatik yol ile yayılabilir.

Hastalığın klinik bulguları servikofasiyal bölgede kötü kokulu abse oluşumu, dokularda fibrozis ve sinüs fistülü ile karakterizedir. Akut dönemde ateş, halsizlik, selülit gibi sistemik bulgular görülür. İlerleyen dönemlerde lenfadenopati oluşur. Enfeksiyon sessiz seyrettiği için hastalar hekime geç başvururlar. Enfeksiyon daha çok yumuşak dokulara yayılma eğilimindedir. Lezyonlar genellikle yavaş seyirli, kronik, hassasiyet göstermeyen sert kitle halinde başlar. İlerleyen dönemlerde çok odaklı apseler, fistül ve spontan drene olan sinüs traktları ile sonuçlanabilir.

Tanı fistüllerden gelen püy materyalinin lam ve lamel arasında ezilerek hazırlanan preparatlarında sarı sülfür granülleri görülmesi ve gram boyama ile tipik morfolojinin saptanmasıyla konulur. Histolojik incelemede miks, süpüratif ve granülamatöz inflamasyon, sülfür granüllerinin varlığı ve bağ dokunun proliferasyonu mevcuttur (19). Tedavisinde oral penisilin veya tetrasiklin 2-4 ay veya parenteral penisilin 6 hafta süre ile verilir. Nekrotik doku için cerrahi eksizyon gerekebilir (15).

4. Tularemi Lenfadeniti

Tularemi; aerobik, kapsülsüz, gram negatif bir kokbasil olan Francisella tularensis'in neden olduğu akut bakteriyel enfeksiyondur. F. tularensis deri, mukoz membranlar ve solunum sistemi yoluyla bulaşabilmektedir. Hastalık asemptomatik olabilir, klinik tablo bakterilerin virülansına, dozuna, giriş yerine ve konağın bağışıklığına bağlıdır. Uygun şekilde tedavi edilmediğinde sepsise ve ölüme neden olabilmektedir. Tularemi genellikle ateş, yorgunluk, titreme, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ile aniden başlar. Öksürük, kas ağrısı, kusma, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve ishal gibi semptomlarda eşlik eder. Tularemi hastalarının %45'inde baş boyun bölgesinde lenfadenit gelişir. Lenfadenitler tedavi edilmediğinde aylarca kalabilmektedir. Laboratuar testleri ve görüntüleme teknikleri hastalığı teşhis etmede tek başlarına yeterli değildir. Klinik ve radyolojik olarak enflamatuvar olduğu düşünülen bu lezyonların tanısı serolojik testler ile konulur. Laboratuvar test sonuçlarında beyaz kan hücresi sayısı ve eritrosit sedimantasyon hızı normal veya yüksek olabilir. Tularemik lenf düğümlerinin patolojik incelemesinde kronik granülomatöz tipte iltihaplanma görülür. Bakterilerin kültürü ve izolasyonu zor, kullanımı tehlikeli olduğundan teşhis için serolojik testler yapılır. Direk floresan antikor testi, capture Elisa,Polimeraz Zincir Reaksiyonu tanıda kullanılan yöntemlerdir (20).

F. tularensis infeksiyonlarının inatçı bir klinik seyir göstermesi nedeniyle bu süreyi azaltmak, oluşabilecek komplikasyonları önlemek ve özellikleri mortaliteyi azaltmak amacıyla tedavide antimikrobiyal ajanlar kullanılmalıdır. Bu amaçla tedavide tetrasiklinler (tetrasiklin veya doksisiklin), aminoglikozidler (streptomisin ve gentamisin), menenjit gelişmiş olgularda yeni kinolon türevleri ve kloramfenikol uygulanmalıdır (21). Lenfadenitlerin iyileşmesi inatçı bir seyir gösterdiği için fluktuasyon alınan aşamada lenf nodunun ince iğne aspirasyonu veya cerrahi insizyon ile drenajı iyileşmeye olumlu katkı sunabilmektedir (21).

5. Sifiliz Lenfadeniti

Sifiliz Treponema pallidum'un neden olduğu cinsel yolla bulaşan 3 dönemle karakterize kronik bir hastalıktır. Genellikle genital bölgede ağrısız ülserasyon ile başlayıp daha sonra tüm vücuda yayılır. Baş boyun bölgesinde daha çok dudak, tonsil ve dili tutar.

Sifilizin 1. döneminde özellikle genital bölgede görülen ağrısız ülserasyon bir süre sonra düzelir. Bu ülserasyondan 6 ay sonra sifilizin yaygın mukokütaneöz lezyonlar içeren 2. dönemi başlar. 2. dönemdeki bu lezyonlar mikroorganizma içerir ve çok bulaştırıcıdırlar. Bu dönemden sonra latent dönem başlar. 3. dönem gommöz dönem olarak bilinir. Sifilizin 3. dönemindeki bu gomlar nazal septum ve sert damakta perforasyonlara sebep olur. Larenks de bu dönemde yaygın gommotöz invazyona uğrar.

Sfiliz; boyunda zamanla büyüyen, yumuşak, ağrılı lenfadenopatiye neden olabilmektedir (Winterbottom belirtisi). Lenfadenit enfeksiyondan iki ile on hafta sonra ortaya çıkar. Bu dönemde halsizlik, titreme, baş ağrısı, miyalji ve boğaz ağrısı belirgindir. Ağız boşluğu, avuç içleri ve ayak tabanlarında yaygın mukokutanöz lezyonlar meydana gelir. Penis veya vajina bölgelerinde kondyloma lata adı verilen pembe veya gri-beyaz renkli papüler plaklar oluşur.

Tanı klinik bulgular ile birlikte Treponema pallidum'un gösterilmesi ve serolojik testler ile konulmaktadır. Biyopsi ile alınan lenf nodu materyallerinin karanlık alan mikroskobunda veya immünfloresan boyama yöntemi ile incelenmesinde spiroketler gözlenebilir (22). Tedavide sistemik penisilin veya tetrasiklin ile birlikte steroid de kullanılır. Sekestre dokular için de lokal cerrahi tedavi uygulanır. Temporal kemikteki sifilizin eradike edilmesi için penisilin ile birlikte ampisilin de kullanılmalıdır. Penisilin-ampisilin-steroid kombine tedavisinin işitme kaybında da en etkili tedavi olduğu düşünülmektedir (15).

6. Brusella Lenfadeniti

Brusella enfekte hayvanlara doğrudan temas veya pastörize edilmemiş sütün içilmesiyle bulaşan bir enfeksiyondur. Özellikle hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde sık görülür. Etken brusella melitensstir. Bütün organları tutabilen bir hastalıktır. Brusella enfeksiyonunun başlıca semptomları ateş, gece terlemeleri, eklem ağrıları, miyaljiler ve kilo kaybıdır. Boyun lenfadeniti hastaların %25 ile %40'ında meydana gelebilmektedir. En yaygın komplikasyonları periferik artrit, sakroilit ve spondilittir. Ayrıca endokardite neden olarak ölümlere neden olabil-

mektedir. Tanı klinik bulgularla birlikte Wright testi gruber-widal aglütinasyon testi gibi serolojik yöntemlerle ve kültürden yararlanılarak konulmaktadır (23).

Spontan iyileşen brusellozlu hastalar dahil olmak üzere bütün brusellozlu hastalara antibiyoterapi uygulanmalıdır. Antibiyoterapide brusellaya en yüksek etki gösteren antibiyotik olan tetrasiklin (doksisiklin ve minosiklin) kullanılmalıdır. Tetrasiklinin tek başına kullanıldığı vakalarda yüksek oranda nüks görüldüğü için tedavide ikinci bir antibiyotik uygulanmalıdır. Bu amaçla trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol) ve kinolonlar kullanılabilir (24).

7. Enfeksiyöz Mononükleoz

Epstein-Barr virüsünün (EBV) neden olduğu bir hastalıktır. Hastalık orofarinks salgılarıyla ve yakın temas ile bulaşır. Bu nedenle "Öpücük Hastalığı" olarak da bilinir. Virüs ilk olarak orofaringeal epitel hücrelerine ve B lenfositlere yerleşir, enfeksiyona neden olarak hümoral ve hücresel bağışıklığın gelişmesine yol açar (12).

Enfeksiyöz mononükleozda (EM) klinik bulgular ateş, lenfadenopati ve tonsillofarenjittir. Genellikle simetrik posterior servikal lenf bezleri anterior servikal lenf bezlerine oranla daha sık tutulmaktadır. Tipik olarak lenf bezleri hastalığın ilk haftasında böbrek şeklinde büyür ve bu dönemde lastik kıvamdadır. Bademciklerde yoğun eksüda üretimi mevcuttur. Eksüda karakteristik olarak beyaz-sarı renktedir. Servikal lenf nodları üst hava yolunun tıkanmasına yol açabilecek kadar (3 cm'den fazla) büyüyebilmektedir. Ayrıca yorgunluk, kilo kaybı, splenomegali, hepatit, atipik lenfositoz gibi semptomlar da görülmektedir (25).

EM'de tanı klinik bulgular, tipik kan tablosu ve EBV antijenlerine spesifik serolojik laboratuar testleri (Paul-Bunnell testi) ile konur. Lenfomonositoz en sık görülen laboratuvar bulgusudur. Enfeksiyonun ikinci haftasından sonra atipik lenfositler saptanabilir. Periferik yaymada virosit veya downey adı verilen atipik lenfositlerin görülmesi tanı koymada yardımcıdır. Ebstein-Barr virüsünün yüzeyinde bulunan antijenlere karşı oluşan, EBV-VCA olarak adlandırılan viral kapsid antikorlarını belirleyen testler, EM tanısı için en çok kullanılan antikor testleridir. Tanı için EBV VCA IgM pozitifliği önem teşkil eder (26).

EM'li hastalar çoğunlukla 2-3 haftada şifaya ulaşır. Uygulanan tedavi büyük çoğunlukla destekleyici tedavidir. Hastalığın akut döneminde yatak istirahati önemlidir. Aspirin, non steroidal antienflamatuarlar ateş ve boğaz ağrısı için verilebilir. İlerlemiş vakalarda (solunum sıkın-

tısı, pıhtılaşma bozuklukları, kansızlık) steroid verilmelidir. Tedavisinde antiviral ilaçlar da denenmiştir fakat iyileşmeye önemli bir katkı sunmadığı görülmüştür (26).

8. Akut süpüratif siyaladenit

Ağız yoluyla gelen bakterilerin oluşturduğu tükürük bezinin parankimini tutan süpüratif bir enfeksiyondur. En sık görüldüğü yer majör tükürük bezlerinden parotistir. Patojen etken sıklıkla stafilokoklardır ve bunlardan stafilokok aureus en sık görülen patojendir. Bunun yanı sıra diğer mikroorganizmalardan streptokoklar ve E. coli de görülebilir. Klinik olarak hastada tükürük bezinin aniden şişmesi gözlenir. Şişliğin oluşturduğu basınca bağlı olarak oluşan ağrı primer şikayettir. Akut enfeksiyon tablosu gelişir ve akut enfeksiyonun ilk belirtileri olan ateş ve lökositoz saptanır. Parotis bezinin enfekte olması sonucu bezin anatomik konumu nedeniyle kulak kepçesi belirginleşir ve oluşan şişlik hastanın posterior bölgesinden bakıldığında bile görülebilir.

Hastanın klinik muayenesinde parotis bezinin palpasyonda yumuşak kıvamda olduğu ve el ile hissedilebilir hal aldığı görülür. Bölge son derece ağrılıdır. İlerleyen günlerde ciltte yer yer kızarıklıklar, pürülan sıvı birikmesi görülür. Ağız içi muayenede stenon kanalına yapılan masaj ile kanal ağzından püy geldiği görülür. İlerleyen vakalarda enfeksiyon dış kulağa yayılabilir. Çiğneme kaslarının beze olan komşuluğu nedeniyle ağız açmada kısıtlılık görülür. Erken dönemde tedavi edilmeyen veya ani hızlı gelişen enfeksiyonlar hayatı tehdit edebilecek derin boyun apsesi ve mediastenit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Hastalar enfeksiyon sonrası oral alımlarının azalması nedeniyle genel durumları kötü olarak saptanır.

Tedavisinde pürülan akıntı alınabiliyorsa kültür sonrası etken mikroorganizmalara direk etkili sistemik antibiyotikler yüksek dozda verilir. Hastanın sıvı elektrolit dengesini düzeltmek amacıyla mayi desteği verilir. Tükürük bezine sıcak masaj etkilidir. Ayrıca tedavide etkili olduğu saptanmış %2'lik pilokarpin damlası ve vitamin desteği verilir. Apse formunda eksternal yaklaşımla drenaj sağlanır. Genellikle uygulanan tedaviye olumlu sonuç verir (15).

9. Kronik rekürran siyaladenit

Akut süpüratif sialodenitte olduğu gibi majör tükürük bezi parotis en sık görüldüğü tükürük bezidir. Etyolojisinde majör sebep tükürük akışının azalması ya da tamamen durması gösterilmektedir. Tükürük sekresyonunun olmaması sonucu tükürük bezinde zaman içerisinde si-

alektazi, tükürük kanalının ektazisi, tükürük asinüslerde yıkım ve yaygın lenfosit infiltrasyonu görülür. İlerleyen bu harabiyet sonucu sağlıklı doku özelliklerini yitirir.

Hastanın klinik muayenesinde hafif ağrılı ve bazen görülen tükürük bezi şişmesi görülür. Oluşan şişliklerin periyotları birkaç haftadan birkaç aya kadar değişebilir. Tedavisinde ilk olarak taş veya saptanan başka bir faktör varsa bunlar elimine edilmelidir. Diğer sialodenit rahatsızlıklarında olduğu gibi yeterli hidrasyon sağlanmalı, beze sıcak masaj uygulanmalı, oluşabilecek akut ataklar sırasında antibiyoterapi verilmelidir. Uygulanacak bu konservatif yaklaşımların sonuçsuz kalması durumunda cerrahi olarak bezin alınması söz konusu olabilir.

Kronik rekürran sialodenitin parotis bezinden sonra en sık görüldüğü yer submandibular tükürük bezidir. Submandibular bezde oluşan bu sialodenit Kuettner tümörü adını alır. Submandibular bezde oluşan bu sialodenitin reel bir tümörden ayrımının yapılması son derece zordur. Tümörlerde olduğu gibi submandibular bezde sertleşme ve büyüme vardır. Tedavisinde bezin total olarak eksizyonu önerilir. Bezin histolik incelemesinde yıkılmış seröz asiner hücreler, bağ dokusunun enfotik infiltrasyonu görülür. Bu nedenle submandibular bezde görülen bu sialodenitin immünolojik bir hastalık olduğu da düşünülmektedir (15).

10. Hidratik Kist

Echinococcus granulosus adlı tenyanın larvalarının neden olduğu parazitik bir lezyondur. En sık karaciğer ve akciğerde olmak üzere böbrek, dalak, kalp, kemik ve santral sinir sisteminde yerleşim gösterebilmektedir. Servikal bölgede çok nadir olarak kitle oluşumuna neden olabilmektedir. İlk enfeksiyondan klinik semptomlara kadar geçen sürede yavaş büyüyen iyi huylu tümörün karakteristik semptomlarını gösterir. Klinik semptomlar anatomik alanın yapısına bağlıdır.

Tanı anamnez, klinik ve radyolojik muayene, aspirasyon ve serolojik testler ile konulmaktadır. Kullanılan serolojik testler hemaglütinasyon, lateks aglütinasyon, immünelektroforez, deri testleri ve Elisa testidir. Radyolojik olarak ultrason, tomografi ve MR gibi görüntüleme teknikleri tanı koymada destekleyicidir. Aspirasyon sırasında elde edilen sıvı "kaya suyu" olarak tabir edilen görünüme sahiptir (27).

11. Castelman Hastalığı

Castelman hastalığı lenf bezlerinin büyümesiyle karakterize iyi huylu nadir görülen bir hastalıktır. Etyolojisi bilinmemektedir. Hiyalen vasküler ve plazmasellüler olmak üzere iki histolojik tipi bulunur. Ay-

rıca büyüme hızı yavaş kitle biçiminde meydana gelen lokalize tip ve ikiden fazla bölgede oluşan multisentrik tip olmak üzere iki farklı klinik formu mevcuttur. Bu hastalıkta lezyonlar %70'den fazla toraks içinde mediasten veya hilusta yerleşmektedir. Daha az sıklıkla boyun, pelvis, plevra, kas, retroperitoneal bölge, batın ve aksiller bölgede tutulum mevcuttur. Etyolojisi bilinmeyen ağrısız asemptomatik servikal adenopatilere neden olabilmektedir (28). Keller ve ark.'ları 80 castelman hastalığına sahip bireylerin %5'inde boyun bölgesinde kitle bulunduğunu bildirmişlerdir (29). Hem tanı hem de tedavide torakotomi planlanır. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır (30).

12. Kikuchi-Fujimato Hastalığı

Kikuchi fujimato genellikle kendini sınırlayan benign bir hastalıktır. 30 yaş altındaki genç kadınlarda daha çok görülmektedir. Histiyositik nekrotizan lenfadenite neden olur. En sık görülen klinik bulgusu baş boyun lenfadenopatisi ve ateştir. Ayrıca hepatosplenomegali, bulantı, kusma, kilo kaybı, baş ağrısı gibi semptomlar da eşlik edebilmektedir. Genellikle ilaç tedavisi gerekli olmaz. Ateş ve lenf nodu hassasiyeti gibi semptomların kontrolü için antienflamatuar ilaçların kullanımı fayda sağlar. Birçok hastada iyileşme dönemini takiben nükslerin görüldüğü bildirilmiştir (31). Hastalığın etkeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın enfeksiyon, kimyasal, fiziksel ve neoplastik ajanlara karşı özgün olmayan hiperimmün reaksiyon sonucu gelişebileceği belirtilmiştir (32).

Hastalıkta tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Lökopeni, sedimentasyon ve C reaktif protein yüksekliği görülebilmektedir. Komplike hastalarda laktat dehidrojenez ve serum antinükleer antikor titreleri yükselir. Tanı biyopsi ile konulmaktadır. Histolojik olarak histiyositik nekrotizan lenfadenit bu hastalığa spesifiktir. Klinikte lenf nodları değişik büyüklüklerdedir ve yama şeklinde nekrozlar görülür (33).

1.2. Boyun Kitlelerine Genel Yaklaşım

Boyun kitlesi mevcut olan hastalarda ilk olarak kapsamlı anamnez alınmalıdır. Hastanın yaşı, sistemik durumu, kullandığı ilaçlar, tedavi geçmişi, kitlenin ilk fark edildiği zamanı, kitle dışındaki semptomları öğrenilmelidir. Ani ve hızlı oluşan baş boyun kitlelerinde enflamatuar veya malign ayrımını yapmak önemlidir. Birkaç gün içerisinde hızla büyüyen lezyonlar enflamasyon veya hemorajiyi işaret ederken 1-2 ayda hızla büyüyen lezyonların malign olma ihtimali mevcuttur. Yavaş büyüyen lezyonlar genellikle iyi huylu konjenital kitleleri düşündürür (34).

Tanı koyarken hastanın öyküsü de önemlidir. Bir travma öyküsü varlığında hematom varlığı akla gelmelidir. Yorgunluk, kilo kaybı, ateş ve gece terlemelerinin varlığı tüberküloz gibi kronik bulaşıcı bir hastalığın veya lenfoma gibi bir malignitenin göstergesi olabilir. Eklem, kas veya organlarda ağrıların olması iltihabi sistemik bir hastalığın varlığını işaret eder. Hekim ayrıca kedi, kene ve böcek gibi hayvanlara veya tüberküloz olduğu bilinen diğer insanlarla temas durumunu detaylı olarak öğrenmelidir (35).

Boyun kitlesi olan hastalara anamnezden sonra kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene ile tüm vücut sistemik hastalık varlığının öğrenilmesi açısından incelenmelidir. Bu anlamda baş boyun bölgesi ile birlikte aksiller ve inguinal lenf nodlarının tutulumu, karaciğer ve dalakta büyüme, şüpheli deri lezyonlarının varlığı araştırılmalıdır. Detaylı bir baş-boyun muayenesi zorunludur. Kitlenin kendisi ve çevresindeki yapılarla ilişkisi değerlendirilmelidir. Örneğin, yutma ile yükselen bir orta hat boyun kitlesi tiroglossal kanal kisti ile uyumluyken, yükselmeyen ancak deri ile hareket eden bir kitle bir lenf nodunu veya bir dermoid kisti düşündürür. Lenf nodları enfeksiyona bağlı olarak büyüyebilir ve drene olabileceği yollar oluşturabilmektedir. Lenf düğümlerinin boyutu patolojinin tipinin belirlenmesinde önemlidir. Çapı 3 mm'den küçük olan lenf düğümleri normaldir. 12 yaşından küçük çocuklarda çapı 1 cm'ye kadar olan servikal düğümler normaldir (36). Kitlenin kıvamının belirlenmesi bimanuel muayene ile yapılmalıdır. Katı kitlelerin enflamatuar veya neoplastik olma olasılığı bulunmaktadır, enflamatuar kitlelerde hassasiyet yaygın bir bulgudur (34).

Anamnezin ardından teşhis koyabilmek için radyografik incelemelerde oldukça fayda sağlamaktadır. Bu amaçla düz radyografiler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), radyoizotop çalışmaları ve anjiyografi yarar sağlayabilmektedir. Düz grafiler hipofarenks ve larinksteki yumuşak doku şişmelerinde, boyun ve yüzde deri altı hava varlığında veya retrofaringeal apseden şüphelenildiğinde faydalı olmaktadır.

Ultrasonografi ile iyonlaştırıcı radyasyon kullanılmadan çok kısa bir sürede kitlenin kistik veya katı olma durumu, boyutu ve çevre yapılarla ilişkisi öğrenilebilir (34). Ultrason ile süpüratif ve non-süpüratrif lenfadenitler, kawasaki ile bakteriyel lenfadenitler birbirinden ayırt edilebilmektedir. Ayrıca ultrasonografi; lenfadenopatilerin reaktif veya neoplastik olduğu hakkında da bilgi verir.

BT ve MR mükemmel anatomik ayrıntı sağlayan teşhis araçlarıdır. Ultrasonografi apse, kist gibi bir kitlenin varlığını belirleyebilmesine rağmen, BT taraması akut derin boyun apselerinin hızlı ve doğru teşhisi için standarttır. Bununla birlikte nekrotik bir lenf düğümü BT'de apse ile aynı görünüme sahiptir. Bu yüzden tanı radyografi, öykü ve fizik muayenenin kombine edilmesiyle konulmalıdır (31). MR, BT'ye kıyasla baş ve boyun yumuşak dokularının daha üstün görüntülerini sağlar. Ayrıca MR ile hasta radyasyona maruz kalmaz. MR aksial ve koronal düzlemde görüntü veren BT'nin aksine sagital kesitlerde dahil olmak üzere her düzlemde görüntü sunabilmektedir. Ayrıca MR yumuşak doku kitlelerinin boyutunu daha iyi tespit edebilmektedir (34).

Laboratuvar testleri, serolojik inceleme, ince iğne biyopsisiyle sitolojik inceleme, mikrobiyolojik incelemeler baş boyun kitlelerinin tanısında mevcut bulgulara göre istenebilmektedir. Klinik duruma göre tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ile böbrek fonksiyonları, lezyon kültürü, sedimantasyon, LDH, PPD, monospot ve infeksiyon ajanlarına yönelik spesifik testler sıklıkla kullanılan laboratuvar yöntemleridir. Viral nedenli boyun kitlelerinde ELISA veya immunfloresan gibi tekniklerle viruse ait IgM titreleri saptanabilmektedir (34). Ayrıca baş boyun kitlelerine tanıda biyopsi de gerekebilmektedir. 2 hafta içinde hızla büyüme gösteren, 4-6 hafta içinde küçülmeyen, 8-12 hafta içinde tamamen gerilemeyen lenf nodlarına biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca uygun antibiyotik tedavisi altında ve enfeksiyon bulguları olmayan 2.5 cm çapından büyük lenfadenopatilerde biyopsi düşünülmelidir (37).

KAYNAKÇA

1. McGuirt WF. Differential diagnosis of neck masses. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, editors. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 4th ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2005. pp. 2540-2553.

2. Koç C, Akyol MU, Ozdem C. Boyun kitleleri. J Ankara Univ Fac Med 1995;48(2):243-252.

3. Sapcı T, Bozkurt Z, Akbulut UG. Boyun kitlelerinin analizi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi, 1999;7(2):143-146.

4. Walker P. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery. The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 2011;120(10):696.

5. Bhattacharyya N. Predictive factors for neoplasia and malignancy in a neck mass. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 1999;125(3):303-307.

6. Lake AM, Oski FA. Peripheral lymphadenopathy in childhood. Ten-year experience with excisional biopsy. Am J Dis Child 1978;132:357-359.

7. Screaton NJ, Berman LH, Grant JW. Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US-guided cutting-needle biopsy. Radiology 2002;224:75-81.

8. Kremer MJ, Blair T. Ludwig angina: forewarned is forearmed. AANA J 2006;74:445-451.

9. Agaton-Bonilla FC, Gay-Esconda C. Diagnosis and treatment of branchial cleft cyst and fistula:a retrospective study of 183 patients. Int J Oral Maxillofac Surg 1996;25:449-452.

10. Suehara AB, Gonçalves AJ, Alcadipani FA, Kavabata NK, Menezes MB. Deep neck infection: analysis of 80 cases. Braz J Otorhinolaryngol 2008;74(2):253-259.

11. Lee JK, Kim HD, Lim SC. Predisposing factors of complicated deep neck infection: an analysis of 158 cases. Yonsei Med J 2007;48(1):55-62.

12. Damion J, Hybels RL. The neckmass: 2. Inflammatory and neoplastic causes. Postgraduate Medicine, 1987;81(6):97-107.

13. Ibekwe AO. Diagnostic problems of tuberculous cervical adenitis (scrofula). American journal of otolaryngology 1997;18(3):202-205.

14. Baek CH, Kim SI, Ko YH, Chu KC. Polymerase chain reaction detection of Mycobacterium tuberculosis from fine-needle aspirate for the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. The Laryngoscope 2000;110(1):30-34.

15. Onerci M, Korkmaz H. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları-Baş Boyun Cerrahisi. Editör: Prof. Dr. M. Hakan Korkmaz, 2018.

16. Mandel L, Surattanont F, Miremadi R. Cat-scratch disease: considerations for dentistry. The Journal of the American Dental Association, 2001;132(7):911-914.

17. Korkmaz P, Naz H, Gucuyener MN, Caglan-Cevik F, Aykin N. Kedi Tirmigi Hastaligi: Olgu Sunumu/Cat-Scratch Disease: A Case Report. Klimik Dergisi 2011;24(2):116.

18. Akgun M, Belet N, Karli A, Bilgici MC, Sensoy G. Visseral Yayilim ve Inguinal Lenfadenopati: Nadir Bir Kedi Tirmigi Hastaligi Olgusu/Visceral Involvement and Inguinal Lymphadenopathy: A Rare Case of Cat Scratch Disease. Cocuk Enfeksiyon Dergisi 2012;6(3):109.

19. Can S, Bayındır T, Kuzucu C, Bayındır Y, Kızılay A. Serviko-fasiyal aktinomikoz: Akut süpüratif seyir gösteren bir olgu sunumu. Bozok Tıp Derg 2014;1:12-16.

20. Caglı S, Vural A, Sonmez O, Yuce I. Guney E. Tularemia: a rare cause of neck mass, evaluation of 33 patients. European archives of oto-rhino-laryngology 2011;268(12):1699-1704.

21. Kılıc S, Yesilyurt M. Tularemi: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış. Klimik Dergisi 2011;24:2-10.

22. Sato J, Tsubota H, Himi T. Syphilitic cervical lymphadenopathy. European archives of oto-rhino-laryngology, 2003;260(5):283-285.

23. Lazutkin A, Korem M, Weinberger JM, Eliashar R, Hirshoren N. Otolaryngology/head and neck region manifestations of Brucella. The Laryngoscope, 2018;128(9):2056-2059.

24. Oncel S. Brusella Enfeksiyonları: Değerlendirme ve Yönetim. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Eylül 2016;2(3):25-30.

25. Cecen E. Çocukluk çağı periferik lenfadenopatileri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2009;10(1):45-52.

26. Sereflican M, Yurttas V, Seyhan S, Sereflican B, Daglı M. Enfeksiyöz mononükleoz. Entcase 2015;1(56):2.

27. Iynen I, Sogut O, Guldur ME, Kose R, Kaya H, Bozkus F. Primary hydatid cyst: an unusual cause of a mass in the supraclavicular region of the neck. Journal of Clinical Medicine Research 2011;3(1):52.

28. Erdede O, Temel O, Degirmenci S, Ulutas AP, Yıldız F. Servikal Bölgede Castleman Hastalığı:Pediatrik Olgu Sunumu. J Pediatr Res 2016;3(2):117-119.

29. Keller AR, Hochholzer L, Castleman, B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer 1972;*29*(3):670-683.

30. Cobanoglu U, Kırgın HO, Ugurluer G. Dev Lenf Nodu Hiperplazisi: Castleman Hastalığı (Bir Olgu Nedeniyle). Van Tıp Dergisi 2009;16(2):78-80.

31. Chan JK, Wong KC. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Cancer 1989;*63*(9):1856-1862.

32. García CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck update. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology 1993;102(1):11-15.

33. Lebe E. Kikuchi-Fujimoto hastalığı. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2014;24(3):164-167.

34. Koempel JA, Maddalozzo J. Evaluation of head and neck masses. The Indian Journal of Pediatrics 1997;64(6):771-776.

35. Park YW. Evaluation of neck masses in children. American family physician 1995;51(8):1904.

36. Bamji M, Stone RK, Kaul A, Usmani G, Schachter FF, Wasserman E. Palpable lymph nodes in healthy newborns and infants. Pediatrics 1986;78(4):573-575.

37. Endicott JN, Nelson RJ, Saraceno CA. Diagnosis and management decisions in infections of the deep fascial spaces of the head and neck utilizing computerized tomography. The Laryngoscope 1982;92(6):630-633.

Bölüm 17

DENTAL ANKSİYETE TEDAVİSİNDE AROMATERAPİ UYGULAMALARI

Miray EGE[1]

1 Öğr.Gör., Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

1. Aromaterapi Nedir?

Aromaterapi, bitkilerden çeşitli yöntemlerle elde edilen uçucu yağların kullanıldığı bütüncül bir tedavi yaklaşımıdır. Bazı görüşlere göre aromaterapi koku tedavisi olarak da tanımlanır. Bu görüşlere göre uçucu yağların bileşiminde bulunan kokulu bileşenlerin iyileştirici etkilerinden yararlanarak tedavi sağlandığı düşünülse de gerçekte aromaterapi çok daha kapsamlı bir tedavi yöntemidir.

Uçucu yağların bileşiminde bulunan fitokimyasalların zihin ve beden üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Koklama ve diğer iyileştirici etkileri düşünüldüğünde aromaterapi bireyin iyileşme sürecini geliştirmek için fizyolojik, psikolojik ve ruhsal süreçleri etkileyen bütüncül bir yaklaşımıdır (1). Koklayarak kullanımının yanı sıra uçucu yağlarla masaj şeklinde, taşıyıcı yağlar ile birlikte topikal yolla ve hatta uçucu yağların oral yolla kullanılmasına kadar çok geniş terapötik kullanımları mevcuttur (2).

1.1. Uçucu Yağlar

Aromaterapide istenen terapötik etkiyi görebilmek için dahilen, topikal uygulama, masaj veya inhalasyon yoluyla yüksek kaliteli çeşitli uçucu yağlar kullanılır. Uçucu yağlar, karakteristik kokulu, doymuş ve doymamış hidrokarbonlar, alkoller, aldehitler, esterler, eterler, ketonlar, oksitler, fenoller ve terpenlerin bir karışımıdır. Bu yağlar bitkisel materyallerde bulunan sekonder metabolitlerden oluşan oldukça geniş bir skalada yer alan fitokimyasal komponentlerden oluşmaktadır. Bu komponentler hem uçucu yağın hem de bitkinin karakteristik tat ve kokusunu yani özünü oluşturur. Ayrıca bu moleküllerin her biri ve uçucu yağ içerisindeki benzersiz kompozisyonları yağın kendine özgü terapötik etkisini meydana getirir. Uçucu yağlar aynı zamanda bitkinin immün sisteminin de bir parçasıdır ve bitkinin kendini zararlılardan korumasına ve tozlaşmasına yardımcı olurlar (3).

Fitokimyasal içerik biyolojik aktivitenin oluşumunda en önemli etkendir. Bazen bir yağın bileşimindeki maddeler tek tek güçlü aktivite göstermezken; sinerjik aktivite ile terapötik etkiyi ortaya çıkarmaktadır. Bu anlamda standardize edilmiş, içeriği tanımlanmış, etken bileşik oranları terapötik etki gösterecek aralıkta bulunan kaliteli uçucu yağlar aromaterapinin en önemli noktasıdır. Bu standardizasyon koşulları sağlandığında uçucu yağlar eşsiz bir tedavi kaynağı sağlamaktadır.

Uçucu yağların büyük bir kısmı, antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal, antiparazitik, antiviral, antiseptik, antitümör, antioksidan

ve bağışıklık güçlendirici etkilere sahiptir. Aynı zamanda dermatolojide ve kozmetolojide geniş kullanım alanları vardır. Pek çok uçucu yağın anksiyolitik ve sedatif etkilerinin yanı sıra canlandırıcı ve bilişsel bozukluklarda etkileri bulunmaktadır (1). Uçucu yağlar bitkinin yaprak, çiçek, dal, gövde, kök, reçine veya toprak üstü kısımları gibi farklı bölümlerinden çeşitli distilasyon, ekspresyon veya ekstraksiyon metotları ile elde edilir. Uçucu yağlar tıpkı diğer bitkisel ürünler gibi oldukça kompleks bir yapıya sahiptir ve bu kimyasal bileşim çok çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yapılan kantitatif çalışmalarda bitkinin farklı yerlerinden elde edilen uçucu yağlarda (yaprak, kök, tohum, meyve...), yetiştirme şartları, coğrafi orijin, mevsimsel farklılık ve elde ediliş metotlarına göre major değişkenlikler olduğu gözlenmiştir. Bu geniş spektrumda yayılan farklılık aynı zamanda bitkinin biyolojik aktivitesinden de sorumludur (4). Bu anlamda uçucu yağın fitokimyasal bileşimini iyi tanımlamak; aslında görülen terapötik etkinin hangi bileşenlerden kaynaklandığını ve bu bileşenlerin oranlarını tespit etmek açısından oldukça önemlidir. Aromaterapide anahtar noktalardan birisi, uçucu yağların kemotipini oluşturan aktif moleküllerin keşfidir. Çünkü çoğu durumda her bir yağ türünde yüzlerce bileşen bulunur ve bunları tek tek tanımlamak oldukça zordur.

1.2. Aromaterapi Tarihçesi

Uçucu yağlar, dini ritüeller, psikolojik ve sosyal nedenler ile estetik ve tıbbi amaçlarla tarih boyunca yaygın olarak kullanılmıştır (2). Mısır hiyeroglifleri, Çin el yazmaları, Yunan hekimlerinin kayıtları ve dini metinler de dahil olmak üzere eski metinler, tarihi ve arkeolojik kanıtlar; aromatik bitkilerin ve uçucu yağların çok uzun yıllardır kullanıldığını göstermektedir. Antik zamanlarda aromaterapi Mısır, Hindistan ve Çin'de masaj, banyo ve mumyalama için kullanılırken Yunanistan ve Roma'da enfeksiyon tedavisinde kullanılmıştır. Mısırlılar aromatik yağları ve reçineleri ilaç, kozmetik ve mumyalama ajanı olarak kullanmışlardır. Mısır mezarlarında ve mumya bandajlarında uçucu yağ izleri bulunmuştur. Tutankamon'un mezarı açıldığında tütsü ve aromatik esanslar içeren saksılar keşfedilmiş ve mezarda binlerce yıl mühürlendikten sonra bile hala aromatik bir koku verdiği görülmüştür (5).

Çin ve Ayurveda tıbbının eski şifa geleneklerinde benzer şekilde aromatik bitkiler ve uçucu yağlar kullanılmıştır. Yunanlılar terapötik amaçla masaj şeklinde uçucu yağları kullanırken; Romalılar kişisel hijyen ve sağlığı geliştirmek için kullanmıştır. Persler, aromatik bitkileri tedavi sistemlerine entegre ederken Roma, Yunan, Çin ve Hint öğretile-

rinden esinlenmişlerdir. Modern tıbbın babası olarak kabul edilen Yunan hekim Hipokrat (MÖ 460-375) aromatik banyoları ve aromatik yağlarla fumigasyonu tedavi olarak önermiştir. Tarihi kayıtlara göre, Atina şehri aromatik yağlarla tütsülenerek vebaya karşı önlem alınmıştır. Veba salgını süresince yaşam alanlarında çam, sedir, servi gibi aromatik bitkilerle tütsüleme yapılmıştır (5,6).

Fransız kimyagerler, 1887'de uçucu yağların antibakteriyel özelliklerini keşfetmişlerdir. Modern olarak aromaterapi terimi ise, yine bir Fransız kimyager olan Rene-Maurice Gattefosse tarafından ortaya konmuştur. 1910 yılında bir laboratuvar kazasında elini yaktıktan sonra lavanta yağı ile tedavi etmiştir. Lavanta yağı uygulanmasından sonra ağrının azaldığını, zamanla elinin enfeksiyonsuz ve skar kalmadan iyileştiğini belirtmiştir. Gattefosse'nin deneylerinin sonuçlarından esinlenen Dr. Jean Valnet, 2. Dünya Savaşı sırasında askerlerin enfeksiyonlarını ve yaralarını başarılı bir şekilde tedavi etmek için uçucu yağları kullanmıştır. Valnet 2. Dünya Savaşı sırasında askerlerin yara ve yanıklarını tedavi edebilmek için kekik, karanfil, limon ve papatya uçucu yağlarını kullanmıştır. Sonrasında ise psikiyatrik hastalıkların tedavisinde aromaterapiden yararlanmıştır. 1950'lerde, Marguerite Maury, doğrudan topikal uygulama için taşıyıcı sabit yağlar ile uçucu yağları seyreltmiş ve çeşitli endikasyonlar için uçucu yağ karışımları yapmıştır. Marguerite Maury aromaterapinin kozmetik yönü ve cilt gençleştirme tedavileriyle de ilgilenmiştir. Bu uygulamalar aromaterapinin güzel koku ve stresi azaltıcı özelliklerinin yanı sıra klinik olarak yara iyileştirici, antimikrobiyal ve dermatolojik hastalıklar için kullanımlarını ortaya koymuştur. Böylece bu antik şifa sanatı yeniden keşfedilmiştir (2,5,7).

Günümüzde uçucu yağların önemli terapötik özelliklere sahip olduğunu gösteren çalışmalar birçok yağın dikkate değer iyileştirici özelliklerini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar, uçucu yağların enfeksiyonlar, ağrı, anksiyete, depresyon, mide bulantısı, hormon dengesi, kanser ve çok daha fazlası dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunları için etkili olduğunu göstermektedir (7).

1.3. Aromaterapi Kullanım Yolları ve Etki Mekanizması

Aromaterapinin genel olarak dört farklı uygulama yolu bulunmaktadır.

- **Topikal uygulama:** Masaj, kompres veya banyo yöntemleri ile haricen cilt üzerine yapılan uygulamalardır.

➢ **İnhalasyon yoluyla uygulama:** Doğrudan veya dolaylı olarak koklama yoluyla uygulamalardır. Difüzörler, aroma taşları, hava nemlendiriciler, aroma çubukları, buhurdanlıklar, buğu aracılığıyla uçucu yağ uygulamalarıdır.

➢ **Mukoza yoluyla uygulamalar:** Gargaralar, ağız yıkama suları, vajinal uygulamalar, ovül veya fitiller aracılığıyla uçucu yağ uygulamalarıdır.

➢ **Oral uygulamalar:** Bal, alkol veya sabit yağlar ile seyreltilerek ya da jelatin kaplı kapsüller halinde dahilen uygulamalardır.

Her yöntem ve uygulama yolunun kendi fizyolojik süreci, avantajları ve dezavantajları vardır.

Koku alma reseptörleri son derece hassastır ve uçucu yağlar koku alma duyusunu güçlü bir şekilde uyarır (8). Farklı kokular, farklı reseptör dizilerine bağlanır. Bu, insanların yalnızca 1000 kadar koku reseptörü olmasına rağmen 10.000'den fazla kokuyu ayırt etmesine olanak tanır. Kokular, endorfin ve noradrenalin üretimini etkileyerek beynimizi etkileyebilir (9). Koku alma süreci kimyasal bir reaksiyondur; beyindeki reseptörler, uçucu yağın içindeki kimyasallara (koku molekülleri) yanıt verir (10). Koku, burun deliklerinden süzülüp sinirlerle doğrudan temas ederken, beyinde kimyasal reaksiyonları tetikler. Uçucu yağların solunması sırasında, beynin kokuya bağlı kısmı olan olfaktör sistem, anıların ve duyguların yuvası olan beynin limbik sistemine bir sinyal gönderir. Limbik sistem yoluyla hipotalamus ve hipofiz bezleri uyarılır. Bu, otonom sinir sisteminde sinirleri, hormonları, vücut ısısını, iştahı, susuzluğu, sindirimi, insülin üretimini, stresi ve cinsel uyarılmayı etkileyen reaksiyonlara neden olur. Ayrıca yağların içindeki bilinen ya da bilinmeyen bazı bileşenlerin, beyin sapındaki dopamin, endorfin, noradrenalin ve serotonin gibi maddelerin salınmasını etkilediği ve bunun sonucu da analjezik özelliklerinin ortaya çıktığı belirtilmektedir. Daha 1923'te, Gatti ve Cajola kokuların solunum, nabız ve kan basıncı üzerinde anında bir etki oluşturduğunu belirtmiş ve kokuların merkezi sinir sistemi üzerinde derin bir etkisi olduğu sonucuna varmışlardır (11). Hatta koku alma disfonksiyonu patolojik olarak depresyon, nörodejeneratif bozukluklar, obezite ve cinsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (9,12).

Kokular etkilerini duyusal öğrenme, bilinçli algılama, inanç ve beklentilerle gösterebilmektedir. Bu nedenle kişilerin kokuları algılaması önceki deneyimlerine göre değişkenlik gösterebilmekte ve kokular kişilerde farklı etkilere yol açabilmektedir. Ayrıca kişilerin daha önceki

koku anıları ile birlikte içerisinde yaşadığı kültür, cinsiyet ve kişilik özellikleri de kokulara ve aromaterapiye verdiği tepkiyi etkileyebilmektedir (13). Bu nedenle bireylere aromaterapi uygulamalarında kişiselleştirilmiş tedavi uygulamak daha doğru bir yaklaşımdır.

Uçucu yağlar topikal olarak uygulandığında cilt yoluyla emilerek vücuda girerler. Uçucu yağların masaj yoluyla uygulanması cilt, kas, sinir ve bezleri uyararak rahatlama sağlar. Aynı zamanda kan dolaşımını ve lenf akışını arttırır ki bu da vücut toksinlerinin atılmasına yardımcı olur. Masaj sırasında alıcı, uçucu yağların terapötik özelliklerini hem topikal olarak hem de pasif inhalasyon yoluyla alır. Böylelikle iki yönlü etki sağlanmış olur (2).

1.4. Aromaterapi Uygulama Alanları

- **Kozmetik/Estetik Aromaterapi:** Vücudun cilt, yüz ve saç bölgelerinde kozmetik amaçlı kullanılan ürünlerin bileşiminde uçucu yağların kullanılmasını kapsar. Bu yağlar temizleme, nemlendirme, kurutma ve tonik gibi çeşitli etkileri nedeni ile kozmetik ürünlerin içeriğinde yer almaktadır. Uçucu yağlar yüksek antioksidan, antimikrobiyal aktiviteleri ile cilt ürünlerinde anti-aging, akne tedavisi, cilt kusurlarının tedavisinde rol almaktadır. Ayrıca pek çok aromaterapi ürünü kişisel temizlik ürünlerinin bileşiminde bulunarak hoş kokularıyla da rahatlatıcı ve canlandırıcı bir etki sağlamaktadır.

- **Masaj Aromaterapisi:** Masaj sırasında taşıyıcı sabit yağlar ile birlikte uçucu yağların kullanılması iyileştirici etkiyi artırmaktadır. Uçucu yağların ağrı ve enflamasyon yönetimindeki başarısı masaj uygulamasının etkinliğini artırmaktadır. Aynı zamanda uçucu yağların rahatlatıcı kokuları kişilerin daha çok rahatlamalarını sağlamaktadır.

- **Tıbbi/ Klinik Aromaterapi:** Modern aromaterapinin kurucusu Rene Maurice Gattefosse, uçucu yağların hastalıkların tedavisi üzerine terapötik etkinliğini göstermiş ve bu alanda temel oluşturmuştur. Uçucu yağlar serbest radikalleri yok etmeye ve oksidasyonu önlemeye yardımcı olan güçlü antioksidanlardır. Bağışıklık sistemini güçlendirirler. Hem antimikrobiyal hem de antibakteriyel özelliklere sahiptir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerde bile aktivite gösterirler. Özellikle bu tıbbi etkileri göz önünde bulundurulduğunda özellikle diş hekimliği kliniğinde enfeksiyona bağlı hastalıkların yönetilmesinde etkin bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Aromaterapi dermatoloji kliniği açısından da çok kullanılan bir tedavi yaklaşımıdır. Uçucu yağlar, antibakteriyel ve antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra oldukça iyi bir yara iyileştiricidir.

Günümüzde artık çoğu hekim tarafından oral kullanımları da dahil olmak üzere aromaterapik yağların çeşitli hastalıkların tedavi protokolünde kullanımı artış göstermektedir.

- **İnhalasyon Aromaterapisi:** İnhalasyon aromaterapisi genellikle uçucu yağların ruh halini değiştiren etkileri (zihinsel uyarılma için biberiye uçucu yağı, rahatlama için lavanta uçucu yağı gibi) için kullanılır. Bu yolla, uçucu yağ bileşenlerinin limbik sistem üzerindeki doğrudan etkileri görülür. Uçucu yağ inhalasyonu artmış duygusal zindelik, sakinlik, gevşeme, stresten arınma, konsantrasyon artışı gibi zihinsel etkiler oluşturmaktadır.

1.5. Toksisite ve Güvenlik

Uçucu yağların doğal kaynaklı olması, uygun olmayan şekilde kullanıldığında potansiyel riskleri veya tehlikeleri olmadığı anlamına gelmemektedir. Uçucu yağlar genellikle minimum yan etki profili ile güvenli kabul edilir ancak yine de bazı riskler taşır. Bazı uçucu yağlar ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından gıda katkı maddeleri olarak onaylanmıştır ve genel olarak güvenli olarak tanınan kategoride yer almaktadır. Bununla birlikte, klinik olarak uçucu yağları kullanan kişilerin bu yağların potansiyel toksisiteleri, olası yan etkileri ve ilaç etkileşimleri konusunda bilinçli olması gerekmektedir.

Uçucu yağların bir karışım olmaları fitokimyasal içeriklerinin çok çeşitli faktörlere bağlı değişkenlik göstermesi yağın kalitesini etkilemekte ve standardizasyonunu zorlaştırmaktadır. Yağın kalitesi ve içeriği tedavi başarısını etkilediği gibi yan etki profilini de etkilemektedir. Bu nedenle olumsuz etkilerin en aza indirilebilmesi adına uçucu yağın içeriğini ve kalitesini bilmek çok önemlidir. Bitkilerin botanik doğrulaması, uygun şartlarda yetiştirilip, doğru yöntem ile uçucu yağ elde edilmesi yağın kalitesini doğrudan etkilemektedir. Bitkiler en doğru şekilde yetiştirilse bile, maruz kaldığı çevre koşulları, saklama şartları ile oluşan kontaminasyonlar, kullanılan pestisitler bile ciddi reaksiyonlara sebep olabilir. Bu sebeplerle uçucu yağ güvenliği karmaşık bir konudur. Güvenlik verileri genel olarak iyi dizayn edilmiş klinik çalışmalardan ziyade in vitro veriler, vaka raporları, hayvan çalışmaları ve büyük ölçüde güvenli geleneksel kullanımın uzun geçmişine dayanmaktadır (14).

Belirtildiği gibi, fitokimyasal içeriğin standardizasyonu, güvenlik ve risk profilinin önemli bir yönüdür. Bu anlamda sağlık profesyonelleri ve kullanıcılara uçucu yağları, güvenli kullanım açısından uygun şekilde üretim, saklama ve etiketleme yapan, kalite güvencesi ve sürdürülebilir-

lik şartlarını sağlayan saygın kaynaklardan temin etmeleri tavsiye edilir.

Uygun bir uçucu yağın etiketinde aşağıdaki bilgilerin mutlaka yer alması gerekmektedir. Bunlar;

- Karışımdaki tüm uçucu yağlar için elde edildikleri botanik kaynağın adı, türü, bitkinin kemotipi, bitkinin uçucu yağ çıkarılan kısım veya kısımları,
- Herhangi bir koruyucu veya sentetik madde içeriyorsa isimleri,
- Bitkilerin yetiştirildiği ülke (menşei ülke),
- Elde ediliş yöntemi,
- Saflık beyanı,
- Parti numarası (Böylece görülen herhangi bir reaksiyonun kendine özgü olup olmadığını veya üretim süreci nedeniyle oluşup oluşmadığını belirlemek için),
- İmalat, paketleme ve üretici firmanın ayrıntılarıdır.

Aromaterapi ve uçucu yağlarda en sık görülen yan etkiler göz, mukoza ve cilt tahrişleridir. Aldehitler, fenoller içeren yağlara karşı duyarlılık; furokumarin içeren yağlara (örneğin *Citrus bergamia*- bergamot uçucu yağı) karşı ise fototoksisite sık görülen yan etkilerdir. Genellikle uygun olmayan saklama koşulları nedeniyle monoterpenlerin oksidasyonuna bağlı olarak temas hassasiyeti de meydana gelebilmektedir (14). Diğer uçucu yağlar ve gıdalara karşı çapraz duyarlılık gelişmesi mümkün olabilmektedir.

Vücudumuzun güneşe maruz kalacak yerlerinde kimyon, limon, portakal gibi uçucu yağlar fototoksisiteye neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Cildi tahriş edici özelliklere sahip yağlar kızarıklıklara, kaşıntıya ve yanma hissine neden olabilir; kişinin cildinin ne kadar hassas olduğuna bağlı olarak değişkenlik gösterse de cilt tahrişi en sık rastlanan olumsuz etkilerden birisidir. Ayrıca uzun süreli kullanımda kümülatif etkiler ortaya çıkabilir. Topikal uygulama yoluyla lavanta ve çay ağacı yağlarına uzun süreli maruz kalma üzerine yapılan bir çalışmada geri dönüşümlü prepubertal jinekomasti bildirilmiştir (15). Pek çok yağ; yeteri kadar sabit yağ ile seyreltilerek cilt üzerinde kullanılabilse de bu konuda her bireyin aynı reaksiyonu göstermeyeceği unutulmamalıdır.

İnhalasyon yoluyla uygulanan uçucu yağlarda da alerji meydana gelme riski bulunmaktadır. Hamileler, şiddetli astım hastalığı olanlar ve alerji öyküsü olan kişiler uçucu yağları inhalasyon yoluyla sadece bir

hekime danıştıktan sonra eğitimli bir profesyonelin rehberliğinde kullanmalıdır. Hamilelikte ve nörolojik açıdan nöbet öyküsü olan kişilerde *Salvia officinalis* (adaçayı) ve *Hyssopus officinalis* uçucu yağları konvülsiyon riski bulunduğu için kullanılmamalıdır. Biberiye (*Rosmarinus officinalis*) gibi uyarıcı uçucu yağların kullanımından yüksek tansiyonu olan kişilerde kaçınılmalıdır. Östrojene bağlı tümörleri olan kişilerde (meme veya yumurtalık kanseri gibi) rezene, anason, misk adaçayı gibi östrojen benzeri bileşikler içeren yağlar kullanmamalıdır (2).

Bazı uçucu yağların, hayvanlarda yüksek dozlarda kanser, nörotoksisite (ketonlar) ve hepatoksisiteye sebep olduğu ve genel olarak bu etkilerin dahili kullanımda ortaya çıktığı bilinmektedir. Posadzki ve arkadaşlarının vaka raporları ile yaptıkları meta analizde 42 vaka raporunda toplam 71 hastanın aromaterapinin yan etkilerden olumsuz etkilendiği belirtilmiştir. Bu analizde görülen olumsuz etkiler hafif ve şiddetli arasında değişmekle birlikte bir tane de aromaterapi ile ilişkilendirilmiş ölüm raporu bulunmaktadır. En yaygın rapor edilen yan etki dermatit ve en sık yan etki rapor edilen uçucu yağlar ise lavanta, nane, çay ağacı yağı ve ylang-ylang olarak belirtilmiştir. Çalışmada taranan vaka raporların büyük bir kısmında yan etkiler, kişilerin uçucu yağları oral kullanımları sonucu ortaya çıkmıştır. Bu anlamda kullanılan uçucu yağların kalitesini de içeren daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir (16).

1.6. Uçucu Yağların Güvenli Kullanımı İçin Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

- Uçucu yağların çoğu ciltte tahrişe neden olabilir bu sebeple seyreltilmeden cilde uygulanmamalıdır. *Lavandula angustifolia* (lavanta) uçucu yağı bu anlamda genel olarak daha güvenli kabul edilir.

- Alerji ve egzama geçmişi olan kişiler, herhangi bir uçucu yağa topikal veya inhalasyon yoluyla duyarlılık geliştirebilir. Aldehit ve fenol içeren uçucu yağların alerjik reaksiyonlara neden olma olasılığı ise daha yüksektir. Bu kişilerde ilk kez kullanımdan önce alerji testi uygulanabilir.

- Uçucu yağlar dahili olarak uygulandığında ciddi yan etki riski daha yüksektir. Bu anlamda uygulamada dikkatli olunmalıdır. Uzman bir hekim tarafından önerilmediği takdirde oral olarak kullanımdan uzak durulmalıdır.

- Aynı uçucu yağın veya uçucu yağ karışımının uzun süre kullanılması kümülatif etkilere yol açabilir ve kısa süreli kullanımlarda

olumsuz etki görülmese bile uzun süreli kullanımlarda hassasiyete neden olabilir.

- Gebelik ve emzirme, epilepsi ve astım hastaları ile belirli yaş gruplarında (yaşlı ve çocuk hasta gruplarında) dikkatli olunmalı, mutlaka uzman gözetiminde kullanılmalıdır.

- Önerilen geleneksel uçucu yağ, terapotik doz aralıklarında kullanılmalı ve doz aşımından kaçınılmalıdır. Aşırı dozdan kaçınmak için bu ürünler çocuklar, bilişsel bozukluğu olanlar ve intihara meyilli hastaların erişemeyeceği yerlerde tutulmalıdır.

- Uçucu yağların terapötik etkilerini korumak için bu yağlar oksidasyon ve bozunmayı önlemek adına uygun şekilde saklanmalıdır.

- Uçucu yağlar yanıcıdır. Yangın riskini önlemek için ürünler uygun şekilde kullanılmalı ve atılmalıdır.

- Aromaterapi de fitoterapi gibi yüzyıllardır geleneksel olarak uygulanan bir tedavi yöntemi olsa da mutlaka uzman tavsiyesi ile kullanılmalıdır. Bahsettiğimiz gibi uçucu yağın standardizasyonu ve kalitesi kadar önemli olan bir diğer husus doğru endikasyonda doğru ürünün kullanılmasıdır. Bu da ancak bu alanda eğitimi olan uzmanlar tarafından sağlanabilir. Uçucu yağların gelişi güzel kullanımının olumsuz sonuçlara yol açabileceği gerçeği göz ardı edilmemelidir.

2. Diş Hekimliğinde Dental Anksiyete Tedavisinde Aromaterapi Uygulamaları

Dental anksiyete özellikle ağız içerisinde cerrahi işleme ihtiyaç duyan hastalarda, dental tedavi uygulamalarında karşılaşılan en yaygın sorunlardan birisidir (17). Bu durum anksiyetesi olan hastaların diş hekimlerini ziyaret etmesini önler, duyulan yaygın endişe ve korku hastaların diş tedavilerini ertelemelerine ve dolayısıyla dental ve tıbbi açıdan daha fazla sağlık sorununa yol açar (18).

Ameliyatlardan önce anksiyete hastalarında kullanılan sakinleştirici etkili ilaçlar bulunmaktadır. Dental anksiyetesi olan hastalar için genel anestezi veya sedasyon gibi farmakolojik tedaviler önerilebilir; ancak bu prosedürlerin bazı riskler taşıyabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca bazı hastalarda genel anestezi için alerjiler veya diğer kontrendikasyonlar bulunmaktadır. Lokal anestezi altında dental işlem yapılması planlanan hastalarda ise dental anksiyeteyi yönetebilmek için aromaterapi oldukça iyi bir seçenektir (19). Çünkü aromaterapi, yan etki riski düşük, etkili ve geleneksel olarak uzun yıllardır kullanılan bir yöntem olarak özellik-

le dental anksiyete ve dental fobi yönetiminde diş hekimliği kliniğine entegre edilebilecek bütüncül bir tedavi yaklaşımıdır.

Dental fobi ve dental anksiyete, hastaların tedavisinde bir komplikasyon skoru olarak algılanmaktadır (20). Dental anksiyete nedeniyle diş tedavisinden uzun süreli kaçınılması ve tedavilerin ertelenmesi ağız sağlığı durumunu oldukça olumsuz etkiler, zamanla dişlerde şiddetli ağrı ve ileri derecede çürüklere neden olabilir (21). Diş çürüğü insidansının dental anksiyete ile arttığı bilinmektedir (18). Duyulan bu korku ve kaygı ortadan kaldırıldığında hastaların dental tedavileri yapılarak bireylerin yaşam kalitesi ve ağız ve diş sağlığı düzeyleri iyileştirebilir (22,23).

Bir diş kliniği ortamındaki, manzaralar (iğneler), sesler (delme), kokular (kesik dentin, öjenol) ve his (yüksek frekanslı titreşim) gibi hastalarda kaygı uyandıran faktörler bulunmaktadır (24). Çeşitli araştırmalara göre kokular biliş, ruh hali ve davranışı düzenlemektedir. Kokular ve anılar arasında, özellikle uzak geçmişten gelen, duygu ve hafızada yer alan hipotalamus ve limbik sistem gibi beyin yapıları arasında var olan büyük anatomik bağlantılardan dolayı duygusal önemi ile güçlü bir bağlantı vardır (25). Dental fobi ve dental anksiyeteyi değerlendiren çalışmalarda muayenehane (klinik) kokusunun kaygı düzeyi üzerinde oldukça etkili olduğu bulunmuştur (26). Bunlara ilaveten oral cerrahi girişimlerin ise hastalar için diş hekimliği uygulamaları arasında en büyük endişe kaynağı olduğu kanıtlanmıştır (27).

Dental anksiyete; daha önceki diş tedavisi ile ilişkili herhengi bir uyarana veya deneyime bağlı olarak gelişen ve genel olarak dental tedabilere karşı duyulan korkma durumu olarak tanımlanır (28). Ağrının diş anksiyetesinde etiyolojik bir faktör olduğu genel olarak kabul edilmektedir (29). Ağrı kontrolü ve hasta yönetiminde kaydedilen ilerlemeye rağmen, dental anksiyete diş hekimliğinde hala ciddi bir problemdir. Dental anksiyete prevalansı, dental implant ameliyatları ve diş çekimi gibi cerrahi prosedürler geçiren popülasyonda %54 ile %92 arasında değişmektedir (30). Dental anksiyete fizyolojik sistemleri de etkileyebilir. Bu durum titreme, göz bebeği genişlemesi, aritmiler, nefes almada güçlük ve daha fazla ağrı gibi bir grup istenmeyen fizyolojik değişikliğe yol açarak, hastalarda istenmeyen olumsuz sonuçlara ve daha uzun postoperatif iyileşme sürecine neden olabilir (31).

Dental anksiyete farmakolojik sedasyon uygulamasıyla yönetilebilmesine rağmen sedatif ilaçlar (örn. Benzodiazepinler) uyuşukluk, kızarıklık, mide bulantısı, baş ağrısı ve hatta kafa karışıklığı gibi bazı genel

yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle, son zamanlarda daha iyi tolere edilen ve daha az yan etkiye sahip olan, ilaç kullanımı gerektirmeyen bütüncül yöntemler (aromaterapi, hipnoz, müzikterapi gibi) bu alanda ilgi çekmeye başlamıştır. Aromaterapinin, ağrıyı hafiflettiğini, ruh halini ve bilişsel işlevleri iyileştirdiğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Aromaterapik yağlardaki fitokimyasal bileşikler, nazal mukoza yoluyla kimyasal sinyallere dönüştürülür ve beyne iletilir; bu sinyaller, ruh halini ve bilişsel işlevi değiştirmek için hedef organlar / dokular üzerinde fizyolojik ve psikolojik etkiler üretir (32). Bu nedenle doğal kaynaklı uçucu yağlarla yapılan bu noninvazif terapi, daha az yan etkiye sahiptir ve bağımlılık riski taşımaz (33).

Çeşitli klinik çalışmalar, aromaterapiyi dental anksiyete için kullanan diş kliniklerinde dental anksiyete seviyelerinin azaldığını bildirmektedir. Aromaterapi dental implant ameliyatları ve mandibular üçüncü azı dişlerinin çıkarılması gibi hastalarda en çok anksiyeteye sebep olan diş tedavilerinde dental anksiyete ve korkunun önlenmesinde pozitif yönde etkiye sahiptir (34). Ayrıca kullanılacak uçucu yağlar, dental kliniklerinde hastalar tarafından anksiyetenin ana kaynaklarından biri olarak bildirilen hoş olmayan klinik kokusunun maskelenmesinde etki göstermektedir (26).

Literatürde aromaterapinin dental anksiyete üzerindeki etkisi çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Lehrner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada uçucu portakal yağının etkisi incelenmiş ve kadınlarda kaygı düzeyini azalttığını bildirmiştir (35). Başka bir çalışmada ise portakal ve lavanta uçucu yağının etkisi karşılaştırılmış ve kokuların kaygıyı azaltabildiği ve duygusal durumları değiştirebildiği gösterilmiştir (36). Benzer şekilde Kritsidima ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada hastalarda lavanta uçucu yağının dental anksiyeteyi azalttığı gösterilmiştir (19).

Aromaterapi uygulamalarında anksiyetenin yönetilmesinde en sık kullanılan uçucu yağ lavantadır. *Lavandula angustifolia* Lamiaceae familyasına ait hoş kokulu bir bitkidir. Uçucu yağ bileşiminde camphor, terpinen-4-ol, linalol, linalil asetat, betaosimen ve 1,8 sineol içerir. Linalol ve linalil asetat, merkezi sinir sisteminde yatıştırıcı etkilere sahiptir ve masaj yoluyla ciltten emilerek maksimum etki gösterir. Lavanta uçucu yağının aynı zamanda sedatif, antienflamatuar, antiseptik, mukolitik ve karminatif etkileri de bulunmaktadır (37). Lavanta uçucu yağı, antibakteriyel ve antifungal özelliklerini, özellikle antibiyotikler işe yaramadığında birçok bakteri türüne karşı gösterir, ancak kesin meka-

nizmalar henüz tam olarak araştırılmamıştır. Aromaterapide sıyrıkların, yanıkların, stresin, baş ağrısının tedavisi, cilt sorunları, ağrılı kaslar ve bir bağışıklık sistemini güçlendirmek için kullanılmaktadır (38,39). Ayrıca dismenore tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir (40).

Lavanta uçucu yağında bulunan linalool sedatif etki gösterirken ve linalil asetat bileşiğinde narkotik etki görülmektedir. Bu iki etki, uyku bozukluğu olan anksiyete hastalarında, iyi olma halini destekler, kaygı ve huzursuzluğu azaltır (41). Lavanta uçucu yağında bulunan linalol, limbik sistem ve otonomik nörotransmisyon üzerinde inhibitör etki gösterir ve kan basıncında düşmeye neden olur (42). Bu sistemik etki, anksiyete düzeylerini azaltmada önemli bir rol oynadığı bilinen gama-aminobutirik asit (GABA) reseptörleri ile ilişkilidir (43). Lavanta uçucu yağı, anksiyete tedavisi için en etkili uçucu yağlardan biri olarak bilinir ve antipsikotik ilaçlarla (örneğin alprazolam, lorazepam ve diazepam) karşılaştırıldığında güvenli bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Yapılan bir çalışmada dental anksiyete düzeyinin en yüksek olduğu işlemlerden birisi olan yirmi yaş diş çekimi yapılacak hastalarda lavanta uçucu yağının etkinliği gösterilmiştir (44). Lavanta yağı ile yapılan başka bir çalışmada ise dental implant cerrahisi yapılan hastalarda aromaterapi ve müzikterapinin etkinliği karşılaştırılmış ve hastalarda kaygı ile ilişkili fizyolojik parametreler ve ağrı düzeyi araştırılmıştır. Cao ve arkadaşları bu çalışmada hem müzik terapinin hem de lavanta uçucu yağı ile yapılan aromaterapinin kontrol grubuna kıyasla kan basıncını, kalp atış hızını ve ağrıyı azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir (45). Mandibular üçüncü azı dişlerinin çıkarılması sırasında lavanta uçucu yağı ile aromaterapinin anksiyolitik etkilerini değerlendiren diğer çalışmalarda da ameliyathanede uygulanan lavanta kokusunun, aromaterapi uygulanmayan negatif kontrol gruplarına kıyasla kan basıncını, solunum hızını, anksiyeteyi veya ağrı düzeyini etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir (44,46).

Hastalar üzerinde kaygı oluşturan önemli dental işlemlerden bir diğeri de döner aletlerin sıkça kullanıldığı protetik diş tedavileridir. Sabit protez tedavisi yapılan hastalarda lavanta uçucu yağının dental anksiyete üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Wang ve arkadaşları, sabit protez tedavisi yapılan dental anksiyete hastalarında aromaterapi ve müzik terapinin anksiyolitik etkilerini araştırmıştır. Diş kliniklerinde hem lavanta aromaterapisinin hem de müzik terapinin, negatif kontrole kıyasla hastaların kan basıncını etkili bir şekilde düşürdüğü ve ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir (47).

Diş hekimliği muayenehanelerinin bekleme alanlarında kullanılan lavanta uçucu yağının etkilerini araştıran klinik çalışmalar da bulunmaktadır (19). Burada lavanta uçucu yağı uygulanan hastaların kontrol grubuna göre dental anksiyete değerlerinde önemli bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Premkumar ve arkadaşları bekleme alanlarında lavanta ve gül uçucu yağlarının etkisini karşılaştırmışlar ve lavanta aromaterapisinin diyastolik kan basıncında ve modifiye dental anksiyete skorunda (MDAS) güle göre daha fazla azalma gösterdiğini aynı zamanda her iki uygulamanın da hem diyastolik kan basıncını hem de MDAS skorunu düşürmede negatif kontrole göre daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (48). Arslan ve arkadaşları tarafından diş çekimi yapılacak çocuklar üzerinde yapılan bir klinik araştırmada ise lavanta yağı inhalasyonu sonrası psikolojik ve fizyolojik bulgular değerlendirilmiştir. Tüm parametreler uygulamalardan önce, inhalasyon, anestezi enjeksiyonu sırasında ve diş çekimi sonrasında ölçülmüştür. Lavanta aromaterapisi uygulanan grupta diş çekimi sonrası daha düşük anksiyete ve ağrı saptanmıştır. Çocuklarda lavanta inhalasyonundan sonra kan basıncı ve nabız değerleri önemli ölçüde daha düşük ölçülmüştür (49).

Melisa ve portakal uçucu yağları da aromaterapide sık tercih edilen yağlardandır. *Melissa officinalis* de lavanta gibi Lamiaceae familyasına ait bir bitkidir. Lavanta ve melisa uçucu yağları kimyasal içerik bakımından birbirine benzerdir. Ancak melisa uçucu yağı 5-hidroksi-triptamin ve GABA reseptörleri için bir geniş bir spektrum aktivitesine sahip bir GABA transaminaz inhibitörü olarak sınıflandırılır ve araştırmacılar tarafından anksiyetenin azaltılmasında potansiyel olarak lavantadan daha etkili olduğu düşünülmektedir (50).

Portakal uçucu yağının mandibular üçüncü molar dişlerin cerrahisinde ortalama kan basıncı, nabız hızı ve solunum hızı gibi vital bulgular üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada sonuçlar, aromaterapi grubunda anksiyeteye bağlı fizyolojik parametrelerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir (34). 6-9 yaş arası çocuklarda pediatrik diş tedavileri sırasında aromaterapinin anksiyolitik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise portakal uçucu yağının tedavisi sırasında çocukların tükürük kortizol seviyesinde ve nabız hızında önemli bir düşüş sağladığı bildirilmiştir (51). Çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada ise, portakal uçucu yağının negatif kontrol grubuna kıyasla çocukların ilk diş hekimliği ziyaretleri sırasında korku ve kaygılarını hafifletebileceğini göstermiştir (52). Lehrner ve arkadaşları, planlanan diş hekimliği randevuları için bekleyen hastalarda ortamda portakal kokusunun oluşan kaygı üzerinde gevşetici bir etkisi olduğunu bildirmiştir

(35). Lehrner ve arkadaşları başka bir çalışmada ise diş kliniklerinin bekleme alanlarında lavanta kokusu, portakal kokusu, müzik ve negatif kontrolün anksiyolitik etkilerini karşılaştırmıştır. Negatif kontrol grubuna göre her iki aromaterapi ugulamasının da anksiyeteyi azaltmada ve ruh halini iyileştirmede etkili olduğu bildirilmiş; ancak, aromaterapi ve müzik terapi arasında gruplar arası önemli bir fark gözlenmemiştir (36).

Aromaterapinin dental anksiyete üzerinde olumlu etkilerinin görüldüğü bu çalışmaların aksine herhangi bir etkisinin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Toet ve arkadaşları portakal ve elma kokularının dental anksiyete yönetimi üzerindeki etkilerini incelendiği çalışmalarında, hem portakal hem de elma aromaterapisinin anksiyete veya ruh hali üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (53). Elde edilen sonucun bu şekilde çıkmasında kullanılan uçucu yağın kalitesi veya uygulama yönteminin eksikliği etkili olmuş olabilir.

Madagaskar, Endonezya ve Filipinler'e özgü Annonaceae familyasına ait ylang – ylang da (*Cananga odorata* Hook. F. & Thoms) aromaterapide sık kullanılan uçucu yağlardandır. Uçucu yağ içeriğinde geranil asetat, linalol, geraniol, farnesol, benzil asetat, geranial, metil chavicol, betakaryofilen, öjenol, pinen ve farnesen bulunur. Ylang ylang uçucu yağı şok ve travma durumlarında kalp atışını ve nefes alma hızını azaltır. Öforik özellikleriyle doğası gereği antidepresan etkiye sahiptir ve kişinin modunu yükseltir, iyi olma hissi verir (2). Özgüveni düşük ve menopoz sonrası sendromdan muzdarip kadınlarda görülen anksiyetinin azaltılmasında etkili bulunmuştur. Hemşireler üzerinde yapılan bir çalışmada kaygıyı hafifletmek ve özgüveni artırmak için ylang ylang uçucu yağının etkinliği araştırılmıştır. Sonuçlar, bu bitkinin kullanımının özgüvenin artmasında ve kaygının azaltılmasında önemli bir değişikliğe yol açtığını göstermiştir (54). Aynı zamanda depresyon, anksiyete, hipertansiyon, stres ve çarpıntılarda da endikedir (55). Ylang ylang uçucu yağı parfümeri ve kozmetolojik kullanımda uzun bir geçmişe sahiptir ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından gıda kullanımı için de onaylanmıştır (56). Ylang ylang uçucu yağı aromaterapide rahatlama ve duygu durum bozuklukları için masaj veya inhalasyon yoluyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Solunum yoluyla sağlıklı katılımcılar üzerinde kan basıncını düşürdüğü, biliş ve ruh halini iyileştirdiği gösterilmiştir (57). Ylang ylang uçucu yağı, yeni ortamlara içgüdüsel tepkilere dayanan çeşitli davranış testlerinde fareler üzerinde anksiyolitik etki göstermiştir (58). Genel olarak, mevcut çalışmalar ylang ylang uçucu yağının insanlar üzerinde sakinleştirici, rahatlatıcı ve aynı zamanda uyum sağlamaya yardımcı etkileri olduğunu göstermektedir. Ayrıca kan basıncının dü-

şürülmesi, depresyon ve stresin hafifletilmesi gibi terapötik etkinlikler göstermektedir. Bu bilgiler ışığında ylang ylang uçucu yağı dental anksiyete ve dental fobi tedavisinde inhalasyon yoluyla kullanılabilecek etkili bir seçenek olarak durmaktadır.

Bazı narenciye meyvelerinden elde edilen uçucu yağlar üzerinde de yapılan çalışmalarda anksiyolitik etkiler gösterilmiştir. Örneğin Neroli uçucu yağının (*Citrus aurantium var. amara* L. çiçeklerinden elde edilen uçucu yağ) kalp cerrahisi sonrası hastalarda anksiyeteyi azalttığı bulunmuştur (59). Neroli yağı ayrıca gerbillerde yüzme testi kullanarak yapılan çalışmada da anksiyolitik aktivite göstermiştir (60). Neroli yağı ayrıca inhalasyon yoluyla uygulandığında farelerin hareketliliğini azaltarak yatıştırıcı etkiler de göstermiştir (61). Bergamot uçucu yağı da (*Citrus aurantium* subsp. *bergamia* (Risso) Wight & Arn.'ın meyve kabuğu uçucu yağı) kaygıyı ve korkuları azalmak amacıyla kullanılabilir. Bergamot uçucu yağının sıçan hipokampusundaki GABA seviyelerini önemli ölçüde artırdığını ve bu da potansiyel anksiyolitik özellikleri olduğunu göstermektedir. Labirent testi kullanarak fareler üzerinde yapılan deneylerde anksiyolitik aktivite gösterdiği görülmüştür (62). *Citrus aurantium* (turunç) kabuğu uçucu yağı Brezilya'da yaygın olarak anksiyeteyi tedavi etmek için kullanılmaktadır ve bu yağ farelerde yapılan deneylerde benzer şekilde anksiyolitik aktivite göstermiştir (63). Limon uçucu yağı beyindeki GABA-nerjik, serotonerjik ve dopaminerjik sistemleri modüle ederek, labirent testi, zorunlu yüzme testi ve açık alan testi kullanarak yapılan deneylerde farelerde anksiyolitik aktivite göstermiştir (64).

Aromaterapinin dental anksiyete üzerinde etkinliğini gösteren çalışmalar henüz yeterli sayıda değildir. Görüldüğü gibi çalışmaların büyük bir kısmı lavanta uçucu yağının etkinliğine yoğunlaşmış olup diğer uçucu yağlar ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu sebeple bu alanda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Dental anksiyete üzerine etkinliği klinik çalışmalar ile gösterilmemiş olsa da bergamot, limon, sandal ağacı, mercanköşk, misk adaçayı gibi bitkilerin uçucu yağlarının da anksiyolitik etkilerini gösteren veriler mevcuttur.

Bilimsel literatür, diş hekimliğinde ve tıbbi uygulamalarda aromaterapik uçucu yağların kullanımının koku alma duyusu ile pozitif farmakolojik ve fizyolojik etki yaratabileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra uçucu yağlar sadece dental anksiyete yönetiminde değil aynı zamanda güçlü antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antienflamatuvar etkileriyle ağrı ve enfeksiyon yönetiminde de diş hekimliği kliniğinde kullanım alanı bulmaktadır. Ayrıca uçucu yağlar ağız hijyeni açısından

iyi bir doğal kaynaktır. Uçucu yağların diş hekimliğinde kullanım alanlarını inceleyen ve etkinliğini gösteren daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

3. Klinik Aromaterapi Uygulamaları İçin Öneriler

➢ Klinik aromaterapi uygulamalarında hekim ve hasta uyumu oldukça önemlidir. Tedavi ortamında uçucu yağları kullanarak özelleştirilmiş hasta merkezli bir semptom yönetimi aromaterapinin etkinliğini ve hasta memnuniyetini artıracaktır.

➢ Daha önce de belirtildiği üzere aromaterapi kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Bu nedenle hastadan iyi bir anamnez alınması, semptomların tanımlanması, hasta özelliklerinin belirlenmesi, tedavi ve bakım planın çıkarılması iyi bir tedavi deneyimi için önemlidir.

➢ Hasta öyküsü alınırken kronik hastalık ve alerji durumu mutlaka sorgulanmalıdır. (Gıda, kimyasal, ilaç alerjisi veya hassasiyeti).

➢ Kronik hastalıklar da benzer şekilde mutlaka sorgulanmalıdır. Özellikle inhalasyon ve koklama uygulamaları için hastanın astım ve diğer solunum hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca östrojenik aktiviteye sahip bazı uçucu yağlar ile tedavide hormonal hastalık ve düzensizlikler açısından dikkat edilmelidir.

➢ Uçucu yağ uygulamasında devam eden bir sorun olup olmadığı hasta ve hekim tarafından değerlendirilmelidir. Anksiyete, depresyon, uykusuzluk, bulantı ve ağrı gibi önemli semptomlardaki düzelme süreci dikkatle izlenmeli ve takip edilmelidir.

➢ Hekimler uçucu yağın kalitesi, güvenliği, semptom yönetimi, uygulanacak uçucu yağın hasta merkezli seçimi ve uygulama şekli hakkında donanımlı olmalıdır.

➢ Uçucu yağın semptomlar üzerindeki etkinliği değerlendirilmelidir. Semptomlarda azalma, refah ve yaşam kalitesinde ise artış izlenmelidir.

➢ Diğer pek çok tedavi yönteminde olduğu gibi aromaterapi de doktor, hasta, eczacı ve diğer sağlık personeli ile bir bütün halinde değerlendirilmeli ve hepsinin katılımının tedavide başarıyı artıracağı unutulmamalıdır.

➢ Aromaterapide en önemli noktanın uçucu yağın içeriğinin kalitesi ve standartlara uygunluğu olması kritik öneme sahiptir. Bu sebeple

mutlaka kalite standartlarını sağlayan içerik analizleri yapılmış, sürdürülebilirliği ve kalite güvencesi olan yağlar ile tedavi yapılmalıdır.

➢ Aromaterapi tedavisi öncesi ve sonrası verileri değerlendirilmeli, mümkünse bu bulgular yorumlanarak hasta deneyimleri için kaydedilmelidir.

➢ Klinik aromaterapiyi tedavi protokollerine entegre etmek isteyen hekimler, özellikle uçucu yağlar ve kişiselleştirilmiş klinik aromaterapi konusunda gelişime ve eğitime açık olmalıdır.

4. Sonuç

Uçucu yağların keşfedilmeyi bekleyen yüksek farmakolojik etki potansiyelleri vardır. Kanıta dayalı bilimsel aromaterapinin tedavide daha fazla kabul görebilmesi için bu alanda uçucu yağların biyolojik aktivitelerini keşfetmeye yönelik iyi tasarlanmış in vivo ve klinik çalışmalara daha çok ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü burada bahsedildiği gibi uçucu yağlar anksiyete üzerinde oldukça etkili görünse de henüz tam olarak tanımlanmamış pek çok etkileri bulunmaktadır.

Aromaterapi; özellikle anksiyete tedavisindeki etkinliği düşünüldüğünde tıbbi kullanımının yanında diş hekimliği kliniğinde de uygulama alanı olan bütüncül bir yaklaşımdır. Ancak bu alanda sadece anksiyete değil aynı zamanda ağrı ve enfeksiyon tedavisinde de oldukça başarılı sonuçlar veren aromaterapinin; diş hekimleri tarafından daha çok kabul görmesi, dental ve klinik uygulamalara entegre edilebilmesi ve böylece daha yaygın kullanılır hale gelebilmesi için daha kapsamlı bilimsel çalışmalara, farkındalık ve eğitim faaliyetlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Halder D, Barik BB, Dasgupta RK, Roy SD. Aroma Therapy: An Art of Healing. Indian Research Journal of Pharmacy and Science 2018;5(3):1540-1558.

2. Buckle J. Clinical aromatherapy: Essential oils in healthcare. Churchill Livingstone, 2014

3. Buchbauer G, Jirovetz L, Jäger W, Plank C, Dietrich H. Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. Journal of Pharmaceutical Sciences 1993 Jun;82(6):660-664.

4. Lingan K. A Review on Major Constituents of Various Essential Oils and its Application. Translational Medicine 2018;8(1):201.

5. Johnson SA. Evidence-based Essential Oil Therapy: The Ultimate Guide to the Therapeutic and Clinical Application of Essential Oils. CreateSpace Independent Publishing Platform; 2015.

6. Grammalicos PC, Diamantis A. Useful known and unknown views of the father of modern medicine, hippocrates and his teacher democritus. Hellenic Journal of Nuclear Medicine 2008;11(1):2-4.

7. Baser HC, Buchbauer G. History and sources of essential oil research. In Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications, Second Edition., 2015.

8. Hummel T, Olgun S, Gerber J, Huchel U, Frasnelli J. Brain responses to odor mixtures with sub-threshold components. Frontiers in Psychology 2013;4:1-8.

9. Hoover KC. Smell with inspiration: The evolutionary significance of olfaction. American Journal of Physical Anthropology, 2010;143(Suppl 51):63-74.

10. Arisi GM, Foresti ML, Mukherjee S, Shapiro LA. The role of olfactory stimulus in adult mammalian neurogenesis. Behavioural Brain Research 2012;227(2):356-362.

11. Hinton DE, Pich V, Chhean D, Pollack MH, Barlow DH. Olfactory-triggered panic attacks among Cambodian refugees attending a psychiatric clinic. General Hospital Psychiatry 2004;26(5):390-397.

12. Croy I, Bojanowski V, Hummel T. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security-A reanalysis of previously published data. Biological Psychology 2013;92(2):292-294.

13. Herz RS. Aromatherapy facts and fictions: A scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. International Journal of Neuroscience 2009;119(2):263-290.

14. Dunning T. Aromatherapy: Overview, safety and quality issues. OA Alternative Medicine 2013;1(1):6.

15. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal Gynecomastia Linked to Lavender and Tea Tree Oils. New England Journal of Medicine 2007;356:2541-2544.

16. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of aromatherapy: A systematic review of case reports and case series. International Journal of Risk and Safety in Medicine 2012;24(3):147-161.

17. Saatchi M, Abtahi M, Mohammadi G, Mirdamadi M, Binandeh E. The prevalence of dental anxiety and fear in patients referred to Isfahan Dental School, Iran. Dental Research Journal 2015;12(3):248-253.

18. Thomson WM, Locker D, Poulton R. Incidence of dental anxiety in young adults in relation to dental treatment experience. Community Dentistry and Oral Epidemiology 2000;28(4):289-294.

19. Kritsidima M, Newton T, Asimakopoulou K. The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: A cluster randomised-controlled trial. Community Dentistry and Oral Epidemiology 2010;38(1):83-87.

20. Facco E, Zanette G. The odyssey of dental anxiety: From prehistory to the present. A narrative review. Frontiers in Psychology 2017;8:1155.

21. Freeman RE. Dental anxiety: A multifactorial aetiology. British Dental Journal 1985;159(12):406-408.

22. Cohen SM, Fiske J, Newton JT. The impact of dental anxiety on daily living. British Dental Journal 2000;189(7): 385-390.

23. Loggia ML, Schweinhardt P, Villemure C, Bushnell MC. Effects of psychological state on pain perception in the dental environment. Journal of the Canadian Dental Association 2008;74(7):651-656.

24. Oosterink FMD, De Jongh A, Aartman IHA. What are people afraid of during dental treatment? Anxiety-provoking capacity of 67 stimuli characteristic of the dental setting. European Journal of Oral Sciences 2008;116(1):44-51.

25. Aggleton JP, Mıshkın M. The Amygdala: Sensory Gateway to the Emotions. In Biological Foundations of Emotion, Academic Press, 1986.

26. Kleinknecht RA, Klepac RK, Alexander LD. Origins and characteristics of fear of dentistry. Journal of the American Dental Association 1973;86(4): 842-848.

27. Wong M, Lytle WR. A comparison of anxiety levels associated with root canal therapy and oral surgery treatment. Journal of Endodontics 1991;17(9):461-465.

28. Lin C-S, Wu S-Y, Yi C-A. Association between Anxiety and Pain in Dental Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Dental Research 2017;96(2):153-162.

29. Mcneil DW, Randall CL. Dental Fear and Anxiety Associated with Oral Health Care: Conceptual and Clinical Issues In Behavioural Dentistry. Wiley, 2014.

30. Campos JADB, Presoto CD, Martins CS, Domingos PA. dos S, Maroco J. Dental Anxiety: Prevalence and Evaluation of Psychometric Properties of a Scale. Psychology, Community & Health 2013;2(1):19-27.

31. Chen Q, Wang L, Ge L, Gao Y, Wang H. The anxiolytic effect of midazolam in third molar extraction:A systematic review. PLoS ONE 2015;10(4):e0121410.

32. Zhang Y, Wu Y, Chen T, Yao L, Liu J, Pan X, Hu Y, Zhao A, Xie G, Jia W. Assessing the metabolic effects of aromatherapy in human volunteers. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013;2013:356381.

33. Perry N, Perry E. Aromatherapy in the management of psychiatric disorders: Clinical and neuropharmacological perspectives. CNS Drugs 2006;20(4):257-80.

34. Hasheminia D, Kalantar Motamedi MR, Karimi Ahmadabadi F, Hashemzehi H, Haghighat A. Can ambient orange fragrance reduce patient anxiety during surgical removal of impacted mandibular third molars? Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2014;72(9):1671-1676.

35. Lehrner J, Eckersberger C, Walla P, Pötsch G, Deecke L. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. Physiology and Behavior 2000;71(1-2):83-86.

36. Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Johren P, Deecke L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. Physiology and Behavior 2005;86(1-2):92-5.

37. Hajhashemi V, Ghannadi A, Sharif B. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of Lavandula angustifolia Mill. Journal of Ethnopharmacology 2003;89(1):67-71.

38. Kim S, Kim HJ, Yeo JS, Hong SJ, Lee JM, Jeon Y. The effect of lavender oil on stress, bispectral index values, and needle insertion pain in volunteers. Journal of Alternative and Complementary Medicine 2011;17(9):823-826.

39. Mori HM, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF-β in a rat model. BMC Complementary and Alternative Medicine 2016;16:144.

40. Han SH, Hur MH, Buckle J, Choi J, Lee MS. Effect of aromatherapy on symptoms of dysmenorrhea in college students: A randomized placebo-controlled clinical trial. Journal of Alternative and Complementary Medicine 2006;12(6):535-541.

41. Koulivand PH, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Lavender and the nervous system. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013;2013:681304.

42. Tanida M, Niijima A, Shen J, Nakamura T, Nagai K. Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic neurotransmission and blood pressure in rats. Neuroscience Letters 2006;398(1-2):155-160.

43. Bradley BF, Starkey NJ, Brown SL, Lea RW. Anxiolytic effects of Lavandula angustifolia odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. Journal of Ethnopharmacology 2007;111(3):517-525.

44. Karan NB. Influence of lavender oil inhalation on vital signs and anxiety: A randomized clinical trial. Physiology and Behavior 2019;211:112676.

45. Cao Y, He H, Wang Y. Effect of combined utilization of lavender scent and music on patients' anxiety during dental implant surgery. Journal of Oral Science Research 2016;32:1047-1050.

46. Nardarajah D, Dhanraj M, Jain AR. Effects of lavender aromatherapy on anxiety levels of patients undergoing mandibular third molar extraction. Drug Invention Today 2018;10(7):1318-1322.

47. Wang S, Yang X. A comparative analysis of the effects of music therapy and aromatherapy on dental anxiety. Journal of Qiqihar Medical University 2014;35:1433-1435.

48. S PK, Aafaque S, S S, N N. Effect of Aromatherapy on Dental Anxiety Among Orthodontic Patients: A Randomized Controlled Trial. Cureus 2019;11(8):e5306.

49. Arslan I, Aydinoglu S, Karan NB. Can lavender oil inhalation help to overcome dental anxiety and pain in children? A randomized clinical trial. European Journal of Pediatrics 2020;179(6):985-992.

50. Watson K, Hatcher D, Good A. A randomised controlled trial of Lavender (Lavandula Angustifolia) and Lemon Balm (Melissa Officinalis) essential oils for the treatment of agitated behaviour in older people with and without dementia. Complementary Therapies in Medicine 2019;42:366-373.

51. Jafarzadeh M, Arman S, Pour FF. Effect of aromatherapy with orange essential oil on salivary cortisol and pulse rate in children during dental treatment: A randomized controlled clinical trial. Advanced Biomedical Research 2013;2:10.

52. Soni S, Bhatia R, Oberoi J. Evaluation of the efficacy of aromatherapy on anxiety level among pediatric patients in a dental setting: A randomized control trial. International Journal of Oral Care and Research 2018;6:44-49.

53. Toet A, Smeets MAM, Van Dijk E, Dijkstra D, Van Den Reijen L. Effects of pleasant ambient fragrances on dental fear: Comparing apples and oranges. Chemosensory Perception 2010;3(3-4):182-189.

54. Gnatta JR, Piason PP, Lopes C de LBC, Rogenski NMB, Silva MJP da. Aromatherapy with ylang ylang for anxiety and self-esteem: a pilot study. Revista Da Escola de Enfermagem Da USP 2014;48(3):492-499.

55. Hongratanaworakit T, Buchbauer G. Relaxing effect of ylang ylang oil on humans after transdermal absorption. Phytotherapy Research 2006;20(9):758-763.

56. Burdock GA, Carabin IG. Safety assessment of Ylang-Ylang (Cananga spp.) as a food ingredient. Food and Chemical Toxicology 2008;46(2):433-445.

57. Hongratanaworakit T, Buchbauer C. Evaluation of the harmonizing effect of ylang-ylang oil on humans after inhalation. Planta Medica 2004;70(7):632-636.

58. Zhang N, Zhang L, Feng L, Yao L. The anxiolytic effect of essential oil of Cananga odorata exposure on mice and determination of its major active constituents. Phytomedicine 2016;23(14):1727-1734.

59. Stevensen C. The psychophysiological effects of aromatherapy massage following cardiac surgery. Complementary Therapies in Medicine 1994;2(1):27-35.

60. Chen YJ, Cheng F, Shih Y, Chang TM, Wang MF, Lan S Sen. Inhalation of neroli essential oil and its anxiolytic effects. Journal of Complementary and Integrative Medicine 2008;5(1):1-12.

61. Jäger W, Buchbauer G, Jirovetz L, Dietrich H, Plank C. Evidence of the sedative effect of neroli oil, citronellal and phenylethyl acetate on mice. Journal of Essential Oil Research 1992;4(4):387-394.

62. Saiyudthong S, Marsden CA. Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats. Phytotherapy Research 2011;25(6):858-862.

63. Carvalho-Freitas MI, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from Citrus aurantium L. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2002;25(12):1629-1633.

64. Komiya M, Takeuchi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. Behavioural Brain Research 2006;172(2):240-249.

Bölüm 18

SOLUNUM KAS EĞİTİMİ VE OKSİDATİF STRES

İrem HÜZMELİ[1]

1 İrem HÜZMELİ, Öğr.Gör. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Hatay, Türkiye, Orcid ID: 0000-0003-3400-6016

Oksidatif stres

Soluduğumuz havada bulunan oksijen aerobik yaşam için temel olan karbon ve hidrojen içeren besinlerin yakılması sonucu kimyasal ve temel enerji ile oluşur. Bu kimyasal tepkimeler yaşam için önemlidir ve bu tepkimelerde indirgenen oksijen oluşur. Yarı ömürleri çok kısa olmasına rağmen son derece reaktif olan ve dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunduran atom ya da molekül olan serbest oksijen radikalleri, bu normal hücresel oksijen metabolizması sırasında üretilirler. Sayısız enzimatik reaksiyon ve biyolojik fonksiyon için gerekli olan bu radikaller, bazı patolojik durumlarda aşırı miktarlarda ortaya çıkarak hücresel düzeyde zararlı etkilere neden olurlar. Reaktif maddenin artışıyla birlikte hücre hemostazının olumsuz etkilenmesi sunucu vücutta antioksidan denilen, hücre membranında bulunan vücut sıvıları oluşur. Reaktif oksijen/azot türlerinin yarattığı prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan bu durum oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Vücutta bulunan fizyolojik dengenin ürünü olan serbest radikaller normal düzeyde olduklarında oksidan-antioksidan dengeyi sağlamaya çalışırlar. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ilk kez tanımlandığı 1960'lardan bu yana, oksijenin yaşamı hem destekleyebileceğini hem de tehdit edebileceğini ve aerobik yaşamda enerji üretimi için gerekli olduğunu bilinmektedir. (Zarov ve ark., 2014, Domej ve ark., 2014, Kawamura ve Muraoka, 2018) Oksidanlar lehine bozulma gerçekleştiğinde membran lipidleri, proteinler, DNA'nın yapısal bütünlüğünde bozulmalar ve hastalıklar oluşur. Örneğin lokal olarak inflamatuar hücre salınımları veya yabancı maddelere sekonder oluşan oksidanlar ilaçlar, inhale edilen gazlar vs. ile meydana gelebilir. Serbest oksijen radikalleri kan içerisinde dolaşarak tüm organlara, dokulara ulaşıp hücrelere saldırarak tüm vücutta zararlı etkilere yol açarak erken yaşlanma, tromboz oluşumu, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar, kronik inflmatauar hastalıklar (artrit, alerji karaciğer, böbrek ve solunum yolu hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer), kanser türevleri gibi hastalıkların gelişimini etkilemektedir. Solunum sisteminin yapısında bulunan tüm dokular bu durumdan etkilenmektedir (Lobo ve ark., 2010). Akciğerler, oksidanlardan en çok etkilenen organlardandır. Oksidan maddeler, hücre dışı matriksin yapısını, biyolojik membranları, DNA hasarı yaparak hücrenin genetik yapısını ve siliyer fonksiyonu bozmaktadır. Bu durum akciğerlerde enzimatik olayları etkiler, sürfaktan aktivitesini azaltır, mukus yapımını, sitokinlerin ve proteazların etkinliğini arttırır (Orhan ve ark., 2003). Çizgili solunum kasları, kan oksijenlenmesini ve pH regülasyonunu yöneten solunum homeostazında kritik bir rol oy-

nar. Üst hava yolu dilatörü ve torasik pompa kasları, hem sağlık hem de hastalık durumlarında yaşam boyunca dikkate değer bir plastisite kapasitesine sahiptir (O'Halloran ve ark., 2017). Nitrik oksit (NO) türevleri ve reaktif oksijen türleri (ROS), solunum ve ekstremite iskelet kasının kasılma fonksiyonunu modüle eden oksidatif stress türlerindendir. Yapılan bir çalışmada izole edilmiş rat diyafragması, istirahatte yavaş hızda ve tekrarlayan kasılma sırasında daha yüksek oranlarda NO ve türevlerinin salınımı, nitrit oksijen üretiminin diyafragma ve bacak kasları tarafından benzer özellikler gösterdiği saptanmıştır (Reid, 2001). Oksidatif stres seviyesi, inspiratuar akışa dirençli solunuma maruz kalan hayvanların diyaframlarında yükselir ve oksidatif stres miktarı, dirençli yük seviyesi ile pozitif olarak ilişkilidir (Briskey ve ark., 2020).

Solunum yolu hastalıkları ve oksidatif stress

Görüldüğü gibi solunum hastalıklarına ait patofizyolojik değişiklikler oksidatif stres ve inflamatuar durumla ilişkilidir. Ayrıca endojen oksidatif stresin, mitokondriyal solunum ve akciğerdeki bakteriyel ve viral enfeksiyonların reaktif azot türlerinden (RNS) kaynaklandığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Domej ve ark., 2014). Kronik solunum yolu hastalıklarından olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda oksidatif strese yol açabilecek birden fazla mekanizma söz konusudur. İnflamasyon, enfeksiyonlar, hipoksi, sigara içimi, antioksidan cevap azlığı bunların başlıcalarıdır. KOAH'ın erken evrelerinde hastalarda, oksidatif tip I kas lifi ve oksidatif kapasite kaybı nedeniyle iskelet kası fonksiyonunda ve fiziksel performansta azalma meydana gelebilmektedir. KOAH, nihayetinde şiddetli iskelet kası disfonksiyonu, kas atrofisi, sarkopeni, kilo kaybı ve katabolik durum ile sonuçlanabilecek sistemik tutulum gözlenen kronik bir hastalıktır. KOAH'ın ileri dönemlerinde sık görülen bu semptomlar, redoks sistemindeki dengesizliklerle de açıklanabilmektedir. Her iki akciğerde oksidan-antioksidan dengesizlikler ve Nükleer faktör kappa B NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerinin dolaşımı, gen polimorfizmleri ve aktivasyonu, KOAH'ın moleküler patogenezine katkıda bulunur (Leelarungrayub ve ark., 2017). Solunum kasları ve fonksiyonlarının bozulması akciğer hastalıklarında özellikle KOAH'ta dispneye, egzersiz limitasyonuna ve hiperkapniye neden olur. Periferik ve solunum kas fonksiyonundaki azalma, egzersiz toleransının azalmayla sonuçlanabilmektedir (Stendardi ve ark., 2007, Lan ve ark., 2011). Eksojen ROS'a hafif ve akut maruz kalma genellikle kasların kuvvet üretme kabiliyetini arttırırken, akışa dirençli solunum sırasında meydana gelen daha güçlü veya uzun süreli maruziyet, solunum kaslarının kuvvetlenmesini önemli ölçüde etkiler (Briskey ve ark., 2020).

Oksidatif Stres ve Solunum Fizyoterapisi

Serbest radikaller hem istirahatte hem de kas kasılması sırasında üretilebilmektedir. ROS seviyesinde azalma kas kuvvetini arttırırken; ROS düzeyindeki artış, yaşlanma veya KOAH, kanser ve kalp yetmezliği gibi hastalıklardan sonra kasılma disfonksiyonu, kas atrofisi ve yorgunluğa neden olabilmektedir (Liguori ve ark., 2018). Günümüzde geleneksel fizyoterapi yaklaşımları ve pulmoner rehabilitasyonun oksidatif stres üzerine etkinliği bilinmektedir. Hem genel ekstremite hem de solunum kasları için uygulanan kuvvetlendirme eğitimleri, fiziksel egzersizde gelişme ve egzersizle indüklenen oksidatif stres hasarını azaltma kabiliyeti açsından bu programlara dahil edilmektedir (Mikelsons, 2007, Mercken ve ark., 2005). Nonfarkolojik tedaviler özellikle semptomları azaltmaya ve önlemeye yönelik olarak çok sık tercih edilir. Solunum terapisi yöntemlerinden olan düşük akımlı oksijen tedavisinin hipoksiyi düzelterek oksidatif stresin azalmasına katkı sağladığı saptanmıştır. (Orhan ve ark., 2003, Leelarungrayub et al,) Pulmoner rehabilitasyon ise solunum hastalıkları gibi bir çok hastalıkla ilişkili semptomların düzeltilmesinde medikal ve cerrahi tedavilerin yanında önerilen alternatif nonfarmakolojik uygulamalardandır. Pulmoner rehabilitasyon (PR); klinik ve/veya fizyolojik olarak saptanmış kronik respiratuar hastalığa bağlı yetersizlik veya özürlülüğü olan bireyin, kişisel günlük fonksiyonlarını ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini optimal olarak sürdürebilmesi için bilimsel bazlı tanı ve tedavi seçeneğini kullanan bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Pulmoner rehabilitasyonda egzersiz eğitimi, solunum kas eğitimi, aerobik eğitim, dispne azaltma pozisyonları, bronşiyel hiyjen teknikleri gibi birçok teknik uygulanmaktadır (Mikelsons, 2008).

Canlı hücrelerde serbest radikallerin varlığı ilk olarak 1954'te bildirilmişse de (Commoner ve ark., 1954), egzersiz ve serbest radikal oluşumu arasındaki ilişki yalnızca 1970'lerin sonlarında araştırılmaya başlanmıştır (Brady ve ark., 1979, Droge, 2002). O zamandan beri egzersiz ve oksidatif stres hakkında önemli bir bilgi artışı olmuştur. Bununla birlikte, araştırmacılar arasında halen egzersiz sırasında reaktif oksijen türleri kaynakları ile ilgili birçok belirsiz kavram bulunmaktadır. İlk çalışmalar, ROS üretiminin egzersiz sırasında ve sonrasında kasta oksidatif hasara yol açtığını bildirmiştir ancak daha sonra, ROS üretiminin egzersize yanıt olarak kas adaptasyonu için gerekli sinyalleri düzenlemede önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (Thirupati ve Pinho, 2018). Bunu farklı egzersiz koşullarının çeşitli yönlerinde kasları etkileyen redoks sinyalini araştıran çalışmalar izlemiştir (Ji, 2015, Mason ve ark., 2016). Oksidatif stres, ROS üretimi antioksidan sistemi aştığında ortaya

çıkan ve hücresel bileşenlerin oksitlenmesine yol açabilen bir durum olduğundan hem akut hem de kronik egzersizlerin ROS üretebileceği çok açıktır, ancak egzersizin oksidatif strese yol açıp açmadığı belirsizliğini halen korumaktadır. Deneysel kanıtlar, orta düzeyde fiziksel egzersizin ROS ile mücadelede etkin rol üstlendiğini desteklemektedir (Ferrari ve Andrade., 2015, Gomez-Cabrera ve ar., 2008). Paradoksal olarak, son yıllarda, egzersiz sırasında daha yüksek kas kontraksiyonun ROS üretiminin artmasına yol açtığını göstermiştir. Düşük ile orta düzeyde ROS üretimi, gen ekspresyonu, sinyal yolları ve kas gücü üretimini kontrol etme dahil olmak üzere hücrelerdeki birçok düzenleyici fonksiyonda rol oynar. Düşük yoğunluklu ve uzun süreli egzersizler yapılırken antioksidan savunma mekanizması ROS'un yeterince üstesinden gelebilmekte, ancak egzersizin yoğunluğu ve süresi arttıkça antioksidanlar hücreleri korumak için yeterli olamayarak oksidatif hasara neden olabilmektedir (Thirupati ve Pinho, 2018). Artan mitokondriyal aktivite, iskemi, reperfüzyon ve iskelet kasında NAD (P) H oksidaz kompleksi aktivasyonu, egzersiz sırasında ve sonrasında ROS üretiminden sorumlu ana faktörler olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bu faktörlerin ROS üretme yeteneği, egzersizin yoğunluğuna ve süresine bağlıdır ve daha yoğun ve uzun süreli egzersiz, daha yüksek ROS üretimini teşvik etme eğilimindedir (Bailey ve ark.,2007). Mitokondriyal ROS üretiminde egzersizin rolü hala belirsizdir. Mitokondri, kas liflerindeki kasılma aktivitesi sırasında ROS üretiminin ana kaynağı olarak sıklıkla bildirilmektedir ancak mitokondri tarafından süperoksit üretim oranının önceki raporlardakinden çok daha az olduğu şeklindeki çalışmaların sonuçları bu kavramla zıttır (Loschen ve ark., 1974, St-Pierre ve ark., 2002). Egzersiz sırasında iskelet kasının kasılma aktivitesindeki kronik artış, mitokondriyal biyogenez, anjiyojenez, aktif miyofiberlerdeki değişiklikler ve ROS üretimi dahil olmak üzere dokuda çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal adaptasyonlara yol açar. Yoğun ve aşırı efordaki bu tekrarlayan hareketler, kas yaralanmalarına yol açar (Barbe ve ark., 2006), bu hasar minimum kas fonksiyonu kaybıyla daha az hasardan daha ciddi komplikasyonlara yol açan daha büyük hasara kadar değişir. İskelet kası lifi hasarları hücresel bileşenlerin yapısını bozar veya sarkomada hasara yol açar, bu da plazma geçirgenliği kaybına neden olur (Torres ve ark., 2007). Dahası, hücre içi bileşenler hasar görür ve bu da yüksek ROS üretimi ile hücre içi biyokimyasal değişikliklere neden olur. Sonuç olarak, kas lifi kasılması ve gevşeme kapasitesi azalır (Powers ve ark., 2008). De Sousa ve ark. 2017 egzersizin aktioksidan etkisini derledikleri bir metaanaliz ve derlemeye göre yoğunluk, hacim, egzersiz türü ve çalışılan popülasyondan

bağımsız olarak, antioksidan göstergelerin artma eğiliminde olduğunu ve pro-oksidan göstergelerin eğitimden sonra azalma eğiliminde olduğunu ortaya koymakta idi. Bu nedenle, egzersiz eğitiminin antioksidan bir etki yarattığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmaya göre insanların sağlık durumlarına bakılmaksızın, sağlıkla ilgili sonuçları iyileştirmek için redoks durumunu dengelemek için doğru şiddette egzersiz yapılması önerilmektedir. Solunum kaslarının kuvvet ve dayanıklılığını arttıran egzersiz eğitimi ise dispneyi, nokturnal desaturasyon zamanı azaltır, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltir. KOAH'lı hastalarla yapılan bir ön çalışmaya göre, hızlı derin nefes alma ile Voldyne® marka volumetrik spirometreyle yapılan yavaş ve derin nefes almanın karşılaştırıldığı çalışmada volumetrik spirometre ile uygulanan solunum egzersizlerinin solunum kas kuvvetini ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve enflamatuar sitokinleri, MDA ve NO'yu yavaş derin nefes alma yoluyla yapılan eğitimden daha iyi azalttığı sonucuna varılmıştır (Leelarungrayub ve ark., 2018). Heunks ve ark.,1999 KOAH'lı hastalarda yorucu egzersizin, doku hasarının eşlik ettiği egzersize bağlı oksidatif strese neden olduğunu ve Ksantin oksidazın egzersiz sırasında serbest radikal oluşumuna katkıda bulunduğunu öne sürdüler. Orta ve şiddetli KOAH tanılı hastalar, azalan bir kas yorgunluğu eşiğine sahiptir. Normal alveolar ventilasyonu sağlamak için yeterli ventilasyon seviyesini sürdürmede solunum kaslarının kapasitesinin azalması nedeniyle, CO2'nin uygun şekilde eleminasyonu sağlayabilmektedir (Heunks ve Dekhuijzen., 2000). Akut egzersizin bir etkisi de dolaşımdaki PO2'yi artırarak KOAH'lı hastalarda fiziksel efor için küçük bir adaptasyon sağlayabilmesidir. Bu hastalarda daha büyük oksijen hacminin bu metabolik talebi, ksantin oksidaz konsantrasyonundaki artışla ve bunun sonucunda anyon süperoksit üretimi ile ilişkilidir (Agacdiken ve ark., 2004)..

Solunum kas eğitimi

Bir öz yönetim müdahale stratejisi olarak solunum egzersizi (Matarese ve Sferrazza, 2016) karmaşık ve çeşitlidir (Effing ve ark.,, 2016). Solunum egzersizlerinin sadece solunum kaslarının kuvvetini ve enduransını etkili bir şekilde geliştirdikleri ve anormal göğüs ve karın hareketlerini düzeltmedikleri, dispne ve pulmoner dinamik hiperinflasyonu azaltıkları bildirilmiştir (Alison ve ark., 2017). Kılavuzlarda, pulmoner rehabilitasyon (PR) programlarına dahil edilen solunum egzersizlerinin büzük dudak solunumu diyafragmatik solunum solunum kası eğitimi , yoga solunumu vb. , hafif ila şiddetli KOAH'lı kişilerde dispne, yaşam kalitesi ve egzersiz dayanıklılığını iyileştirmek için uygulananabildiğini ifade etmektedir (Alison ve ark., 2017, Bolton ve ark., 2013, Spiruit ve ark., 2013)

Sağlıklı bireylerde uygulanması sonucu solunum kaslarının eğitilebildiğinin keşfedilmesi ile solunum kas eğitimi, terapi programlarında yer almaya başlamıştır. Periferik kaslardaki kuvvet ve endurans eğitimleri gibi yükleme, özelleşme ve geri dönüşlülük prensiplerini içeren bir eğitim olan ve solunum kasları için uygulanan bu egzersiz eğitimleri, nöromusküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kifoskolyoz, torokoabdominal cerrahi ve kardiyovasküler cerrahi sonrasında, nörolojik hastalıklarda, bronşektazili bireylerde, kistik fibrozislilerde, kalp yetmezliğinde uygulanabilmektedir (Leith ve Bradley, 1976). Yükleme prensibine göre eğitimin durasyonu, şiddeti ve frekansı ayarlanabilmektedir. Fakat solunum kaslarında yapısal ve biyokimyasal değişiklikler elde edilebilmesi için en az 6 haftalık eğitimlerin uygulanması gerektiği saptanmıştır (Ramírez-Sarmiento ve ark., 2002; Romer ve McConnell, 2003). Solunum kas eğitimi diye de adlandırılabilen inspiratuar kas eğitimi, kuvvet ve endurans eğitimi olarak ikiye ayrılır. Özelleşme prensibi esas alınarak kuvvet eğitimi için yüksek şiddette, az tekrar içeren programlar, solunum kaslarının endurans artışı içinse düşük şiddette, çok tekrar içeren programları düzenlenmelidir (McConnell, 2013). Periferik kaslara benzer şekilde dışarıdan yüklerle uygulanan eğitim direnç eğitimi olarak sınıflandırılırken, inspirasyon/ekspirasyon esnasında kaslara binen yük, solunum sisteminin akış direncini etkilediğinden bu tarz eğitimler dayanıklılık eğitimi olarak belirtilmektedir. Solunum kas eğitimi inspiratuar akış direnç yükleme, dinamik inspiratuar akış direnç yükleme, inspiratuar basınç eşik yükleme, ekspiratuar basınç eşik yükleme, istemli izokapnik hiperpne ya da normokapnik hiperpne, ekspiratuar kas kuvvetlendirme/endurans eğitimi şeklinde farklı şekillerde isimlendirilmekte ve uygulamaktadır. Eşik yüklemeli cihazlar yaylı valf sistemi sayesinde, inspirasyon boyunca sabit bir yüke sahiptir. İnspiratuar direnç yükleme cihazları ise yaylı valf sistemine sahip olmadığı için sabit bir inspirasyon yükü meydana getirmez. Bu kuvvetlendirme tekniklerinin çalışma prensipleri görüldüğü gibi birbirinden farklıdır. İnspiratuar direnç yükleme cihazları inspiratuar akış hızına bağlı olarak çalışır. Eşik yükleme cihazları ise inspiratuar akış hızından bağımsız çalışır. Solunum kas eğitimi cihazlarının hepsinde düşük-orta-yüksek yoğunlukta yükleme prensipleri ayarlanabilmektedir (Lin ve ark. 2012; Wu ve ark., 2018). Solunum kas eğitimlerinden olan inspiratuar kas eğitimi (IMT), hastaların maksimum sabit inspiratuar basınçlarından hesaplanan bir yük karşısında maksimum istemli nefes aldıkları bir modeldir. Maksimum statik inspiratuar basıncın % 30'unda 8 hafta süreyle bu eğitim hipertansif hastalarda, sempatik modülasyonda bir azalma ve

parasempatik modülasyonda bir artışla birlikte, gündüz ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyelerinde azalmaya neden olmuştur (Ferreira ve ark.,2013). Solunum kas eğitimleri fonksiyonel çalışma kapasitesini etkilemektedir. Fiziksel egzersizle ile birlikte solunum kasının ventilasyon artışıyla oluşan aşırı yüklenmeyi tolere etmesi şeklinde belirtilen fonksiyonel iş kapasitesi, egzersiz performansını etkileyen biyokimyasal, morfolojik, enflamatuar ve fonksiyonel değişikliklerle değişebilmektedir. Çeşitli nörofizyolojik süreçleri içeren nefes darlığı, havalanmanın merkezi sinir sistemi kontrolü, solunum mekaniği, solunumsal gaz değişimleri, solunum kaslarının elastik ve elastik olmayan özelliklerinin değişiminden meydan gelebilir. Maksimum inspiratuar basınç tahmini değerlerinin (ırk, cinsiyet, boy ve kilo gibi özelliklere göre belirlenen normatif değerler) % 60'ından daha az ölçülen değerleri, hem sağlıklı kişilerde hem de kardiyopulmoner hastalıklar gibi kronik hastalıkları olan bireylerde azalmış inspiratuar hava akışına ve eforla ilgili nefes darlığı hissine sebep olan solunum kas zayıflığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Solunum kaslarının kuvveti kronik hastalıklarda birçok durumla yakından ilişkilidir. Solunum kas eğitim egzersizi egzersiz toleransı üzerinde dolayısı ile etkilidir. Yapılan bir çalışmada beklenen MİP değeri, myokard enfarktüsü sonrası durumu stabil olan hastalarda ilk ölçümlerde yüksek olduğu halde, artımlı şekilde verilen inspiratuar kas eğitimi sonrası miyokard problemi olan veya miyokard enfarktüsü sonrası hastalarda inspiratuar kas enduransı ve fonksiyonel kapasite üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Neves ve ark., 2012). Çeşitli cihazlarla uygulanabilen solunum kas eğitiminin, KOAH hastalarında da solunum kuvvetini ve fiziksel performansı istatistiksel olarak arttırdığı doğrulanmıştır, ayrıca herhangi bir inspiratuar eşik yükleme cihazı ile 5 veya 10 hafta süren solunum fizyoterapisi eğitiminin FVC, FEV1, maksimal inspiratuar basınç ve akciğer hacmini artırabileceğini, egzersiz kapasitesini, dispne ve yaşam kalitesini iyileştirebileceğini göstermektedir. (Leelarungrayub ve ark., 2017, Geddes ve ark., 2005).

Solunum kas eğitimi ve oksidatif stress

Thereshold, pflex, trainAir, powerBreathe, spiroTiger, PowerLung, Orygen-Dual Valve, EMST 150, Respifit-S vb. solunum kas eğitim cihazları kuvvet, güç, hız, endurans, portatiflik, kolay kullanım açısından kanıt düzeyine göre incelendiğinde tüm bu parametlerden en yüksek kanıt düzeyini powerBreathe cihazının aldığı görülmektedir. Fakat bu cihazların kullanımı maliyeti nedeni ile farklılık göstermektedir. Solunum fizyoterapisinde kullanılan solunum egzersizi eğitim cihazlarının ekonomik sebeplerden ötürü dünyada yaygın kullanımı olmadığından

rahat ve kolay yapılabilen, cihazsız solunum egzersizleri tercih edilebilmektedir. Fakat ekonomik açıdan daha uygun olan insentif/volümetrik solunum cihazları da akciğer hacimleri ve ventilasyonu arttırmak için kullanılabilmektedir (McConnell., 2013, Menzes ve ark., 2018). Cerrahi sonrası görülebilen pulmoner atelektazi, uzun süreli yatak istirahati veya kısıtlayıcı akciğer defekti durumunda insentif spirometre uygulaması önerilmektedir. Günümüzde insentif spirometre, hacim odaklı (Voldyne®) ve akış odaklı (Triflo II®) cihazlar olmak üzere iki türe ayrılmıştır ve 1–2 saatte bir 10 nefes, günde beş kez 10 nefes veya 4 saatte bir 15 nefes gibi farklı kullanım önerileri mevcuttur. Her iki cihazın kullanımı normal ekshalasyondan yavaş derin nefes alma şeklindedir. Literatürde Voldyne® IS'nin inme geçmiş olan yetişkinlerde göğüs duvarı hacmini Triflo II® IS'den daha fazla geliştirdiğini göstermiştir (Paisani ve ark., 2018, Parreira ve ark., 2005). İnsentif/volumetrik spirometreler diğer solunum kas eğitim cihazları gibi periferik kasların kuvvetlendirme/endurans eğitimlerinde olduğu gibi yükleme, özelleşme, geri dönüşlülük prensipleri gibi prensipler ile fazla uygulanmamaktadır (Mcconnel., 2013). Paiva ve ark.,2015 sağlıklı kadınlarda 30 gün boyunca eşik yüklemeli solunum kas eğitimi cihazı olan IMT® ile hacim odaklı daha ekonomik olan Voldyne® cihazını karşılaştırmıştır ve eşik yüklemeli IMT® cihazı ile uygulanan solunum fizyoterapisinde inspiratuar kas kuvvetinde, Voldyne®'den daha önemli bir artış olsa da, Voldyne® de iyileşme gözlenmiştir. Ek olarak, bu cihazların KOAH hastalarında maksimum devamlı istemli ventilasyon nedeni ile oksidatif stres ve sitokin salınımını artırmaya neden olduğunu göstermiştir (Mills ve ark., 2014). Bu sonuçlar, solunum kapasitesini artıran ve nefes darlığını azaltan, ancak oksidatif stres veya inflamasyon durumunu içermeyen, yavaş nefes alan yoga egzersizleri yapan KOAH hastalarının güncellenmiş bir çalışmasıyla tutarlıdır (Kaminsky ve ark., 2017). Marterelli ve ark., 2011 diyafragmatik solunumun egzersize bağlı oksidatif stres üzerindeki etkilerini ve kortizol ve melatonin hormonlarının bu stres yolundaki varsayılan rolünü araştırdıkları çalışmalarında kapsamlı yoğun egzersiz seansı sırasında 16 elit sporcuyu değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda ise diyafragma solunumunun neden olduğu gevşemenin, elit sporcularda kapsamlı yoğun egzersizden sonra antioksidan savunma seviyesini arttırdığını göstermiştir. Bu etkilerin, kortizoldeki eş zamanlı azalma ve melatonin artışı ile ilişkili olduğu ve daha düşük bir oksidatif stres seviyesini işaret ettiğini göstermektedir. Aynı çalışmaya göre diyafragma solunumunun elit sporcuları serbest radikallerin uzun vadeli yan etkilerinden koruyabileceğini düşündürdüğü de vurgulanmaktadır.

Yakın zamanda yayınlanan, solunum kaslarının inspiratuar akıma dirençli solunumu takiben sistemik oksidatif strese katkıda bulunup bulunmadığını, oksidatif stres miktarının direnç yükü seviyesinden etkilenip etkilenmediğini ve oksidatif stres miktarının bununla ilişkili olup olmadığın, oluşan diyafram yorgunluğunun derecesini incelemiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre insanlarda yeterince yorucu, inspiratuar akışa dirençli solunumun (transdiagramatik basıncın %70'inde verilen) sistemik oksidatif strese yol açtığı ve bunun diyafragma yorgunluğuyla ilgili olmadığı vurgulanmıştır (Briskey ve ark., 2020).

Solunum yolu hastalıklarında solunum kas kuvvetini arttıran bu cihazların oksidatif stresss üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların kısıtlı olduğu ve sonuçlarının kanıtlarının net olmadığı görülmektedir. Solunum kas eğitiminin farklı hastalık gruplarında oksidatif stress üzerine etkisini inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Hemodiyaliz hastalarında solunum kas eğitiminin endotel / glikokaliks, oksidatif stres biyobelirteçleri ve solunum fonksiyon testi üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada solunum kas eğitiminin sindekan-1 ve anjiyopoietin-2 gibi oksidatif stress biyobelirteç seviyelerini azalttığı saptanmıştır (Compos et al.,2018). Dos Santos ve ark., 2019 koroner arter bypass cerrahisi sonrası orta-yüksek şiddette uygulanan inspitauar kas eğitiminin egzersiz kapasitesi ve serum gelişmiş oksidasyon protein ürünleri, ferrik indirgeyici antioksidan güç [FRAP], nitrat / nitrat ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein gibi oksidatif stres ürünlerini cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 12. Haftada değerlendirmişlerdir. İnspiratuar kas eğitiminin oksidatif stres üzerine olumlu etki ettiği ve egzersiz kapasitesini arttırdığı bulunmuştur. Hedge ve ark., 2012 tip 2 diyabet hastalarında diyafragmatik solunumun, oksidatif stresi azaltmada etkili bir terapi olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır.

Sonuç olarak KOAH tanılı hastalarda konvansiyonel tedavi ve rehabilitasyon, solunum terapisi, eğitim programları, psikolojik danışmanlık ve genel egzersiz gibi çeşitli terapi programlarıyla pulmoner rehabilitasyon uygulanabilmektedir. Hem periferik hem de solunum kaslarını kuvvetlendirme eğitimlerini içeren programların fiziksel egzersizde daha fazla gelişme ve egzersize bağlı oksidatif stres hasarını azaltma becerisi olduğu gösterilmiştir (Mercken ve ark., 2005, Domej ve ark., 2014). Ayrıca solunum kas eğitimi şeklinde uygulanan solunum fizyoterapisi egzersizlerinin oksidatif stres üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir ve kanıta dayalı çalışmaların azlığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle solunum kas eğitiminin oksidatif stres üzerin etkisini değerlendiren daha fazla kanıta dayalı çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Agacdiken, A., Basyigit, I., Özden, M., Yildiz, F., Ural, D., Maral, H., ... & Komsuoglu, B. (2004). The effects of antioxidants on exercise-induced lipid peroxidation in patients with COPD. Respirology, 9(1), 38-42.

Alison, J.A., McKeough, Z. J., Johnston, K., McNamara, R. J., Spencer, L. M., Jenkins, S. C., Hill, C. J., McDonald, V. M., Frith, P., Cafarella, P., Brooke, M., Cameron-Tucker, H. L., Candy, S., Cecins, N., Chan, A. S. L., Dale, M. T., Dowman, L. M., Granger, C., Halloran, S., … Holland, A. E. (2017). Australian and New Zealand pulmonary rehabilitation guidelines. Respirology, 22(4), 800–819.

Barbe, M.F., Barr, A.E. (2006). Inflammation and the pathophysiology of work-related musculoskeletal disorders. Brain Behav Immun, 20, 423–429.

Bolton, C.E., Bevan-Smith, E. F., Blakey, J. D., Crowe, P., Elkin, S. L., Garrod, R., & Walmsley, S. (2013). British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax, 68(Suppl 2), ii1-30.

Brady, P.S., Brady, L.J., Ullrey, D.E. (1979).Selenium, vitamin E and the response to swimming stress in the rat. J Nutr, 109,1103–1109.

Briskey, D., Vogel, K., Johnson, M. A., Sharpe, G. R., Coombes, J. S., & Mills, D. E. (2020). Inspiratory flow resistive breathing, respiratory muscle induced systemic oxidative stress and diaphragm fatigue in healthy humans. Journal of Applied Physiology. 129(1): 185-193.

Campos, N.G., Marizeiro, D.F., Florêncio, A.C.L., Silva, Í.C., Meneses, G.C., Bezerra, G.F., Martins, A.M.C., Libório, A.B.(2018). Effects of respiratory muscle training on endothelium and oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. Respir Med, 134, 103-109.

Commoner, B., Townsend, J., Pake, G.E. (1954). Free radicals in biological materials. Nature 174,689–691.

Croitoru, A., & Bogdan, M.A. (2013). Respiratory muscle training in pulmonary rehabilitation. Pneumologia, 62(3), 166–171.

D O'Halloran, K., & Lewis, P. (2017). Respiratory muscle dysfunction in animal models of hypoxic disease: antioxidant therapy goes from strength to strength. Hypoxia, 5,75-84.

de Moraes Paisani, D., Lunardi, A. C., da Silva, C. C. B. M., Porras, D. C., Tanaka, C., & Carvalho, C. R. F. (2013). Volume rather than flow incentive spirometry is effective in improving chest wall expansion and abdominal displacement using optoelectronic plethysmography. Respiratory Care, 58(8), 1360-1366.

de Sousa, C.V., Sales, M.M., Rosa, T.S., Lewis, J.E., de Andrade, R.V., Simões, H.G. (2017). The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med, 47(2),277-293.

Domej, W., Oettl, K., Renner, W. (2014). Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 9,1207-24.

Dos Santos, T.D., Pereira, S.N., Portela, L.O.C., Cardoso, D.M., Lago, P.D., Dos Santos Guardo, N., Moresco, R.N., Pereira, M.B., de Albuquerque, I.M. (2019). Moderate-to-high intensity inspiratory muscle training improves the effects of combined training on exercise capacity in patients after coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. Int J Cardiol, 15,279:40-46.

Droge, W. (2002).Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev, 82,47–95.

Ferrari, R.S., Andrade, C.F. (2015). Oxidative stress and lung ischemiareperfusion injury. Oxidative Med Cell Longev, 590987.

Ferreira, J.B., Plentz ,R.D., Stein, C., Casali, K.R., Arena, R., Lago, P.D. (2013). Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. Int J Cardiol, 166(1),61-67.

Geddes, E.L., Reid, W.D., Crowe. J., O'Brien, K., Brooks, D. (2005). Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respir Med, 99(11),1440-58.

Gomez-Cabrera, M.C., Domenech, E., Viña, J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidantgenes by training. Free Radic Biol Med, 44,126–131.

Hegde, S. V., Adhikari, P., Subbalakshmi, N. K., Nandini, M., Rao, G. M., & D'Souza, V. (2012). Diaphragmatic breathing exercise as a therapeutic intervention for control of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Complementary therapies in clinical practice, 18(3), 151-153.

Heunks, L.M.A., Dekhuijzen, P.N.R. (2000). Respiratory muscle function and free radicals: from cell to COPD. Thorax, 55, pp. 704-716.

Ji, L.L. (2015). Redox signaling in skeletal muscle: role of aging and exercise. Adv Physiol Educ, 39, 352–359.

Kaminsky, D.A., Guntupalli, K.K., Lippmann, J., et al. (2017). Effect of Yoga Breathing (Pranayama) on Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Controlled Trial. J Altern Complement Med, 23(9), 696–704.

Kawamura, T., Muraoka, I. (2018). Exercise-Induced Oxidative Stress and the Effects of Antioxidant Intake from a Physiological Viewpoint. Antioxidants (Basel), 5:7(9),119.

L.M. Heunks, J. Vina, C.L. van Herwaarden, H.T. Folgering, A. Gimeno, P.N. Dekhuijzen . (1999). Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease.Am Physiol Soc, 277, 1697-1704.

Leelarungrayub, J., Pinkaew, D., Puntumetakul, R., & Klaphajone, J. (2017). Effects of a simple prototype respiratory muscle trainer on respiratory muscle strength, quality of life and dyspnea and oxidative stress in COPD patients: A preliminary study. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 12, 1415–1425.

Leelarungrayub, J., Puntumetakul, R., Sriboonreung, T., Pothasak, Y., & Klaphajone, J. (2018). Preliminary study: Comparative effects of lung volume therapy between slow and fast deep-breathing techniques on pulmonary function, respiratory muscle strength, oxidative stress, cytokines, 6-minute walking distance and quality of life in persons with COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 13, 3909–3921.

Leith, D.E., Bradley, M. (1976). Ventilatory muscle strength and endurance training. J Appl Physiol, 41(4), 508-516.

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., et al. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging, 13,757-772.

Lin, S. J., McElfresh, J., Hall, B., Bloom, R., & Farrell, K. (2012). Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review. Cardiopulmonary physical therapy journal, 23(3), 29.

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacognosy reviews, 4(8), 118-126.

Loschen, G., Azzi, A., Richter, C., Flohe, L. (1974). Superoxide radicals as precursors of mitochondrial hydrogen peroxide. FEBS Lett, 42, 68–72.

Martarelli, D., Cocchioni, M., Scuri, S., & Pompei, P. (2011). Diaphragmatic breathing reduces exercise-induced oxidative stress. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011, 932430.

Mason SA, Morrison D, McConell GK,Wadley GD (2016) Muscle redox signalling pathways in exercise. Role of antioxidants. Free Radic Biol Med 98:29–45.

McConnell, A.(2013). Respiratory Muscle Training: Theory and Practice. 1st ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, p:97-123;135-143.

Menzes, K.K.P., Nascimento, L.R., Avelino, P.R., Polese, J.C., Salmela, L.F.T. (2018). A Review on Respiratory Muscle Training Devices . J Pulm Respir Med, 8, 451.

Mercken, E. M., Hageman, G. J., Schols, A. M., Akkermans, M. A., Bast, A., & Wouters, E. F. (2005). Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative

stress in chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine, 172(8), 994-1001.

Mikelsons, C. (2008). The role of physiotherapy in the management of COPD, Respiratory Medicine: COPD Update,4(1), Pages 2-7.

Mikelsons, C. (2008). The role of physiotherapy in the management of COPD. Respiratory Medicine: COPD Update, 4(1), 2–7.

Mills, D. E., Johnson, M. A., McPhilimey, M. J., Williams, N. C., Gonzalez, J. T., Barnett, Y. A., & Sharpe, G. R. (2014). Influence of oxidative stress, diaphragm fatigue, and inspiratory muscle training on the plasma cytokine response to maximum sustainable voluntary ventilation. Journal of Applied Physiology, 116(8), 970-979.

Neves, L. M. T., Karsten, M., Neves, V. R., Beltrame, T., Borghi-Silva, A., & Catai, A. M. (2012). Relationship between inspiratory muscle capacity and peak exercise tolerance in patients post-myocardial infarction. Heart & Lung, 41(2), 137-145.

Orhan, Z., Köksal, N., Gökırmak, M., Hacıevliyagil, S. S., Hasanoğlu, H. C., Mehmet, N., & Yıldırım, Z. (2003). KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stres ve tedavinin oksidan-antioksidan denge üzerine etkisi. Solunum Hastalıkları, 14, 5-10.

Paiva, D. N., Assmann, L. B., Bordin, D. F., Gass, R., Jost, R. T., Bernardo-Filho, M., ... & Cardoso, D. M. (2015). Inspiratory muscle training with threshold or incentive spirometry: Which is the most effective?. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition), 21(2), 76-81.

Parreira, V. F., Tomich, G. M., Britto, R. R., & Sampaio, R. F. (2005). Assessment of tidal volume and thoracoabdominal motion using volume and flow-oriented incentive spirometers in healthy subjects. Brazilian journal of medical and biological research, 38(7), 1105-1112.

Powers, S.K., Jackson, M.J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol Rev, 88,1243–1276.

Ramírez-Sarmiento, A., Orozco-Levi, M., Güell, R., Barreiro, E., Hernandez, N., Mota, S., ... & Gea, J. (2002). Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. American journal of respiratory and critical care medicine, 166(11), 1491-1497.

Reid, M.B. (2001). Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. Medicine and Science in Sports and Exercise, 33(3),371-376.

Romer, L.M., McConnell. A.K. (2003). Specificity and reversibility of inspiratory muscle training. Med Sci Sports Exerc,35(2),237-244.

Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., Hill, K., Holland, A. E., Lareau, S. C., Man, W.-C., Pitta, F., Sewell, L.,

Raskin, J., Bourbeau, J., Crouch, R., Franssen, F. M. E., Casaburi, R., Vercoulen, J. H., Vogiatzis, I., … Wouters, E. F. M. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 188(8), e13–64.

Stendardi, L., Binazzi, B., & Scano, G. (2007). Exercise dyspnea in patients with COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2(4), 429.

St-Pierre, J., Buckingham, J.A., Roebuck, S.J., Brand, M.D. (2002). Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. J Biol Chem, 277,44784– 44790.

Thirupathi, A., & Pinho, R. A. (2018). Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles. Journal of physiology and biochemistry, 74(3), 359-367.

Torres, R., Appell, H.J., Duarte, J.A. (2007). Acute effects of stretching on muscle stiffness after a bout of exhaustive eccentric exercise. Int J SportsMed, 28, 590–594.

Wu, J., Kuang, L., & Fu, L. (2018). Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. Congenital heart disease, 13(2), 194-202.

Zorov, D. B., Juhaszova, M., & Sollott, S. J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. Physiological reviews, 94(3), 909-950.

Bölüm 19

İNSAN VÜCUDUNDA SFİNKTER İŞLEVİ OLAN KASLAR VE YAPILAR

Yadigar KASTAMONİ[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, ISPARTA, yadigarkastamoni@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3504-5853

Vücut ağırlığımızın %50'sini oluşturan kaslar; iskelet kası, kalp kası ve düz kas olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. İskelet kası, somatik sistemin parçası olup somatik sinirler tarafından innerve olur. Dolayısı ile iskelet kasları isteğimiz dahilinde çalışır. Kalp kası da iskelet kasları gibi çizgili bir kastır. Ancak otonom sinir sistemi tarafından innerve olduğundan dolayı isteğimize bağlı olmadan otomatik olarak çalışır. Kalp kası otonom sinir sisteminin innervasyonunun yanı sıra bazı yapısal özelliklerinden dolayı (pacemaker hücreleri) kendi kendine de uyarı doğurup kasılabilmektedir. Düz kas ise genellikle iç organlarımızın çeperlerini oluşturan kastır. Çizgilenme göstermezler. Düz kaslar da kalp kasında olduğu gibi otonom sinir sistemi tarafından innerve olduğu için isteğimiz dışında kasılırlar (Pınar, 2014).

Vücudumuzda bulunan iskelet kasları şekil, boyut, yerleşim özelliği, yapışma yerleri ve fonksiyonlarına göre isimlendirilmektedir;

- **Şekline göre isimlendirilen kaslar;** Kare şeklindeki kaslar **kuadrat kaslar**, baklava dilimi (eşkenar dörtgen) şeklindeki kaslar **rhomboid kaslar,** çember şeklindeki kaslar **orbiküler kaslar**, silindirik/yuvarlak kaslar **teretik kaslar** olarak isimlendirilir (Yıldırım, 2013). Bu grup kaslara örnek olarak sırasıyla; m. quadratus femoris, m. rhomboideus major, m. orbicularis oculi ve m. teres major verilebilir.

- **Boyutlarına göre isimlendirilen kaslar;** Bu grup kaslar büyüklüklerine ve uzunluklarına göre isimlendirilirler. Örnek olarak m. gluteus maximus, m. gluteus minimus, m. rhomboideus major ve m. fibularis longus verilebilir.

- **Liflerin seyrine göre isimlendirilen kaslar;** Bu grup kaslara örnek olarak m. rectus abdominis, m. obliquus externus abdominis ve m. transversus abdominis verilebilir.

- **Yerleşim yerlerine göre isimlendirilen kaslar;** Bu grupta yer alan kaslar yüzeyel veya derinde yerleşmesine göre, iç yan, dış yan, ön ve arkada olmasına göre ve topografik olarak yerleşimine göre isimlendirilirler (Yıldırım, 2013). Örnek olarak m. flexor digitorum superficialis, m. vastus lateralis, m. tibialis anterior, m. temporalis ve m. pectoralis major verilebilir.

- **Baş ya da karın sayısına göre isimlendirilen kaslar;** Bu grup kaslara örnek olarak m. digastricus, m. triceps brachii, m. quadriceps femoris verilebilir.

- **Başlama-bitiş yerlerine göre isimlendirilen kaslar;** Bu grup kaslara örnek olarak m. sternocleidomastoideus, m. sternohyoideus, m. coracobrachialis ve m. brachioradialis verilebilir.

- **Fonksiyonlarına göre isimlendirilen kaslar;** Bu grup kaslara örnek olarak m. pronator teres, m. supinator, m. flexor digitorum profundus, m. extensor carpi ulnaris, m. abductor pollicis longus, m. adductor hallucis ve m. sphinchter ani externus verilebilir.

Fonksiyonlarına göre kasları düşündüğümüzde ve herhangi bir açıklığı daraltan kaslar dediğimizde ilk akla gelen "sphincter" sözcüğüdür. Ancak vücudun çeşitli bölümlerinde sfinkter kaslarla aynı fonksiyona sahip olan ancak bulunduğu bölgeye göre farklı isimlendirilen yapılar da mevcuttur. Bu yapılar "orbicularis, compressor, isthmus, rima, ostium, valva, anulus, bronchiolus ve detrusor" gibi isimler almaktadır. Anlatımı belli bir düzen içerisinde aktarabilmek için, insan vücudunun çeşitli bölümlerinde yer alan ve belli açıklıkları daraltan (sfinkter görevi olan) kaslar ve yapılar sistemlere göre ele alınmıştır.

1. SİNDİRİM SİSTEMİ

Sindirim sistemi **canalis alimentorius** (sindirim kanalı) ve bunlara eklenen **eklenti organlardan** (tükürük bezleri, karaciğer, safra kesesi ve pankreas) oluşur. Sindirim kanalı uzunluğu ağızdan anüse kadar yaklaşık 10 metre kadardır (Gövsa Gökmen, 2008). Sindirim kanalının bölümleri sırasıyla; cavitas oris (ağız boşluğu), pharynx (yutak), oesophagus (yemek borusu), gaster (mide), intestinum tenue (ince bağırsak) ve intestinum crassum (kalın bağırsak)'dur.

Sindirim kanalını oluşturan kaslar incelendiğinde, ağız, pharynx ve oesophagus'un üst 1/3'lük kısmında çizgili kaslardan oluşmaktadır ve isteğimize bağlı olarak çalışmaktadır. Geriye kalan sindirim kanalı ise düz kaslardan oluşur ve otonom sinir sistemi tarafından innerve olur. Pharynx ve oesophagus'un üst 1/3'lük kısmı aynı zamanda otonom sinir sisteminden de bir miktar lif almaktadır. Bu yüzden yutma işlemini istemli olarak başlatabiliriz ancak durduramayız. İstemli olarak başlayan hareket otonom sinir sistemi etkisi altında otomatik olarak devam eder.

Vücudumuzda sfinkter görevi olan kaslar ve yapılar incelenecek olursa, bu yapıların çoğunluğu sindirim sistemi başlığı altında yer almaktadır. Sindirim kanalında yer alan bu yapıların ortak amacı besin maddesinin ilerlemesi ve geriye dönmesinin engellenmesidir.

1.1. Musculus orbicularis oris

Mimik kaslarından biri olan m. orbicularis oris, yüzün ifadesi için oldukça önemlidir. Ağzın sfinkteri olarak görev yapan m. orbicularis oris, dudakların mukozası ile deri arasında yer alır ve vestibulum oris'i çepeçevre kuşatır (Ozan, 2014). Pars marginalis ve pars labialis olmak üzere iki kısımdan oluşur. Rima oris'e yakın olan kısmına **pars labialis**, rima oris'e uzak olan kısmına ise **pars marginalis** adı verilmektedir (Gövsa Gökmen, 2008). M. orbicularis oris'in bazı lifleri maxilla ve mandibula'dan başlar. Bazı lifleri ise m. buccinator, m. levator labii superioris, m. levator anguli oris, m. zygomaticus major, m. zygomaticus minor, m. depressor labii inferioris ve m. depressor anguli oris'ten gelir (Gövsa Gökmen, 2008; Turgut, 2014). Nervus facialis tarafından innerve olan bu kas dudakları büzmesinin yanı sıra, konuşma, çiğneme ve emme gibi fonksiyonlarda da görev alır.

1.1.1. Modiolus anguli oris

Bir kısım kas angulus oris'in her iki tarafında toplanır ve modiolus anguli oris adı verilen yoğun, kompakt, hareketli fibromusküler yapıyı oluşturur (Önderoğlu, 1999; Standring, 2005). Modiolus anguli oris en iyi şekilde, baş ve işaret parmağı kullanılarak ve deri ile mukozaya peş peşe bası uygulanarak hissedilebilir. Sulcus nasolabialis'in oluşumunda anahtar role sahip olan modiolus anguli oris, estetik ve rekonstrüktif cerrahide büyük öneme sahiptir. Oluşumuna genel olarak dokuz kas katılır; m. buccinator, m. risorius, m. orbicularis oris, m. depressor anguli oris, m. depressor labii inferioris, m. zygomaticus major, platysma, m. levator anguli oris ve m. mentalis (Standring, 2005; Çalışkan ve ark., 2019). Modiolus anguli oris'in hareketliliği dudakların ve yanakların hareketini etkiler ve konuşma, çiğneme, yeme ve içme sırasında aktiftir. Ağız köşesinin tüm işlevleriyle doğrudan ilgili olduğu gibi yüz ifadesinde de oldukça önemlidir (Çalışkan ve ark., 2019). Ayrıca ağlarken, çığlık atarken, bağırırken ve feryat ederken kaba seslerin üretilmesinde rol oynar. Müzikal tonlama ve konuşma gibi işlevler sırasında da yüzde farklı anlam ve ifade oluşmasını sağlar (Turgut, 2014).

1.2. Sindirim Kanalındaki Sirküler Kaslar

Sindirim kanalını oluşturan kasların, ağız, pharynx ve oesophagus'un üst 1/3 kısmı hariç düz kaslardan oluştuğundan bahsetmiştik. Bu kaslar genellikle içte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Bu kas tabakaları arasında ise plexus myentericus (Auerbach pleksusu) adı verilen sinir ağı bulunur (Shahrestani ve M Das, 2020).

Plexus myentericus gastrointestinal kanalın motilitesinden sorumludur. Ayrıca, pankreas ve safra kesesi'ndeki küçük ganglionlara da lifler gönderir (Waxman, 2002; Guyton ve Hall, 2007). Plexus myentericus, merkezi sinir sisteminden bağımsız hareket edebilirken, aynı zamanda otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Bu yapının disfonksiyonu, Hirschsprung hastalığı, akalazya ve gastroparezi gibi klinik bulgulara sebep olur (Shahrestani ve M Das, 2020).

1.2.1. Peristaltizm

Peristaltizm, lümen içeriğinin bağırsak duvarını germesiyle başlayan bir refleks yanıtıdır. Peristaltik hareket özofagus'tan rektum'a kadar bütün sindirim kanalı bölümlerinde görülür. Gerilme uyarının arkasındaki bölgede dairesel kasılmaya, önünde ise gevşemeye neden olur. Böylece bağırsak içeriğinin ilerlemesi sağlanmış olur. Peristaltizm, bağırsağın bir parçasının çıkarılması veya orijinal şekli ile yerine yeniden dikilmesi ile bloke olmaz. Ancak, çıkarılan parça yerine dikilmeden önce ters çevrilirse peristaltik hareket engellenir. Bölgesel gerilme, serotonin salgılanmasına sebep olur ve böylece plexus myentericus uyarılır. Plexus myentericus da asetilkolin ve substans P (P maddesi) salgılayan nöronları uyararak düz kasların kasılmasına sebep olur. Plexus myentericus, aynı anda NO, VİP ve ATP salınımına sebep olmakta ve böylece de düz kasların gevşemesini de sağlamaktadır (Barrett ve ark., 2011).

1.2.2. Motilite Bozuklukları

Bağırsak hareketleri, enterik sinir sisteminin en önemli fonksiyonlarından biridir. İntestinal ilerleme, besinin distalinde gevşeme, proksimalinde kasılma şeklinde gerçekleşen refleks bir dalga hareketidir. Bu refleksin yayılımı afferent nöronların sırayla aktivasyonu sonucu meydana gelir ve besinin bağırsağın aşağı kısmına hareketine bağlı olarak genişlemesiyle tetiklenir (Baykal ve ark., 1999).

Defektli enterik nöronlar fonksiyon bozukluğuna ve intestinal ilerlemenin yetmezliğine sebep olur. Eritromisin, sindirim kanalındaki sirküler kas hücreleri üzerindeki motilin reseptörlerine etki ederek motilite bozuklukların tedavisinde yararlı olabilmektedir (Tack, 1995).

1.3. Gastro-oesophageal sfinkter (Alt özofageal sfinkter)

Özofagus'un mide ile birleştiği yerde bulunan fizyolojik sfinkterdir. Özofagus'a gelen lokma, geçici olarak burada bekler ve sfinkterin gevşemesi ile mideye geçer. Gastro-oesopaheal sfinkter, diaphragma'nın crus dextrum'u ile lig. phrenico-oesophagealis tarafından güçlendirilir. Mide asiti miktarındaki artış bu sfinkterin basıncını artırmaktadır (Castell ve

Harris, 1970; Ozan, 2014). Gastro-oesopaheal sfinkterin tonüsü nöral denetim altındadır. N. vagus'tan salınan asetilkolin sfinkterin kasılmasına sebep olur. N. vagus tarafından innerve edilen ara nöronlardan salınan NO ve VİP ise sfinkterin gevşemesine sebep olur (Barrett ve ark., 2011).

1.3.1. Gastro-oesophageal Reflü Hastalığı

Özofagus'un alt ucunda anatomik bir sfinkter bulunmamaktadır. Fakat bu bölgedeki sirküler düz kas lifleri fizyolojik bir sfinkter gibi görev yapmaktadır. Gastro-oesophageal reflü, mide içeriğinin geri akımı nedeniyle, rahatsız edici semptomların ve/veya komplikasyonların oluştuğu bir durumdur. Midenin karıştırıcı kontraksiyonları sırasında oluşan en yüksek basınç, dinlenme fazındaki basıncın sınırını aşar. Sfinkterin kapanması n. vagus'un kontrolü altındadır ve kapanma gastrin hormonu ile kuvvetlendirilir. Sekretin, kolesistokinin ve glukagon ise sfinkterin gevşemesine sebep olmaktadır. Gastro-oesophageal sfinkterin bozulmasıyla reflü olabilir ve bu da özofageal mukozanın zedelenmesine neden olabilir (Snell, 2004; Furness, 2012; Keskin ve Bor, 2013). En sık belirtileri; sternum arkasında yanıcı ağrı, disfaji ve regürjitasyondur (yenilen yiyecek ve içeceklerin kusma olmaksızın ağıza geri gelmesi) (Keskin ve Bor, 2013).

1.3.2. Akalazya

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte plexus myentericus'taki ganglion hücrelerinin sayısındaki azalmaya bağlı, alt özofageal sfinkterin gevşeme yetersizliğidir. Akalazya, özofagus'un plexus myentericus'unda VİP ve NO ihtiva eden inhibitör nöronların disfonksiyonu ile oluşur (Baykal ve ark., 1999; Barrett ve ark., 2011). Genellikle erişkin yaşta (25-60 yaş) ortaya çıkan akalazya çocukluk çağında nadir görülmektedir (Gürkan ve ark., 2007). Akalazya, relaksasyon bozukluğu gösteren gastro-oesophageal sfinkterin tonik kontraksiyonu ile karakterizedir (Baykal ve ark., 1999).

Akalazya'da lokma mideye yavaş geçer ve yukarıda birikir. Bu nedenle darlığın yukarısında özofagus dilatedir ve gıda ile doludur. Disfaji en önemli belirtisidir (Ozan, 2014). Akalazya tanısı alan hastalarda, kusma ve aspirasyona bağlı olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonu görülebilir (Gürkan ve ark., 2007). Teşhis için baryumlu grafi ve manometre kullanılır. Balonla tedavi edilir. Ayrıca, özofagus kasının kesilmesi ile tedavi edilebilir. Sfinkter içerisine Botilinum toksininin enjekte edilmesi ile de asetilkolin salınmasının inhibe edilmesi de etkili olup aylarca süren bir iyileşme sağlar (Baykal ve ark., 1999; Barrett ve ark., 2011; Ozan, 2014).

1.4. Musculus sphincter pyloricus

Pylorus'ta (mide'nin son bölümü) yer alan sirküler kaslar tarafından oluşturulur. Normalde kasılı olan bu kas, besin maddelerinin mide'den duodenum'a geçişi sırasında gevşer. Daha sonra tekrar kasılarak ince bağırsak içeriğinin mide'ye geri dönüşünü önler.

1.4.1. Konjenital Pilor Darlığı

Pilor stenozu, fonksiyonel olarak gastrik çıkış obstrüksiyonu ile karakterize konjenital bir bozukluktur. Bölgede plexus myentericus olmasına rağmen, m. sphincter pyloricus'u innerve eden nöronlarda NO sentetaz yoktur (Baykal ve ark., 1999). Böylece, m. sphincter pyloricus hipertrofiye uğrar ve besin maddesi duodenum'a geçemez. Konjenital pilor darlığı, kendini şiddetli kusmayla gösterir (Tack, 1995). Mide içeriğinin lümen darlığından dolayı duodenum'a geçememesinden dolayı, karın palpasyonunda zeytin büyüklüğünde sert bir kitle olarak pylorus'un ele gelmesi önemli bulgulardandır.

1.5. Valva ileocaecalis

Caecum ile colon ascendens'in birleşme seviyesinde bulunan ve ileum'un kalın bağırsağa açıldığı **ostium valva ilealis** adı verilen bir delik bulunur. Bu delikte yer alan kapaklara **valva ileocaecalis** adı verilir. Bu kapak ileum içeriğinin kalın bağırsağa geçmesine engel olmaz (Ozan, 2014). Valva ileocaecalis bağırsak geçişinin düzenlenmesinde önemli bir fizyolojik rol oynar. Bu kapak sfinkter işlevi ile ileum'daki içeriğin kalın bağırsağa geçişini düzenler ve kalın bağırsaktaki içeriğin tekrar ileum'a dönmesini önler. Valva ileocaecalis'in fonksiyon bozukluğu ishal, hipoalbüminemi, dehidrasyon ve mineral kaybına neden olabilir (Folaranmi ve ark., 2011).

1.5.1. Gastroileal Refleks

Gıda mide'ye ulaştığı anda, ileum'da peristaltizm hareketinin başlamasıdır. Gıda mide'yi terkettiği zaman caecum gevşer ve kimusun valva ileocaecalis'e doğru geçişi hızlanır. Böylece terminal ileum'daki içerik kalın bağırsağa itilir (Barrett ve ark., 2011; Ozan, 2014).

1.6. Safra Yollarının Sfinkter Sistemi

Safra kesesi, safrayı depolar ve konsantre eder. Safra kesesi öğünler arası dönemde işlevine devam eder. Bir yandan karaciğerden gelen sulu safrayı yoğunlaştırılırken, bir yandan da yoğunlaşmış safrayı kısa aralıklarla duodenum'a boşaltır. Böylece, yeni gelecek sulu safraya yer açmış olur. Safra kesesinde kasılmayı uyarmada yemeğin birleşemi çok önemli

bir etkendir ki yağ asitleri en güçlü uyarıcıdır (Dönderici, 1992). Yağ asitleri ve aminoasitler duodenum'a ulaştığı zaman, duodenum'dan salgılanan kolesistokinin, kesede kontraksiyona ve ampulla hepatopancreatica'nın sfinkterinde (m. sphincter ampullae = Oddi sfinkteri) gevşemeye neden olarak, safranın bağırsağa bırakılmasını sağlar (Ozan, 2014).

1.6.1. Oddi sfinkteri (Musculus sphincter ampullae)

Ampulla hapatopancreatica çevresinde yer alan düz kaslar tarafından oluşturulan sfinkterdir (Ozan, 2014). Bu sfinkter ductus choledochus'u kapatarak, safranın safra kesesinde birikmesine ve depolanmasına sebep olur. Gerektiğinde gevşeyerek safranın duodenum'a akıtılmasını sağlar.

1.6.2. Boyden sfinkteri (Musculus sphincter ductus choledochi)

Ductus choledochus'un son bölümünde yer alan sirküler kas liflerinin oluşturduğu sfinkterdir (Ozan, 2014).

1.6.3. Musculus sphincter ductus pancreatici

Ductus pancreaticus'un son bölümünde yer alan sirküler kas liflerinin oluşturduğu sfinkterdir (Ozan, 2014).

1.7. Musculus sphincter ani internus

Rektum'un sirküler kas tabakasının kalınlaşması ile oluşan bu kas canalis analis'in 3/4 üst bölümünü kuşatır (Ozan, 2014; Keef ve Cobine, 2019). Otonom sinir sistemi tarafından uyarılan bu kas isteğimiz dışında canalis analis'in kapalı tutulmasını sağlamakla görevlidir. Ayrıca, dışkılama sırasında gevşeyerek gaitanın itilmesindene yardımcı olur (Keef ve Cobine, 2019).

1.8. Musculus sphincter ani externus

Canalis analis'in tamamını kuşatan ve m. sphincter ani internusu dıştan saran kastır. Pars profunda, pars superficialis ve pars subcutanea olmak üzere 3 kısımdan oluşur (Soni, 2019). Pars subcutanea, anusu çevreler ve bazı lifleri perianal deriye bağlanır. Pars superficialis, arkada lig. anococcygeum aracılığıyla os coccygis'e, önde ise corpus perineale'ye tutunur. Pars profunda, gerçek sfinkteri oluşturan parçadır. Anorektal bileşkeyi sarar (Ozan, 2014; Soni, 2019).

Musculus sphincter ani externus, n. pudendus'un dalı olan n. rectalis inferior tarafından innerve olur. Fonksiyonu; m. levator ani'nin bir parçası olan m. puborectalis'le birlikte anüs'ü istemli olarak kapatmaktır. Ayrıca, canalis analis'i öne doğru çekerek, anorektal açıyı artırır. Normalde kontraksiyon halinde olan bu kas canalis analis'i kapalı tutar. Ancak, defekasyon sırasında gevşer (Ozan, 2014).

1.8.1. Anulus anorectalis

Musculus sphincter ani internus, m. sphincter ani externus'un pars profunda'sı ve m. levator ani'nin pars puborectalis'i tarafından oluşturulan sfinkterik bir halkadır. Bu halka, canalis analis'i sürekli kapalı tutmakla görevlidir. Anulus anorectalis sadece defekasyon sırasında gevşer (Turgut, 2014). Bu yapının değişik nedenlerle hasarı kişinin dışkısını tutamamasına yol açar.

1.8.2. Defekasyon

2 yaşından itibaren sfinkter kontrolü ile belli ölçüde önlenebilen bir refleks olayıdır. Normalde rektum'da bulunmayan feçesin rectum'a ulaşması ile rectum duvarı gerilir. Gerilmeyle birlikte rectum'un kas tabakasında refleks kasılmalara sebep olur. Rectum'daki basınç 18 mmHg'ya ulaştığında dışkılama gereksinimi ortaya çıkar. Bu basınç 55 mmHg'ya çıktığında ise m. sphincter ani externus gevşer ve feçes dışarı atılır. Defekasyon işlevi çevre koşulları uygun olduğunda gerçekleşir. Defekasyon şekli ve sıklığı kişiden kişiye değişmektedir. Kişilerin cinsiyetleri, yaşları, etnik kökenleri, sosyoekonomik düzeyleri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktiviteleri, psikiyatrik bozukluklar ve tedavisinde kullanılan ilaçlar defekasyon sıklığını ve şeklini etkileyebilmektedir. Bazı bireylerde defekasyon günde bir kere gerçekleşirken, bazı bireylerde günde birkaç kere ya da birkaç günde bir kere olarak gerçekleşebilir (Snell, 2004; Barrett ve ark., 2011; Gündoğmuş ve ark., 2017)

Besin alımıyla oluşan mide gerilmesiyle birlikte, rectum'un kasılması ve defekasyon isteği başlar. Bu yanıta **gastrokolik refleks** denir (Barrett ve ark., 2011). Defekasyon isteği colon descendens ve colon sigmoideum'daki peristaltik hareketlerle başlar. Feçes rectum'a ulaştığında oluşan gerginlik hissi, plexus hypogastricus inferior aracılığıyla S2-4 medulla spinalis segmentlerine ulaşır. Oluşan uyarı, önce beyindeki miksiyon ve defekasyon merkezi olan lobulus paracentralis'e oradan da medulla spinalis segmentlerine geri döner. Beyindeki merkezlerin medulla spinalis'in ilgili segmentlerini sürekli baskılamasıyla engellenen defekasyon, engellemenin ortadan kalkmasıyla gerçekleşir. Zaman ve yerin uygun olduğuna karar verilirse colon sigmoideum, rectum ve canalis analis'in boşalması ile sonuçlanır (Gövsa Gökmen, 2008).

2. DOLAŞIM SİSTEMİ

Hücre ve dokuların canlılığını koruyabilmesi için gerekli besin maddeleri ve oksijeni almaları, metabolizma artıklarını da uzaklaştırmaları zorunludur. Bu işlemi gören dolaşım sistemi, içinde kan ve lenf sıvısının

dolaştığı damarlar ile merkezi pompa organı olan kalpten oluşur. Kalbin atım gücüyle damarlarda ilerleyen kan, arter, kılcal damar ve venler içinde ilerleyerek tekrar kalbe ulaşır (Gövsa Gökmen, 2008). Dokulara giden kan miktarı damarlarda meydana gelen vazokonstriksiyon ve vasodilatasyona bağlı olarak değişmektedir. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, damar duvarlarında bulunan düz kasların otonom sinir sistemi tarafından uyarılmasıyla gerçekleşmektedir.

2.1. Kan Damarlarının Duvarı

Kan damarlarının duvarı, arter, kılcal damar ve vende farklı kalınlıkta olmakla birlikte üç tabakalı bir yapıya sahiptir. **Tunica intima**, iç tabakadır. Tek katlı yassı epitelden oluşur. **Tunica media**, orta tabakadır. Düz kas hücrelerinden oluşur. Retiküler liflerden zengin olan bu katmanın ana elemanı tip III kollajendir. Büyük arterlerde en kalın tabaka tunica media'dır. **Tunica adventitia**, dış tabakadır. Bu katmanın ana elemanı tip I kollajendir. Venlerde arterlere ve kılcallara göre daha kalındır (Ozan, 2014).

Kalbin ritmik olarak kasılmasıyla birlikte kan damarları içerisinde bir basınç oluşur. Bu basınç kanın ilerlemesini sağlar. Kan iletiminde sadece kalbin kasılması etkili değildir. Kan damarlarının genişlemesi ve daralması da kanın ilerlemesi için önemli role sahiptir. Otonom sinir sistemi etkisi altında olan bu sistem otomatik olarak görevini sürdürmektedir. Otonom sinir sisteminin simpatik bölümü deri damarlarında vazokonstriksiyon yaparken kasları besleyen arterlerde vazodilatasyona sebep olur. Otonom sinir sisteminin parasimpatik bölümü ise sadece erektil yapıların damarlarında vazodilatasyona sebep olur. Böylece erektil organlar kanla dolarak ereksiyonu gerçekleştir.

Arterler, miyelinsiz sinir lifleri ile uyarılırlar. Aksonların terminalinden bırakılan nörotransmitterler, damar duvarındaki kontraktil özelliğe sahip miyosit denilen hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar (Ozan, 2014). Bunun üzerine endotel hücreleri tarafından birtakım mediyatörler salgılanır. Bunlardan NO ve prostasiklin vazodilatasyonu sağlarken, endotelin-1, trombosit (platalet) aktivasyon faktörü ve anjyiotensin II vazokonstrüksiyona neden olur (Günel ve ark., 2020).

3. SOLUNUM SİSTEMİ

Solunumun temel prensibi dokulara oksijen sağlarken, karbondioksiti uzaklaştırmaktır. İnspirasyonun (soluk alma) primer kası diaphragma'dır. Diaphragma inspirasyonda kasılarak negatif basıncı artırır ve dolayısıyla akciğerler hava ile dolar. Ekspirasyon (nefes verme) ise normalde pasif

olarak gerçekleşir (Vagas ve Akgül, 2012). Solunum sistemi sırasıyla nasus (burun), sinus paranasales (paranazal sinüsler), pharynx (yutak) (bu bölüm hem sindirim sistemi hem de solunum sistemi içerisinde yer alır), larynx (gırtlak), trachea (soluk borusu), bronchus ve pulmones (akciğerler) yer almaktadır. Burun-larynx (dahil) arası **üst solunum yolları** olarak bilinirken, geriye kalanlar **alt solunum yolları** olarak isimlendirilmektedir.

Solunum yollarını oluşturan organların en önemli özelliği sürekli açık kalmasıdır. Bu nedenle, bu organların yapısında ağırlıklı olarak kıkırdak dokusu yer almaktadır. Kıkırdak dokusu sert ve aynı zamanda esnek bir doku olduğu için solunum yolunun sürekli açık kalmasını sağlar. Buna karşın, solunum sisteminde de hem dışarıdan gelen havanın ayarlanmasını sağlayan hem de solunum yollarına kaçan yabancı cisimlerin aşağı doğru ilerlemesini engelleyen sfinkter görevi olan kaslar ve yapılar mevcuttur.

3.1. Pars transversa musculi nasalis (Musculus compressor naris)

Musculus nasalis'in burun deliklerini daraltan parçasıdır. Egzersiz ve ruhsal durumlarda işlev yapar (Ozan, 2014; Turgut, 2014). Üst kanin dişlerin kökleri hizasından başlayarak yukarı, içe ve burun sırtına doğru uzanır. Karşı tarafın pars transversa musculi nasalis'ine ait kas liflerine karışarak sonlanır (Turgut, 2014).

3.2. Rima glottidis (Mizmar aralığı)

Larynx boşluğunun en dar yeri olan rima glottidis, her iki lig. vocale'ler ile cartilago arytenoidea'ların processus vocalis'lerinin arasındaki aralıktır. Rima glottidis'in plica vocalis'ler arasında kalan ön 3/5'lik bölümüne **pars intermembranacea**, cartilago arytenoidea'lar arasında kalan arka 2/5'lik bölümüne **pars intercartilaginea** adı verilir. Rima glottidis'in şekil ve genişliği plica vocalis'lerin ve cartilago aritenoidea'ların durumuna bağlı olup solunum ve konuşma sırasında çok değişkendir (Ozan, 2014).

3.3. Trachea

Trachea ve bronchus principalis'lerin iskeletini at nalı (C harfi) şeklinde hyalin kıkırdaklar oluşturur. Bu kıkırdaklar alt alta dizilmiş ve arka uçları arkaya dönük olarak şekilde organize olmuşlardır. Trachea'nın kapanmasını engelleyen hyalin kıkırdak, fibroelastik doku içine gömülmüştür. Trachea'nın oesophagus'a komşu olan arka duvarında kıkırdak yoktur. Burada, lifleri çoğunlukla transvers seyirli düz kas tabakası (m. trachealis) bulunur. Trachea'nın düz kastan oluşan arka duvarına **paries membranaceus tracheae** adı verilir (Odar, 1979; Erkoçak, 1982).

Lümen çapı öksürük, solunum veya ventilasyondan kaynaklanan lü-

men içi basınçtaki değişikliklerle dinamik olarak değişir. Trachea'nın arka duvarında yer alan düz kas lifleri, lümen genişliğini düzenlemektedir. Örneğin, öksürük refleksinde sfinkter görevi görmek için kasılırlar. Kasılma ile lümen çapı daraltılırken, dışarı verilen havanın hızı artar. Böylece öksürük refleksi gerçekleşir ve mukozanın temizlenmesi sağlanmış olur. Yaşlanma veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında ön-arka çapın artmasıyla trakeanın lateral çapı azalabilir (Odar, 1979; Minnich ve Mathisen, 2007).

Paries membranaceus'ta yer alan düz kasların her zaman bir tonusu vardır. Bu tonus sayesinde trachea kıkırdaklarının iki ucunu birbirlerine çekerek yaklaştırır. Ölülerde kas tonusu kaybolduğundan dolayı, kıkırdak uçları birbirlerinden uzaklaşır ve trachea genişler. Canlılarda fazla hava alınması gerektiği zamanlarda da kasların tonusu azalır ve trachea lümeni genişler (Odar, 1979).

3.4. Bronkopulmoner Ağaçta Yer Alan Sfinkterler

Bronchiolus'lar, çapları 5 mm veya daha az olan hava yollarıdır. Duvarlarında kıkırdak ve bez yoktur. Bronchiolus lobularis → bronchiolus terminalis'lere, bronchiolus terminalis → bronchiolus respiratorius'lara, bronchiolus respiratorius ise ductus alveolaris'lere ayrılır. Ductus alveolaris ise saccus alveolaris'i oluşturur (Ozan, 2014) .

Akciğerlerin fonksiyonel ünitesi olan **alveoli pulmonis**'lerden iki veya daha fazlası ortak bir açıklıkla saccus alveolaris'e açılır. Her bir akciğerde 300 milyonun üzerinde alveolus vardır. Bronchiolus respiratorius, ductus alveolaris, saccus alveolaris ve alveoli pulmonis'e birlikte **acinus** adı verilir. Acinus'lar gaz değişiminin olduğu yapılardır (Ozan, 2014).

Preganglionik parasimpatik lifler nucleus dorsalis nervi vagi'den çıkarak n. vagus içerisinde ilerlerler. Daha sonra göğüs boşluğunda yer alan plexus pulmonalis'teki ganglion'larda sinaps yaparlar. Plexus pulmonis'teki ganglion'lardan çıkan ikinci nöronlar yani postganglionik parasimpatik lifler bronş ve arterler çevresinde sinir ağları oluştururlar. Parasimpatik sisteme ait lifler bronşları daraltırken (bronkokonstriksiyon), damarları genişletir. Böylece bronş salgısını arttırırlar. Postganglionik simpatik lifler ise T2-5 medulla spinalis segmentlerinden çıkarlar ve yine plexus pulmonalis aracılığı ile akciğerlere girerler. Bronş ve kan damarları çevresinde sinir ağları oluştururlar. Simpatik sinirler bronşları genişletirken (bronkodilatasyon), bronş damarlarını daraltırlar (Gövsa Gökmen, 2008).

4. ÜRİNER SİSTEM

Üriner sistem, ozmoregülasyon, kan basıncı ve hacim regülasyonu, kırmızı kan hücresi üretimi, kalsiyum absorpsiyonu, toksin metabolizma-

sı ve atılım dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerden sorumludur (Treuting ve Kowalewska, 2012). Üriner sistemi oluşturan organlar; idrarın yapıldığı böbrekler (renes), idrarı ileten ureter, depolayan mesane (vesica urinaria) ve idrarı dışarı atan urethra'dır.

Nefron böbreğin fonksiyonel birimidir ve glomerulus ve renal tübülden oluşur. Böbreğin ürünleri arasında idrar, enzim hormonu renin ve vitamin D'nin aktif formu olan eritropoietin ve kalsitriol bulunur. Retroperitoneal olan böbrekler, üst orta karın bölgesinde bulunurlar. Sağ böbrek karaciğer'le olan komşuluğu yüzünden sol böbreğe oranla daha aşağıda lokalize olur (Treuting ve Kowalewska, 2012).

Üriner sistem organlarından ureter, mesane ve urethra duvarında yer alan düz kasların ortak görevi, bir sfinkter gibi fonksiyon görerek idrarı vücut dışına atmaktır.

4.1. Musculus detrusor vesicae

Detrusor'ün kelime anlamı dışarı atıcı ve dışarı sürücü demektir. Bu yüzden mesane'nin yapısındaki düz kasa m. detrusor vesicae adı verilmiştir. Görevi kasılarak mesane içerisindeki idrarın dışarı atılmasını sağlamaktır. Mesane, böbreklerden süzülen idrarı biriktirerek uygun yer ve zaman sağlandığında dışarı boşaltır.

Plexus hypogastricus inferior'dan gelen dallar, plexus vesicalis adı verilen sinir ağını oluşturur. Plexsus vesicalis'e, parasimpatik lifler nn. splanchnici pelvici (nn. erigentes) aracılığı ile S2-S4'den, simpatikler lifler T11-L2 segmentlerinden gelir (Turgut, 2014). Parasimpatik sisteme ait lifler m. detrusor vesicae'ya kontraksiyon yaptırırken, m. sphincter urethrae internus'u inhibe eder (gevşetir). Böylece parasimpatik sistem idrarın dışarı atılmasını sağlar. Simpatik sisteme ait lifler ise m. detrusor vesicae'yı inhibe ederek, m. sphincter urethrae internus'u kontraksiyon yaptırır. Böylece simpatik sistem idrarın urethra'ya geçmesini önleyerek mesane'de birikmesini sağlar.

4.2. Musculus sphincter urethrae internus ve Musculus sphincter urethrae externus

Musculus sphincter urethrae internus, düz kastan oluşan bu kas mesane boynunu ve preprostatik urethra'yı sarar (Ozan, 2014). Otonom sinir sistemi kontrolü altındadır, yani isteğimizden bağımsız olarak otomatik olarak çalışır.

Musculus sphincter urethrae externus, çizgili kastan oluşur ve isteğimiz dahilinde çalışır. Ramus ischiopubicus'tan başlayarak, centrum

tendineum perinei'de sonlanır. Pars membranaceae urethrae'yı saran bu kas n. pudendus'un dalı olan n. perinealis tarafından uyarılır (Ozan, 2014; Turgut, 2014).

4.2.1. Miksiyon

Mesanenin yetişkinlerdeki kapasitesi ortalama 120-320 ml kadardır. Genellikle idrar birikimi 280 ml civarında olduğunda miksiyon hissi başlar. Bu his 500 ml'ye kadar tolere edilebilir. Ancak mesane duvarında meydana gelen gerilme ağrıya neden olur. Ağrı duyusu medulla spinalis'in T11-L2 ile S2-S4 segmentlerine taşınır. Ağrı duyusu hem simpatik hem de parasimpatik liflerle taşınırken, mesane'nin gerilme duyusu sadece parasimpatik liflerle taşınır (Ozan, 2014).

İdrar yapma esnasında, perinede bulunan kaslar ve m. sphincter urethrae externus gevşer. Bu sırada eş zamanlı olarak m. detrusor vesicae kasılır ve idrar urethra yolu ile dışarı atılır. İdrar yaptıktan sonra kadında urethra yer çekimi etkisi ile boşalırken, erkekte urethra'da kalan idrar m. bulbospongiosus'un tekrar tekrar kasılması ile dışarı atılır (Barrett ve ark., 2011).

5. GENİTAL SİSTEM VE MEME BEZİ

Erkek genital organları dış ve iç genital organlar olmak üzere iki grupta incelenir. Dış genital organlar; penis ve scrotum'dur. İç genital organlar; testis, epididymis, ductus deferens, prostata, vesicula seminalis ve gl. bulbourethralis'dir.

Kadın genital organları da dış ve iç genital organlar olmak üzere iki kısımda incelenir. Dış genital organlar; mons pubis, labium majus pudendi, labium minus pudendi, clitoris, bulbus vestibuli ve gl. vestibularis major'dur. Kadın dış genital organlarının tamamına **vulva** adı verilir. İç genital organlar; ovarium, tuba uterina, uterus ve vagina'dır.

Bazı genital organ kısımlarında bulunan kaslar fonksiyon olarak sfinkter görevi görürler. Bu kaslar ejakulasyondan ve idrarın dışarı atılmasından sorumludurlar. Ayrıca memede yer alan süt kanallarının duvarında bulunan myoepitelyal hücrelerinin de sfinkterik görevi vardır. Bu hücreler de kasılarak sütün dışarı atılmasını sağlarlar.

5.1. Musculus bulbospongiosus

Musculus bulbospongiosus, perine kasları içerisinde yüzeyel tabakada yer alır (Peikert ve ark., 2015). Centrum tendineum'dan başlar. Kadında ve erkekde sonlanma yerleri farklıdır. Her iki cinsiyette de arka lifler fascia diaphragmatis urogenitalis inferior'da sonlanır. Erkekte orta lifler

bulbus penis ve corpus spongiosum penis'in dorsalinde, ön lifler corpus cavernosum penis'in yan bölümlerinde sonlanır. Kadında ise ön lifler corpus cavernosum clitoridis'te sonlanır (Turgut, 2014). Erkekte bulbus penis ve corpus spongiosum penis'i, kadında glandula vestibularis major'ları (Bartholin bezleri) ve bulbus vestibuli'leri örter.

Erkekte; miksiyon sırasında gevşek olan bu kas miksiyonun son safhasında kasılıp urethra'ya bası yapar. Böylece urethra içinde kalmış olan idrarın dışarı atılmasını sağlar. Ayrıca ejakulasyondan da sorumlu olan kastır. Özellikle orta bölüm lifleri erektil dokuya, ön bölüm lifleri ise v. dorsalis profunda penis'e bası yaparak, ereksiyonuna yardım eder (Ozan, 2014; Turgut, 2014).

Kadında ise; ostium vaginae'yı daraltır. Kadınlardaki vaginismus rahatsızlığının temel nedeni m. bulbospongiosus'un kasılı kalmasıdır. Musculus bulbospongiosus, ayrıca, v. dorsalis profunda clitoridis'e bası yaparak clitoris'in ereksiyonunu devam ettirir (Ozan, 2014; Turgut, 2014).

5.2. Ductus deferens duvarındaki kaslar

Ductus deferens, ductus epididimis'in devamı olan, yaklaşık 45 cm uzunluğunda musküler bir tüptür. Duvarındaki yer alan düz kaslar sfinkterik görevi ile ejakulatın ilerlemesini sağlar.

5.2.1. Ejaculation

Ejakulasyon iki aşamada gerçekleşen spinal bir reflekstir. Ejakulatın urethra'ya ilerlemesine **emisyon**, urethra'dan dışarı atılmasına da **ejakulasyon** adı verilir. Ejakulasyondan simpatik sinir sistemi sorumludur. L1-2 medulla spinalis segmentlerinden çıkan preganglionik simpatik liflerin bir kısmı simpatik ganglion'larda bir kısmı da plexus hypogastricus inferior'da yer alan ganglion'larda sinaps yapar. Bu ganglion'lardan çıkan ikinci nöron uzantıları, bir başka ifadeyle postganglionik simpatik lifler ductus deferens, vesicula seminalis ve prostat'a giderler. Simpatik sisteme ait liflerin ductus deferens'teki düz kas liflerini uyarmasıyla birlikte ejakulat ileri atılır. Vesicula seminalis ve prostat'ın uyarılmasıyla bu bezlere ait salgı da urethra'ya akıtılır. Musculus bulbospongiosus'un kasılması ile de ejakulat urethra'dan dışarı atılır. Böylece ejakulasyon gerçekleşmiş olur (Barrett ve ark., 2011).

5.3. Süt Kanalları

Kadın memeleri, göğüs kafesinin ön kısmında sternum ile midaksiller çizgi arasında yer alan ve ön-yan göğüs duvarının yüzeysel kaslarını örten özel ekzokrin bezlerdir. Her bir meme **corpus mammae** olarak bi-

linen fibroglandüler dokudan oluşur (McGhee ve Steele, 2020). Corpus mammae, fibröz bölmelerle 15-20 adet **lobuli glandulae mammariae**'ya ayrılır. Her bir lobülde tubulo-alveoler tip bezler ile süt üreten ve salgılayan hücreler yer alır. Her bir lobulus glandulae mammariae, bir tane **ductus lactiferi** adı verilen ana kanala sahiptir. Bu kanallar, **areola** adı verilen renkli kısmın altında **sinus lactiferi** denilen genişlemelere sahiptirler. Emzirme döneminde sütün depolandığı bu sinüsler, distalde daralır ve **papilla mammaria**'ya açılır. Meme ucunda 15-20 delik vardır (Ozan, 2014). Süt kanallarının duvarında bulunan myoepitelyal hücrelerinin sfinkterik görevi sayesinde sütün dışarı atılması gerçekleşmektedir.

5.3.1. Sütün Salgılanması ve Ejakülasyonu

Gebelik sırasında, dolaşımdaki yüksek östrojen, progesteron ve prolaktin düzeylerine yanıt olarak memeler büyür. Beşinci ayda süt salgılanmaya başlar ancak kandaki yüksek östrojen ve progesteron fazla süt salınımı baskılar. Doğumdan sonra 1 saat içerisinde salgılanan süt miktarı aniden artar. Buna karşılık sütün "gelmesi" 1-3 günü bulabilir. Bu ani artışın sebebi plasentanın dışarı atılmasıyla birlikte östrojen ve progesteron düzeylerindeki ani azalmadır (Barrett ve ark., 2011).

Oksitosin, süt kanallarını döşeyen düz kas benzeri hücreler olan miyoepiteliyal hücrelerin kasılmasına neden olur. Bu kasılma, sütün ductus lactiferi'den sinus lactiferi'ye, buradan da meme başına geçmesini sağlar (Barrett ve ark., 2011).

Sütün fışkırması nöroendokrin bir refleksle başlatılır. Meme başı çevresinde bol miktarda dokunma reseptörleri yer alır. Bebeğin meme başını emmesiyle birlikte reseptörler uyarılır. Reseptörlerden kalkan uyarılar, nuc. supraopticus ve nuc. paraventricularis'e iletilir. Oksitosin içeren nöronların uyarılmasıyla da, arka hipofiz'den oksitosin salınımı gerçekleşir. Oksitosin'in salgılanmasıyla süt, süt kanallarına geçer ve miyoepitalyal hücrelerin kasılmasıyla meme başından fışkırır. Emme işlemi prolaktin salgılanmasını da uyarır. Böylece bir yandan oksitosin sayesinde süt dışarı atılırken, bir yandan da prolaktin sayesinde süt salgısının devamlılığı sağlanmış olur (Barrett ve ark., 2011).

6. DUYU ORGANLARINDA BULUNAN SFİNKTERLER

Canlılar çevreden gelen uyarıları merkezi sinir sistemine duyu organlarıyla iletirler. Duyular özel ve genel duyular olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Genel duyular; basınç, ağrı, temas ve ısı, vibrasyon ve iki nokta ayrımı (iki nokta diskriminasyonu)'dır. Özel duyular; görme, işitme, denge, koku ve tat duyularıdır. Görmenin organı göz, işitme ve denge-

nin organı kulak, kokunun organı burun, tadın organı dil ve dokunmanın (temasın) organı deridir. Bu organlardan gözün çevresinde, burunda ve dilin içinde bulunduğu ağızın çevresinde sfinkter görevi gören kaslar bulunmaktadır. Burun solunum sistemi içerisinde, ağız sindirim sistemi içerisinde anlatılmıştır**.**

6.1. Musculus orbicularis oculi

Göz kapaklarının sfinkteri olan bu kas 2 kısımdan oluşur. **Pars palpebralis** göz kapaklarının yapısına katılan bölümüdür. Ligamentum palpebrale mediale'den başlayarak laterale doğru uzanır ve raphe palpebralis lateralis'te sonlanır. **Pars orbitalis** ise, pars palpebralis'in daha periferinde yerleşimlidir ve orbita tabanını çepeçevre saran kas liflerinden oluşur. Ligamentum palpebrale mediale'den başlayarak orbita tabanının çevresinde bir halka oluşturur ve başladığı yerde sonlanır. Bazı kaynaklar, m. orbicularis oculi'nin **pars lacrimalis** isimli üçüncü bir kısma sahip olduğundan bahsedilmektedir. Bu bölüm, lig. palpebrale mediale ve saccus lacrimalis'in arkasında yer alır. Crista lacrimalis posterior'dan başlayarak saccus lacrimalis'i arkasından ve dışından sararak lig. palpebrale mediale'de sonlanır (Gövsa Gökmen, 2008).

N. facialis tarafından innerve olan bu kasın ana işlevi göz kapaklarını kapatmaktır. Pars palpebralis göz kapaklarının normal kapanmasını sağlarken, pars orbitalis göz kapaklarının sıkıca kapatılmasını sağlar. Aynı zamanda "pars lacrimalis" kısmı gözyaşının saccus lacrimalis aracılığıyla ductus nasolacrimalis'e pompalanmasında görev alır.

6.2. Musculus sphincter pupillae

İris'in merkezinde bulunan küçük deliğe **pupilla** (göz bebeği) adı verilir. İris içerisinde ve pupilla'nın çevresinde yerleşmiş iki farklı düz kas grubu bulunur. Bu iki kastan merkeze yakın olanı ve lifleri sirküler yerleşmiş olanına **m. sphincter pupillae**, periferde olanı ve lifleri radyal yerleşmiş olanına **m. dilatator pupillae** adı verilmektedir. Göz bebeğinin boyutunu kontrol eden bu kaslar otonom sinir sistemi etkisi altındadırlar. Musculus sphincter pupillae'yı parasimpatik sinir sistemi kontrol ederken, m. dilatator pupillae'yı simpatik sinir sistemi kontrol etmektedir (Özmen ve ark., 2019).

6.2.1. Direkt veya İndirekt Pupilla Işık Refleksi

Normal bir göze ışık tutulduğunda pupilla'nın daralması beklenir. Işık uyarısının verildiği gözde meydana gelen pupilla daralmasına **direkt ışık refleksi**, karşı gözde meydana gelen pupilla daralmasına ise **indirekt ışık refleksi** denir. Göze tutulan ışık uyarısı fotoreseptör hücreleri tarafın-

dan alınır. Bu hücrelerin uzantıları, bipolar nöronlar, multipolar ganglion hücreleri, n. opticus (multipolar ganglion hücrelerinin aksonları oluştur) ve her iki taraf tractus opticus içinde seyreder. Işık refleksi ile ilgili olan lifler, corpus geniculatum laterale'ye ulaşmadan önce ayrılarak mesencephalon'da yer alan nucleus pretectalis'lere giderler. Bu çekirdeklerdeki nöronların aksonlarının bir kısmı kendi tarafındaki Edinger-Westphal çekirdeğine, bir bölümü de commissura posterior'dan geçerek karşı taraf Edinger-Westphal çekirdeğine ulaşır. Edinger-Westphal çekirdeğinden çıkan presinaptik parasimpatik lifler, n. oculomotorius'a katılarak ganglion ciliare'ye gelir ve burada sinaps yaparlar. Ganglion'dan çıkan postsinaptik parasimpatik nöronlar ise nn. ciliares breves'lerle m. sphincter pupillae'yı uyarır. Böylece pupilla'da miyozis'e (daralmaya) sebep olur. Nucleus pretectalis'ten çıkan liflerin her iki taraf Edinger-Westphal çekirdeğine gitmesi sayesinde bir göze ışık tutulması ile her iki gözün pupillası daralmaktadır (Snell, 2004).

KAYNAKÇA

Barrett, K. E., Barman, S. M,, Scott Boitano, S., & Brooks, H. L. (2011). *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi* (Çev. Ed. H. Gökbel), 23. Baskıdan çeviri, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 391-478.

Baykal, Y., Özet, G., & Özdemir, Ç. (1999). Enterik sinir sistemi ve hastalıklardaki rolü. Türkiye Klinikleri. *J Med Sci*, 19, 40-7.

Castell, D. O., & Harris, L. D. (1970). Hormonal control of gastroesophageal-sphincter strength. *New England Journal of Medicine*, 282(16), 886-889.

Çalışkan, S., Çelebioğlu, E. C., Akkaşoğlu, S., Beşer, C. G., & Sargon, M. F. (2019). Anatomical and radiological evaluation of modiolus anguli oris in facial anatomy. *Journal of Surgery and Medicine*, 3(9), 694-697.

Dönderici, Ö. (1992). Safra Yolları ve Safra Kesesinin Fonksiyonel Bozuklukları. *Gastroenteroloji*, 3(4), 800-807.

Erkoçak, A. (1982). *Özel Histoloji*, 4. Baskı, Ankara: A. Ü. Tıp Fakültesi Basımevi, 266.

Folaranmi, S., Rakoczy, G., Bruce, J., Humphrey, G., Bowen, J., Morabito, A., Kapur, P., Morecroft, J., Craigie, R., & Cserni, T. (2011). Ileocaecal valve: how important is it?. *Pediatric surgery international*, 27(6), 613-615.

Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(5), 286-294.

Gövsa Gökmen, F. (2008). *Sistematik Anatomi*, İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 139-140, 241, 431-455, 505.

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2007). *Tıbbi Fizyoloji* (Çev. H. Çavuşoğlu ve B. Çağlayan Yeğen), 11. Baskıdan çeviri, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 773-780.

Gündoğmuş, İ., İspir, M., Algül, A., & Ebrinç, S. (2017). Duloksetine bağlı defekasyonla birlikte olan ejakülasyon: Olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 18(4), 404-406.

Günel, T., Göksever Çelik, H., Diz Küçükkaya, R., Alkaç, İ.M., & Aydınlı, K. (2020). İnsan hastalıklarında endotel fonksiyon ve disfonksiyonunun moleküler mekanizmaları. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 12(3), 201-216.

Gürkan, F., Güneş, A., Gözü, A., Kocamaz, H., & Yel, S. (2007). Süt çocuğunda tekrarlayan akciğer enfeksiyonunun nadir bir nedeni: Akalazya. *Genel Tıp Dergisi*, 17(1), 47-49.

Keef, K. D., & Cobine, C. A. (2019). Control of motility in the internal anal sphincter. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 25(2), 189-204.

Keskin, M., & Bor, S. (2013). Gastroözofageal Reflü Hastaligi/Gastroesophageal Reflux Disease. *Turk Toraks Dergisi*, 14(3), 11-7.

McGhee, D. E., & Steele, J. R. (2020). Breast Biomechanics: What Do We Really Know?. *Physiology*, 35(2), 144-156.

Minnich, D. J., & Mathisen, D. J. (2007). Anatomy of the trachea, carina, and bronchi. *Thoracic surgery clinics*, 17(4), 571-585.

Odar, İ. V. (1979). *Anatomi Ders Kitabı İkinci Cilt*, 11. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 190, 191.

Ozan, H. (2014). *Ozan Anatomi*, Üçüncü Baskı, Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri, 123-125, 215-275, 351-420, 433-435, 669.

Önderoğlu, S. (1999). Topographical relations of the facial artery in the region of the modiolus anguli oris. *Okajimas folia anatomica Japonica*, 76(2-3), 141-147.

Özmen, Ö., Aksoy, M., Atalay, C., Aydin, M. D., Dostbil, A., Ince, I., & Şener, E. (2019). Are unresponsive dilated pupils an indicator for brain death? an evaluation of Edinger Westphal nucleus in rabbits with brain death. *Annals of Medical Research*, 26(10), 2376-2381.

Peikert, K., Platzek, I., Bessède, T., & May, C. A. (2015). The male bulbospongiosus muscle and its relation to the external anal sphincter. *The Journal of urology*, 193(4), 1433-1440.

Pınar, L. (2014). *Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri*, İkinci Baskı, Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi, 47.

Shahrestani, J., & Das, J. M. (2020). *Neuroanatomy, Auerbach Plexus.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-2020 Jul 31.

Snell, R. S. (2004). *Klinik Anatomi* (Çev. M. Yıldırım), Altıncı Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 203-204, 362, 803.

Soni, G. (2019). Is the Anatomy of External Anal Sphincter Fully Understood?. *Lancet*, 224(5804), 1150-1156.

Standring, S. (2005). *Gray's Anatomy*, 39th Edition, London: Elsevier Churchill Livingstone, 508-509.

Tack, J. (1995). Motilin and the ENS in the control of interdigestive and postprandial gastric motility. *Acta Gastroenterol Abstracts*.

Treuting, P. M., Dintzis, S. M., Liggitt, D., & Frevert, C. W. (2011). *Comparative anatomy and histology: a mouse and human atlas (expert consult).* Academic Press, 229-251.

Turgut, H. B. (2014). *Anatomi Uygulama Kitabı*, İkinci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 58-62, 160-161.

Vagas, E., & Akgül, A. G. (2012). Solunum sistemi fizyolojisi ve çocuklardaki farklar. *Toraks Cerrahi Bülteni*, 3(2):77-83.

Waxman, S. G. (2002). *Korrelatif Nöroanatomi* (Çev. M. Yıldırım), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 258-259.

Yıldırım, M. (2013). *Resimli Sistematik Anatomi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 239-241.

Bölüm 20

NERVUS MEDIANUS VE NERVUS ULNARIS'İN ELDEKİ ANASTOMOZLARI

Kenan ÖZTÜRK[1]

1 Araştırma Görevlisi Doktor, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, kenanozt@hotmail.com, **ORCID ID:** 0000-0002-5552-8684

1. GİRİŞ

Nervus medianus, fasciculus lateralis'den (C5,6,7) gelen radix lateralis nervi mediani ve fasciculus medialis'ten (C8, T1) gelen radix medialis nervi mediani köklerinin birleşmesiyle a. axillaris'in önünde veya lateralinde oluşur. Nervus medianus, a. brachialis'in lateral tarafında kolda aşağıya doğru uzanır ve kolun orta kısımlarına ulaştığı zaman a. brachialis'i mediale doğru çaprazlar. Nervus medianus axilla'da ve kolda dal vermez ancak dirsek eklemine dal verir. Arteria brachialis'in medialinde fossa cubitalis'e girer. Önce m. pronator teres'in iki başı arasından daha sonra da m. flexor digitorum superficialis ile profundus arasından geçerek aşağıya doğru iner. Retinaculum flexorum'a yaklaştıkça carpal tünele girmek için m. palmaris longus'un tendonunun derininde ilerler (Unver Dogan, Uysal, & Seker, 2009).

Nervus ulnaris plex. brachialis'in fasciculus medialis'inden ayrılır ve a. axillaris'in medialinde fossa axillaris'e doğru ilerler. Arteria brachialis'in medialinde kolun ortalarına kadar devam eder ve burada septum intermusculare brachii mediale'yi deler ve epicondylus medialis ile olecranon arasında görülür. Ön kola m. flexor carpi ulnaris'in iki başı arasından girer ve ön kolun ön yüzünde medial kenar boyunca aşağı doğru iner. El bileğinin 5 cm yukarısında medial 1,5 parmağın duyusal innervasyonundan sorumlu r. dorsalis dalını verir. Nervus ulnaris m. flexor carpi ulnaris'in tendonunun derininden önkoldan ayrılır ve ulnar kanal aracılığıyla el bileğine doğru devam eder (Standring, 2008). Nervus ulnaris bilekte eminentia hypothenaris'in proksimal kısmında uzanan palmar karpal ligamentler ve retinaculum flexorum tarafından oluşturulan Guyon kanalı içinde yer alır. Bu kanal n. ulnaris, a. ulnaris ve buna eşlik eden v. ulnaris'i içerir.

Hem n. ulnaris hem de n. medianus fibroosseöz tünellerinin keskin sınırlarından dolayı içinden geçtikleri tünellerde (Karpal tünel sendromu ve Guyon kanal sendromu) sıkışabilir (Bianchi, Martinoli, & Abdelwahab, 1999).

Elin palmar yüzünde n. medianus ve n. ulnaris arasında 2 adet anastomoz olduğu bildirilmiştir. Bu anastomozlardan n. ulnaris'in r. profundus'u ile n. medianus'un r. recurrens' i (rr. musculares) arasında meydana gelene Riche-Cannieu Anastomozu (RCA, motor anastomoz, derin palmar anastomoz), n. medianus ve n. ulnaris'den ayrılan nn. digitales palmares communes'ler arasında meydana gelene ise Berretini Anasto-

mozu (BA, duyu anastomozu, yüzeyel palmar anastomoz) adı verilmiştir (Unver Dogan et al., 2009).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sisteminin Embriyolojik Gelişimi

2.1.1. Nöral Plak ve Nöral Tüp

Sinir sistemi, embriyonik ektodermin kalınlaşmış alanı olan nöral plakdan gelişir. Nöral plağın ektoderminden de Merkezi Sinir Sistemi (MSS) gelişir.

Yaklaşık 18. günde, nöral plak merkez ekseni boyunca invajine olur ve nöral oluğu oluşturur. Nöral kıvrımlar embriyonun kraniyal ucunda daha kabarık görünümdedir, bu da beyin gelişiminin ilk belirtisidir. Üçüncü haftanın sonunda nöral kıvrımlar biribirine yaklaşıp birleşir ve nöral tüpe dönüşür. Nörulasyon 4. haftada tamamlanır (Moore & Persaud, 2009).

2.1.2. Nöral Krestin Oluşumu

Nöral tüp yüzey ektoderminden ayrıldıkça nöral krest hücreleri nöral tüp ile üzerinde uzanan yüzey ektodermi arasında nöral krest adı verilen yassılaşmış düzensiz bir kitle oluşturur. Daha sonra nöral krest ikiye ayrılarak nöral tüpün dorsolateraline doğru yer değiştirir; burada spinal ve kraniyal sinirlerin duyusal gangliyonlarına köken verir. Nöral krest hücreleri spinal gangliyonlar (arka kök gangliyonları) ve otonomik sinir sisteminin gangliyonlarını oluşturur. Gangliyon hücrelerini oluşturmanın yanı sıra nöral krest hücreleri periferik sinirlerin nörolemma kılıfını oluşturur (Moore & Persaud, 2009).

Nöral tüp, MSS'ni oluşturan beyin ve medulla spinalis'e farklanır. Nöral plağın ve nöral tüpün kraniyal 2/3'si gelecekteki beyni; kaudal 1/3'i ise gelecekteki medulla spinalis'i oluşturur. Nöral kanal; beynin ventriküler sistemine ve medulla spinalis'in santral kanalına dönüşür.

Nöral krest, periferik sinir sistemi ve otonom sinir sistemine dâhil kraniyal, spinal ve otonomik gangliyonları oluşturan hücrelerin çoğunu oluşturur.

2.1.3. Spinal Sinirler

Spinal kordun ön boynuz sinir hücrelerinden köken alan motor sinir hücreleri, gelişimin 4. haftasında ortaya çıkarlar. Demetler halinde bir araya geldiklerinde ventral sinir kökleri adını alırlar. Dorsal sinir kökleri de, dorsal kök gangliyonlarındaki (spinal gangliyonlar) hücrelerinden çıkan lif demetleridir. Distal çıkıntılar ventral sinir kökleriyle birleşerek spinal siniri oluşturur. Hemen ardından da, spinal sinir dorsal ve ventral primer ramuslara bölünür. Dorsal primer ramuslar dorsal aksiyal kasları, vertebral eklemleri ve sırtın derisini innerve eder. Ventral primer ramuslar ise, ekstremiteleri ve vücut ön duvarını innerve eder ve servikal, brakiyal ve lumbosakral sinir pleksuslarını oluştururlar (Sadler, 2005).

2.1.4. Plexus Brachialis'in Gelişimi

İnsan embriyosunun üst ekstremite sinirlerinin erken dönemde gelişimi Carnegie Evrelemesi'ne göre 13-21. evreler arasında şekillenir. Bu evrelendirme yönteminde embriyonun milimetre uzunluğu ve sahip olduğu somit sayısı esas alınır. 13. evre; üst ekstremite sinirleri C5-T1 seviyelerinde medulla spinalisden çıkar.

15. evre; n. spinalisler üst ekstremiteye girmeye ve birleşerek plexus brachialis'i oluşturmaya başlar.

16. evre; C4, C5, C6, C7, C8 ve T1 plexusu şekillendirir. Plexus caudale doğru meyilli değildir. Nervus medianus, n. radialis ve n. ulnaris bu dönemde dirseğe ulaşır.

17. evre; n. medianus, n. radialis ve n. ulnaris bu dönemde el taslağına kadar uzanır.

18. evre; plex. brachialis caudale doğru yönelir.

19. evre; plex. brachialis daha açık şekilde caudale doğru eğilir.

21. evre; plex. brachialis görünür biçimde caudale ve 1. kosta üzerine doğru yönelir. Üst ekstremite sinirlerinin yetişkindekine benzer uyum ve düzenlenmesi tamamlanır (O'rahilly & Gardner, 1975; Shinohara, Naoro, Hashimoto, Hatta, & Tanaka, 1990).

2.2. Nervus Medianus ve Elde Verdiği Dallar

Nervus medianus, plex. brachialis'in fasciculus lateralis (C5, C6, C7) ve fasciculus medialis'den (C8, T1) gelen iki kök tarafından oluşturulur. Bu kökler a. axillaris'i sararlar ve bu arterin önünde ya da lateralinde birleşirler. A. brachialis'in lateralinde kola girer. M. coracobrachialis'in insertio'su yakınında a. brachialis'in önünden (nadiren arkasından) geçer. Fossa cubitalis'te a. brachialis'in medialinde aşağıya doğru iner. Burada aponeurosis bicipitalis'in arkasında ve m. brachialis'in önünde seyrederek dirsek ekleminden ayrılır. Nervus medianus kolda dal vermez. Musculus pronator teres'in iki başı arasından geçerek önkola gelir ve burada n. interosseus anterior dalını verir. Bu dal m. flexor carpi ulnaris ve m. flexor digitorum profundus'un ulnar yarısı hariç tüm fleksör kasları innerve eder. N. medianus el bileğinde retinaculum flexorum'un altından geçerek elin palmar yüzüne ulaşır. Burada tenar kaslara, m. lumbricalis I ve II'ye motor dal ve ilk üç buçuk parmağa duyu dalları verir (Standring, 2008).

2.2.1. Rami (Rr) musculares (ramus recurrens)

Muskuler dal kısa ve kalındır. Aynı zamanda n. medianus'un lateral tarafından çıkar. Bu dal n. medianus'un ilk palmar dalı ya da digital dallar seviyesinde ortaya çıkan terminal bir dalı olabilir. Tenar kasları örten palmar aponörozun alt kısmında ve retinaculum flexorum'un distalinde laterale doğru hafif şekilde kıvrılarak m. flexor pollicis brevis'in yüzeyelinde uzanır. Genellikle yüzeyelinde seyrettiği kasları ve bağları innerve eder. M. abductor pollicis brevis'e motor dal vererek bu kasın medial kenarından derine girer ve m. opponens pollicis'i innerve eder. Bu sinirin terminal kısmı bazen m. interosseus dorsalis I'e bir dal verir ve onun kısmen veya tamamen innervasyonunu sağlar. R. musculares'in karpal tünelde ortaya çıkması ve retinaculum flexorum'u delmesi klinik açıdan önemlidir (Standring, 2008).

2.2.2. Ramus palmaris nervi mediani

Bu sinir retinaculum flexorum'un yaklaşık 3 cm proksimalinden başlar. Fascia profunda'yı delmeden önce m. flexor carpi radialis'in kılıfında küçük bir tünel içerisinde seyreder. Daha sonra lateral ve medial olmak üzere 2 dala ayrılır. Lateral dallar tenar bölge derisini innerve eder ve n. cutaneus antebrachii lateralis ile birleşir. Medial dallar ise palmar bölgenin merkezinin derisini innerve eder ve r. palmaris nervi ulnaris ile birleşir (Standring, 2008).

2.2.3. Nervi digitales palmares communes ve propria

Nervus medianus 4 ya da 5 digital dala ayrılır. Sıklıkla 1. parmağa ve 2. parmağının radial tarafına digital dallar veren bir ramus lateralis ve birde 2, 3 ve 4. parmakların birbirilerine komşu olan yüzlerine digital dallar veren ramus medialis olmak üzere 2 dala ayrılır. Bu sinirlerin sonlanması farklılık gösterebilir.

Digital dallar genel olarak şu şekilde düzenlenmiştir. Nervus medianus'un 3 adet n. digitalis palmaris communis dalı vardır. Birinci n. digitalis palmaris communis, arcus palmaris superficialis'in derininde ve uzun flexor tendonların önünde distale doğru ilerler. Üç tane n. digitalis palmaris propria dalı verir. Bunlardan ilk iki tanesi bazen ortak bir kökten çıkarlar ve başparmağın her iki tarafına uzanırlar. Üçüncüsü ise işaret parmağının radial tarafına uzanır ve aynı zamanda m. lumbricalis I'i innerve eder. İkinci n. digitalis palmaris communis uzun flexor tendonlar arasında distale doğru iner ve iki adet n. digitalis palmaris propria dalını 2. ve 3. parmakların birbirine komşu olan yüzlerine verir. Üçüncü n. digitalis palmaris communis ise 3. ve 4. parmakların birbirlerine bakan yüzlerine iki adet n. digitalis palmaris propria dalını verir. İkinci n. digitalis palmaris communis aynı zamanda m. lumbricalis II'yi innerve eder. Ayrıca üçüncü n. digitalis palmaris communis, n. ulnaris'in n. digitalis palmaris communis'inden bir dal alabilir ve m. lumbricalis III'ü innerve edebilir (Standring, 2008).

2.3. Nervus Ulnaris ve Elde Verdiği Dallar

Nervus ulnaris, plexus brachialis'in fasciculus medialis'inin aşağıya doğru devamıdır. N. medianus gibi kolda dal vermez. Kolun ortalarında septum intermusculare'yi delerek kolun arka kompatmanına geçer. Daha sonra humerus'un epicondylus medialis'inin arkasında önkola girer ve m. flexor carpi ulnaris'in derininde el bileğine doğru aşağı iner. Burada m. flexor carpi ulnaris'i ve m. flexor digitorum profundus'un ulnar yarısını innerve eder. El bileğinin proksimalinde r. dorsalis nervi ulnaris dalını verir. Bu dal küçük parmağın ve yüzük parmağının ulnar tarafının dorsal yüzünü örten deriyi innerve eder. Guyon kanalında retinaculum flexorum'un yüzeyelinde elin palmar yüzüne gelir ve burada r. superficialis ve r. profundus adında iki dal verir. Bu dallardan r. profundus m. adductor pollicis'i, hipotenar kasları ve elin intrinsik kaslarını (m. lumbricalis I ve II hariç) innerve eder. R. superficialis ise küçük parmak ve yüzük parmağının ulnar yarısının palmar yüzünü örten deriyi innerve eder (Standring, 2008).

2.3.1. Ramus dorsalis nervi ulnaris

Ramus dorsalis n. ulnaris el bileğinin yaklaşık 5 cm proksimalinde ortaya çıkar. M. flexor carpi ulnaris'in derininden ulnar tarafa doğru geçerek fascia profunda'yı deler ve yüzeyelleşir. Dorsal tarafta el bileği ile elin ulnar tarafında ilerleyerek iki, bazen de üç dala ayrılır. Nn. digitales dorsales denilen bu dallardan birincisi 5. parmağın dorsal yüzünün ulnar tarafında, ikincisi 4. ve 5. parmağın birbirlerine bakan yüzlerinde, eğer üçüncü dal da bulunursa 3. ve 4. parmakların birbirine bakan yüzlerinde dağılır (Standring, 2008).

2.3.2. Ramus palmaris nervi ulnaris

Ramus superficialis ve r. profundus olmak üzere iki dala ayrılır.

2.3.2.1. Ramus superficialis

Ramus superficialis, m. palmaris brevis'i ve hipotenar bölgeyi örten deriyi innerve eder. Beşinci parmağın ulnar tarafına giden n. digitalis palmaris proprius ile 4. ve 5. parmak köklerine giden n. digitalis palmaris communis dallarına ayrılır. Bu sonuncu sinir parmak kökünde n. digitalis palmaris proprius denilen iki dalına ayrılarak 4. ve 5. parmağın komşu yüzlerinde uzanırlar. N. digitalis palmaris communis'den ayrılan bir dal "r. communicans (cum nervo ulnari)" n. medianus'a katılır. Bu dallar da parmağın ucunda ve tırnak yatağında iki dala ayrılarak sonlanır (Standring, 2008).

2.3.2.2. Ramus profundus

Ramus profundus, m. abductor digiti minimi ve m. flexor digiti minimi brevis'in arasından geçerek a. ulnaris'in r. palmaris profundus dalına eşlik eder. M. opponens digiti minimi'yi delerek geçen bu sinir mm. interossei ile derin flexor tendonlar arasında bulunur. Ramus profundus, başlangıç kısmından ayrılan bir dalla hipotenar kasları innerve eder. Daha sonra m. lumbricalis III ve IV, tüm mm. interossei'lere üzerinden geçtikçe somatomotor dallar verir. M. adductor pollicis ve m. flexor pollicis'in derin başına verdiği somatomotor liflerle son bulur. El bileği eklemine de sensitif lifler gönderir (Standring, 2008).

2.4. Nervus Medianus ve Nervus Ulnaris'in Elin Palmar Yüzündeki Anastomozları

Elin palmar yüzünün duysal innervasyonu n. medianus ve n. ulnaris tarafından sağlanır. 4. parmağın orta hattı bu iki sinirin duysal innervasyon alanlarını birbirinden ayırır. Palmar bölgede bu iki sinir arasında 2 tip anastomoz olduğu bilinmektedir. Bu anastomozlardan birincisi palmar bölgenin derininde ve motor dallar arasında gerçekleşir ve Riche- Cannieu anastomozu olarak bilinir (Ahadi, Raissi, Yavari, & Majidi, 2016). İkincisi ise palmar bölgenin yüzeyelinde ve duyu dalları arasındadır ve Berretini anastomozu olarak adlandırılır (Ferrari & Gilbert 1991; Zolin et al. 2014).

2.4.1. Nervus Medianus ve Nervus Ulnaris Arasındaki Derin Palmar Anastomozlar

2.4.1.1. Riche-Cannieu Anastomozu

Eldeki tenar kabartıyı oluşturan kasları innerve eden n. medianus'un ramus recurrens'i ile n. ulnaris'in ramus profundus'u arasındaki anastomoz Riche-Cannieu anastomozu (RCA) olarak bilinmektedir. N. medianus ve n. ulnaris'in ön koldaki anastomozları nadir olarak görülürken RCA'nın oranı % 16 ile % 91 arasında bildirilmiştir (Marios Loukas, Bellary, Tubbs, Shoja, & Cohen-Gadol, 2011; Okuno & Kasai, 1994). RCA'nın nedeni bilinmemekle birlikte genellikle embriyogenez'in başlarında anormal gelişme olduğuna inanılmaktadır (Roy et al., 2016). Gelişen kasların innervasyonu gelişimin 3. haftasında başlar. Motor sinirler 5. haftaya kadar plexus brachialis'e katılırlar (Roy et al., 2016). Boland ve ark.'na göre RCA'nın otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal temelli bir anastomoz olduğu tespit edilmiştir (Boland, Krishnan, & Kiernan, 2007). Kimura ve ark.'na göre RCA'nın görülmesi ırklara göre farklılık gösterebilir. Amerikalı siyah ırkta bu anastomozun diğer ırklara göre istatistiksel olarak daha az görüldüğü belirlenmiştir. Kafkas ve İspanyol populasyonları arasında RCA görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir (Kimura, Ayyar, & Lippmann, 1983).

RCA'nın 3 tipi vardır.

1. Eldeki tüm kaslar n. ulnaris tarafından innerve edilmektedir.

2. Motor innervasyonun n. ulnaris tarafından daha baskın olduğu durumlar.

3. N. ulnaris'in innerve ettiği kasları n. medianus innerve etmektedir (Sreejith, Sudhil, Krishnaprasad, & Sreedevi Menon, 2014) .

RCA'nın frekansı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. RCA'nın frekansını Loukas ve ark. % 16, Mannerfelt % 19, Budak ve Gönenç % 73, Biafora ve Gonzalez % 74, Harness ve Sekeles % 77, Ahadi ve ark. % 83, Kimura ve ark. % 83 ve Okuno ve Kasai % 91 oranında tespit etmişlerdir (Tablo 1) (Ahadi et al., 2016; Biafora & Gonzalez, 2007; Budak & Gönenç, 1999; Harness & Sekeles, 1971; Kimura et al., 1983; Marios Loukas et al., 2011; Mannerfelt, 1966; Okuno & Kasai, 1994). Roy ve ark. RCA'nın frekansı ile ilgili önceki cümlede anlatılan 6 çalışmanın ortalamasını % 55 olarak hesaplamışlardır. RCA yapılan kadavra çalışmalarında % 52,1, elektrofizyolojik çalışmalarda ise % 78,5 oranında görülmüştür (Roy et al., 2016).

Tablo 1. *Riche-Cannieu anastomozu ile ilgili yapılan bazı çalışmaların frekansı*

Çalışmalar	Frekans (%)
Loukas ve ark, 2011	16
Mannerfelt, 1966	19
Budak ve Gönenç, 1999	73
Biafora ve Gonzalez, 2007	74
Harness ve Sekeles, 1971	77
Ahadi ve ark, 2016	83
Kimura ve ark, 1983	83
Okuno ve Kasai, 1994	91

RCA'nın yanlış yorumlanması bazı tanı problemlerine neden olabilir. Örneğin, n. ulnaris yaralanmalarında n. medianus'un innerve ettiği m. abductor pollicis brevis ve m. opponens pollicis gibi kaslarda denervasyon varlığı, C8-T1 ya da plex. brachialis yaralanma olasılığından şüphelenilmesine neden olabilir. RCA'nın eşlik ettiği tam n. medianus yaralanması, sanki kısmi bir yaralanma gibi yanlış yorumlanabilir.

2.4.2.Nervus Medianus ve Nervus Ulnaris Arasındaki Yüzeyel Palmar Anastomozlar

2.4.2.1. Berretini Anastomozu

N. medianus ve n. ulnaris arasındaki yüzeyel palmar anastomozların varlığı 18. yüzyıldan beri bilinmektedir (Stancić, Mićović, & Poto-

cnjak, 1999). “Terminologia Anatomica” da “ramus communicans cum nervo ulnari” olarak adlandırılan ve elin palmar yüzünde n. medianus ve n. ulnaris’in n. digitalis palmaris communis’leri arasında görülen anastomozdur (Unver Dogan et al., 2009).

Berretini anastomozunu (BA)’yı ilk olarak Meals ve Shaner tanımlayarak sınıflandırmışlardır (Meals & Shaner, 1983). Meals ve Shaner’in sınıflandırması diğer araştırmacıların kendi çalışmalarında buldukları dallanma yapısındaki yeni varyasyonlar nedeniyle modifiye edilmiştir (Dogan, Uysal, Karabulut, Seker, & Ziylan, 2010; Don Griot, Zuidam, Van Kooten, Prosé, & Hage, 2000; Kawashima, Sato, & Sasaki, 2004; M Loukas et al., 2007; Tagil et al., 2007). Tağıl ve ark. ve Loukas ve ark. yüzeyel palmar anastomozları 15 alt tipten oluşan 4 tipte sınıflandırarak incelemişlerdir.

Meals ve Shaner’in sınıflandırmasında BA 3 tipe ayrılmıştır (Meals & Shaner, 1983). Bazı araştırmacılar bu sınıflandırmayı modifiye ederek 4 tipte incelemişlerdir (Bas & Kleinert, 1999; Tagil et al., 2007). Yine bazı araştırmacılar da n. medianus ve n. ulnaris’ten gelen birer dalın birleşerek yeni bir n. digitalis palmaris propria 7’yi oluşturduğu 5. bir tip daha bildirmişlerdir (Sulaiman et al. 2016).

Tip 1: Bağlantı dalı proksimalde n. digitalis palmaris communis (n. ulnaris) IV’den ayrılarak distalde n. digitalis palmaris communis (n. medianus) III’e katılmaktadır.

Tip 2: Bağlantı dalı proksimalde n. digitalis palmaris communis (n. medianus) III’den ayrılarak distalde n. digitalis palmaris communis (n. ulnaris) IV’e katılmaktadır.

Tip 3: Bağlantı dalı n. digitalis palmaris communis (n. medianus) III ve IV arasında horizontal olarak uzanmaktadır.

Tip 4: Her iki yönde birden fazla bağlantı ile anastomoz

Tip 5: N. medianus ve n. ulnaris’ten gelen birer dalın birleşerek yeni bir n. digitalis palmaris propria 7’yi oluşturmaktadır.

Berretini Anastomozunun (BA) sıklığının yapılan çalışmalarda % 4-94 gibi geniş bir aralıkta değiştiği bildirilmiştir (Don Griot et al., 2000; Ferrari & Gilbert, 1991; M Loukas et al., 2007; Tagil et al., 2007). BA’nın insidansı birçok araştırmacı tarafından % 80’in üzerinde bulun-

muştur (Don Griot et al., 2000; M Loukas et al., 2007; Stancić et al., 1999). Bu durum bir varyasyondan daha çok normal anatomik yapısının bu şekilde olduğunu düşündürmektedir (Unver Dogan et al., 2009).

BA'nın frekansı ile ilgili erişkin kadavralarda yapılan çalışmalarda BA'nın frekansını Hoogbergen ve Kauer % 4, Zolin ve ark. % 43, Tağıl ve ark. % 60, Kawashima ve ark. % 65,5, Bas ve Kleinert % 67, Meals ve Shaner % 78, Stancic ve ark. % 81, Loukas ve ark. % 85, Ferrari ve Gilbert % 90, Don Griot ve ark. % 94 oranında, Unver Doğan ve ark. ise fetuslarda yaptıkları çalışmada % 29,5 oranında tespit etmişlerdir (Tablo 2) (Bas & Kleinert, 1999; Dogan et al., 2010; Don Griot et al., 2000; Ferrari & Gilbert, 1991; Hoogbergen & Kauer, 1992; Kawashima et al., 2004; M Loukas et al., 2007; Meals & Shaner, 1983; Stancić et al., 1999; Tagil et al., 2007; Zolin et al., 2014). Ayrıca Roy ve ark. daha önce yapılmış olan 11 çalışmanın ortalama frekansını % 61 olarak tespit etmişlerdir. Yine Roy ve ark.'nın ortalama frekansını hesapladığı bu 11 çalışmanın 10'unda Berretini anastomozunun tiplendirmesi (Tip 1, Tip 2, Tip 3) yapılmıştır. Bu tiplendirmelerin ortalama frekansları ise Tip 1 % 86,2, Tip 2 % 9,4, Tip 3 % 4,4 olarak bildirilmiştir (Roy et al., 2016)

Tablo 2. *Yapılan bazı çalışmalarda Berretini Anastomozu'nun frekansı*

Çalışmalar	Frekans (%)
Hoogbergen ve Kauer, 1992	4
Zolin ve ark, 2014	43
Tağıl ve ark, 2007	60
Kawashima ve ark, 2004	65,5
Bas ve Kleinert, 1999	67
Meals ve Shaner, 1983	78
Stancic ve ark, 1999	81
Loukas ve ark, 2007	85
Ferrari ve Gilbert, 1991	90
Don Griot ve ark, 2000	94
Unver Doğan ve ark, 2010	29,5

Unver Doğan ve ark.'nın frekansının diğer çalışmalardan daha düşük olduğu ve bunun 2 nedeninin olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenlerden birincisi ırk farklılığı diğeri ise fetusların yaşlarının küçük

olmasından dolayı anastomozların görülememesi veya henüz ortaya çıkmamış olmasıdır. Ayrıca fetusların sinir sisteminin gelişimi ile birlikte bu anastomozların frekansının artabileceği ve sağ-sol eller ile erkek ve dişiler arasında anastomozların sıklığında anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir (Dogan et al., 2010). Unver Doğan ve ark.'nın çalışmasına en yakın sonuç Tağıl ve ark.'nın erişkin kadavralarda yaptığı çalışmada bildirilmiştir. Bu nedenle sonuçlarda ırkın anlamlı bir rolü olabileceği de bildirilmiştir (Dogan et al., 2010; Tagil et al., 2007).

Biafora ve Gonzalez, BA'ların % 91,9'unda n. ulnaris'ten n. medianus'a (Tip 1), % 8,1 oranında n. medianus'tan n. ulnaris'e (Tip 2) anastomoz gözlemlemişlerdir. Don Griot ve ark. % 88 oranında n. ulnaris'ten n. medianus'a (Tip 1), % 4 oranında n. medianus'tan n. ulnaris'e (Tip 2) ve % 8 oranında n. medianus ile n. ulnaris arasında horizontal seyreden (Tip 3) anastomoz, Stancic ve ark. % 80 oranında n. ulnaris'ten n. medianus'a (Tip 1), % 20 oranında n. medianus ile n. ulnaris arasında horizontal seyreden (Tip 3) bir anastomoz tespit etmişlerdir (Tablo 3).

Loukas ve ark. % 84,1 oranında n. ulnaris'ten n. medianus'a (Tip 1), % 7,1 oranında n. medianus'tan n. ulnaris'e (Tip 2), % 3,5 oranında n. medianus ile n. ulnaris arasında horizontal seyreden (Tip 3), % 5,3 oranında bu iki sinir arasında her iki yönde birden fazla dal ile anastomoz (Tip 4) bildirmişlerdir. Tağıl ve ark. ise % 66,7 oranında n. ulnaris'ten n. medianus'a (Tip 1), % 5,5 oranında n. medianus'tan n. ulnaris'e (Tip 2), % 11,1 oranında n. medianus ile n. ulnaris arasında horizontal seyreden (Tip 3) ve % 16,7 oranında n. medianus ve n. ulnaris arasında her iki yönde birden fazla bağlantı dalı ile anastomoz (Tip 4) tespit etmişlerdir. Bas ve Kleinert BA'ların % 55'ini Tip 1, % 20'sini Tip 2 ve % 25'ini de Tip 4 olarak bildirmişlerdir. Kawashima ve ark. BA'ların % 72,5'ini Tip 1, % 22'sini Tip 2 ve % 4,6'sını Tip 4 olarak tespit etmişlerdir (Tablo 3).

Meals ve Shaner BA'ların % 95'inde n. ulnaris'ten n. medianus'a (Tip 1), % 2,5'inde ise n. medianus'tan n. ulnaris'e (Tip 2) ve % 2,5'inde de n. medianus ve n. ulnaris'ten gelen birer dalın birleşerek yeni bir n. digitalis palmaris propria 7'yi oluşturduğunu (Tip 5) bildirmişlerdir. Doğan ve ark. BA'ları % 71,2 Tip 1, % 16,9 Tip 2, % 5,1 Tip 4 ve % 3,4 Tip 5 olarak tespit ederken Sulaiman ve ark. % 83 Tip 1, % 5 Tip 2, % 5 Tip 3, % 4 Tip 4, % 3 Tip 5 olarak tespit etmişlerdir (Tablo 3).

Tablo 3. *Daha önce yapılan çalışmalarda beş tipe ayrılarak sınıflandırılan Berretini Anastomozunun frekansları*

Çalışmalar	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Tip 5
Meals and Shaner (1983)	95%	2.5	–	–	2.5%
Bas and Kleinert (1999)	55%	20%	–	25%	–
Stancic et al. (1999)	% 80	–	% 20	–	–
Don Griot et al. (2000)	88%	4%	8%	–	–
Kawashima et al. (2004)	72.5%	22%	–	4.6%	–
Biafora and Gonzalez (2007)	91.9%	8.1%	–	–	–
Loukas et al. (2007)	84.1%	7.1%	3.5%	5.3%	-
Tagil et al. (2007)	66.7%	5.5%	11.1%	16.7%	–
Dogan et al. (2010)	71.2%	16.9%	–	5.1%	3.4%
Sulaiman et al. (2016)	83%	5%	5%	4%	3%

Loukas ve ark. BA'nın morfometrik veya topografik parametrelerinde örneklerin yaş, ırk veya cinsiyete göre fark göstermediğini bildirmişlerdir.

Berretini anastomozu Ferrari ve Gilbert tarafından "tehlikeli bölge" olarak tanımlanmış olan; hipotenar kabartının yarısına kadar uzanan ve distalde avuç içinin proksimal transvers kıvrımı ile radial taraftan tenar ve hipotenar kabartılar arasındaki longitudinal kıvrım tarafından sınırlandırılan tehlikeli üçgen alanda meydana gelir. Yaralanmaların klinik olarak gözlemlenebildiği yer olması bakımından önemlidir (Ferrari & Gilbert, 1991).

Kawashima ve ark. diğer yazarlardan farklı bir şekilde BA'yı alfabetik olarak 5 farklı tipte sınıflandırmıştır (Kawashima et al., 2004).

Tip A: n. medianus'tan n. digitalis palmaris communis IV'e uzanan bağlantı dalı

Tip B: n. medianus ve n. ulnaris arasında üst üste gelen (çakışan) bağlantı dalı

Tip C: n. medianus ve n. ulnaris arasında bir bağlantı dalı yok

Tip D: n. ulnaris'ten, n. medianus'un n. digitalis palmaris propria

7'sine (P7) bağlantı dalı

Tip E: n. ulnaris'ten, n. medianus'un n. digitalis palmaris communis III'üne bağlantı dalı

Kawashima ve ark.'nın tiplendirmesine ek olarak Unver Doğan ve ark. n. medianus ve n. ulnaris'ten gelen birer dalın birleşerek yeni bir n. digitalis palmaris propria 7'yi oluşturduğu 6. bir tip daha bildirmişlerdir.

Tip F: n. medianus ve n. ulnaris'ten gelen birer dalın birleşerek yeni bir n. digitalis palmaris propria 7'yi oluşturması (Dogan et al., 2010).

Kawashima ve ark. ile Doğan ve ark.'nın yapmış oldukları yukarıdaki alfabetik sınıflandırmaya göre yapılan bazı çalışmalar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. *Alfabetik sınıflandırmaya göre yapılan bazı çalışmaların karşılaştırılması*

Çalışmalar	Ellerin Sayısı	Tip A	Tip B	Tip C	Tip D	Tip E	Tip F
Don Griot et al., 2000	53	3.5	–	5.6	–	83	–
Kawashima et al., 2004	169	14.2	3.0	35.5	0.6	46.7	–
Tagil et al., 2007	30	3.3	10	40	–	40	–
Doğan et al. 2010	200	5.0	1.5	70.5	1.0	21.0	1.0

3. SONUÇLAR

Nervus medianus ve n. ulnaris arasındaki anastomozlar genellikle önkolda ve ellerde ortaya çıkar. Bazı anastomozlar bazı popülasyonlarda diğerlerinden daha fazla görülebilir, ancak bunların her birinin klinik önemi göz ardı edilemez. Bu anastomozlar genellikle klinik olarak sessiz olduğundan, bunların varlığı nöropatilerin tanısı için elektrofizyolojik bulguları yorumlamada zorluklara neden olabilir ve cerrahi işlemler sırasında iyatrojenik hasar riski taşırlar. Bu nedenle, daha ultrason ile daha iyi görselleştirme sağlanarak bu anastomozların anatomisinin detaylı olarak bilinmesi, doktorların bu anastomozları doğru bir şekilde tanımlamasına ve iyatrojenik yaralanma riskini azaltmasına yardımcı olabilir (Roy et al., 2016).

Berretini Anastomozu, anastomozun meydana geldiği yer nedeniyle iyatrojenik yaralanma ihtimalini vurgulamak için önemlidir ve bu klinik

olarak gözlemlenen bir durumdur. Bu büyük oranda karpal tünel sendromuna yönelik girişimde bulunan nöroşirürjiyenlerin yüzeysel olarak bulunan Berretini Anastomozu alanında çalıştığı gerçeğinden kaynaklanmaktadır (M Loukas et al., 2007). Ayrıca bu anastomoz karpal tünele endoskopik yaklaşım sırasında iyatrojenik yaralanma riskinden dolayı klinik öneme sahiptir. Bu yaralanma 3. ve 4. parmaklar arasında duyu kaybına neden olabilir (Zolin et al., 2014).

Avuç içindeki anastomozların seyrini ve bulunması muhtemel olan yerleri göstermek için topografik bilgi ve morfometrik indekslerin kullanımı cerrahlar için yararlıdır. Avuç içindeki bu anastomozun seyrinin bilinmesi, tipik dağılım göstermeyen palmar bölgenin duyu innervasyonunun daha iyi anlaşılmasını sağlar.

Riche-Cannieu Anastomozunun bilinmesi önemlidir. Çünkü böyle bir anastomozun varlığı n. medianus veya ulnaris'in hasarı veya sıkışması durumunda kafa karıştırıcı klinik, cerrahi ve elektromiyografik bulgulara neden olabilir. RCA'nın yanlış yorumlanması bazı tanı problemlerine neden olabilir. Örneğin, N. ulnaris yaralanmalarında n. medianus'un innerve ettiği m. abductor pollicis brevis ve m. opponens pollicis gibi kaslarda denervasyon varlığı, C8-T1 ya da plex. brachialis yaralanma olasılığından şüphelenilmesine neden olabilir. RCA'nın eşlik ettiği tam n. medianus yaralanması, sanki kısmi bir yaralanma gibi yanlış yorumlanabilir.

Bu anastomozların varlığının bilinmesi karpal tünel serbestleştirilmesi, Guyon kanalı araştırılması, fasiyektomi ve fleksör tendon serbestleştirilmesi gibi elin palmar yüzeyindeki operasyonlar sırasında bu anastomozların korunmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, avuç içindeki cerrahi müdahaleler sonrası post-operatif bulguların ve semptomların doğru teşhisinde yardımcı olabilir (Sulaiman et al., 2016).

Vermiş olduğumuz tüm bu bilgiler, palmar bölge ile ilgili ameliyatlar sırasında ortaya çıkabilecek olası riskler konusunda farkındalığın artmasına yardımcı olabilir.

KAYNAKÇA

Ahadi, T., Raissi, G. R., Yavari, M., & Majidi, L. (2016). Prevalence of ulnar-to-median nerve motor fiber anastomosis (Riché-Cannieu communicating branch) in hand : An electrophysiological study. *Med. J. Islam. Repub. Iran*, *30*(324), 1–5.

Bas, H., & Kleinert, J. M. (1999). Anatomic variations in sensory innervation of the hand and digits. *J. Hand Surg. Am.*, *24*(6), 1171–1184. doi:10.1053/jhsu.1999.1171

Biafora, S. J., & Gonzalez, M. H. (2007). Sensory communication of the median and ulnar nerves in the palm. *J. Surg. Orthop. Adv.*, *16*, 192–195.

Bianchi, S., Martinoli, C., & Abdelwahab, I. F. (1999). High-frequency ultrasound examination of the wrist and hand. *Skeletal Radiology*, *28*(3), 121–129. doi:10.1007/s002560050488

Boland, R. A., Krishnan, A. V, & Kiernan, M. C. (2007). Riche-Cannieu anastomosis as an inherited trait. *Clin Neurophysiol*, *118*(4), 770–775. doi:10.1016/j.clinph.2006.12.009

Budak, F., & Gönenç, Z. (1999). Innervation anomalies in upper and lower extremities (an electrophysiological study). *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, *39*(4), 231–234.

Dogan, N. U., Uysal, I. I., Karabulut, A. K., Seker, M., & Ziylan, T. (2010). Communications between the palmar digital branches of the median and ulnar nerves: A study in human fetuses and a review of the literature. *Clin. Anat.*, *23*(2), 234–241. doi:10.1002/ca.20906

Don Griot, J. P. W., Zuidam, J. M., Van Kooten, E. O., Prosé, L. P., & Hage, J. J. (2000). Anatomic study of the ramus communicans between the ulnar and median nerves. *Journal of Hand Surgery*, *25*(5), 948–954. doi:10.1053/jhsu.2000.16352

Ferrari, G. P., & Gilbert, A. (1991). The superficial anastomosis on the palm of the hand between the ulnar and median nerves. *Journal of Hand Surgery*, *16*(5), 511–514.

Harness, D., & Sekeles, E. (1971). The double anastomotic innervation of thenar muscles. *Journal of Anatomy*, *109*(3), 461–466.

Hoogbergen, M. M., & Kauer, J. M. (1992). An unusual ulnar nerve-median nerve communicating branch. *Journal of Anatomy*, *181*, 513–516.

Kawashima, T., Sato, K., & Sasaki, H. (2004). Stratification of the flexor retinaculum and the course and distribution of the ulnar, median, and palmar digital nerves: an anatomical study. *Clinical Anatomy*, *17*(8), 643–650. doi:10.1002/ca.20028

Kimura, I., Ayyar, D. R., & Lippmann, S. M. (1983). Electrophysiological verification of the ulnar to median nerve communications in the hand and forearm. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *141*(3), 269–274.

Loukas, M, Louis Jr., R. G., Stewart, L., Hallner, B., DeLuca, T., Morgan, W., … Mlejnek, J. (2007). The surgical anatomy of ulnar and median nerve communications in the palmar surface of the hand. *Journal of Neurosurgery*, *106*(5), 887–893. doi:10.3171/jns.2007.106.5.887

Loukas, Marios, Bellary, S. S., Tubbs, R. S., Shoja, M. M., & Cohen-Gadol, A. A. (2011). Deep palmar communications between the ulnar and median nerves. *Clinical Anatomy*, *24*(2), 197–201. doi:10.1002/ca.21093

Mannerfelt, L. (1966). Studies on the hand in ulnar nerve paralysis. A clinical-experimental investigation in normal and anomalous innervation. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, *37*(87), 11–176.

Meals, R. A., & Shaner, M. (1983). Variations in digital sensory patterns: a study of the ulnar nerve-median nerve palmar communicating branch. *The Journal of Hand Surgery*, *8*(4), 411–414. doi:10.1016/S0363-5023(83)80200-7

Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (2009). Sinir sistemi ve Germ tabakalarının oluşumu doku ve organların farklılaşmaya başlaması. In M. Yıldırım & H. Dalçık (Eds.), *The Developing Human Embriyology.* (2. Baskı, pp. 59, 413). İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri.

O'rahilly, R., & Gardner, E. (1975). The timing and sequence of events in the development of the limbs in the human embryo. *Anat Embryol*, *148*, 1–23.

Okuno, Y., & Kasai, T. (1994). [Anatomical studies on the thumb muscles of the human hand]. *Kaibogaku Zasshi. Journal of Anatomy*, *69*(6), 765–775.

Roy, J., Henry, B. M., PĘkala, P. A., Vikse, J., Saganiak, K., Walocha, J. A., & Tomaszewski, K. A. (2016). Median and ulnar nerve anastomoses in the upper limb: A meta-analysis. *Muscle and Nerve*, *54*(1), 36–47. doi:10.1002/mus.24993

Sadler, T. W. (2005). *Langman Medikal Embriyoloji*. (A. C. Başaklar, Ed.) (9. baskı). Ankara: Palme Yayıncılık.

Shinohara, H., Naoro, H., Hashimoto, R., Hatta, T., & Tanaka, D. (1990). Development of the innervation pattern in the upper limb of stuged human embryos. *Acta Anat Basel*, *138*(3), 265–269.

Sreejith, K., Sudhil, T., Krishnaprasad, I., & Sreedevi Menon, P. (2014). Richie Cannieu Anastomosis: A Case Report. *IJPMR*, *25*(2), 56–58.

Stancić, M., Mićović, V., & Potocnjak, M. (1999). The anatomy of the Berrettini branch: Implications for carpal tunnel release. *Journal of Neurosurgery*, *91*(6), 1027–1030. doi:10.3171/jns.1999.91.6.1027

Standring, S. (2008). Gray's Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice (40th. Ed, p. 564). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.

Sulaiman, S., Soames, R., & Lamb, C. (2016). An anatomical study of the superficial palmar communicating branch between the median and ulnar nerves. *The Journal of Hand Surgery*, *41E*(2), 191 –197. doi:10.1177/1753193415576460

Tagil, S. M., Bozkurt, M. C., Özçakar, L., Ersoy, M., Tekdemir, I., & Elhan, A. (2007). Superficial palmar communications between the ulnar and median nerves in Turkish cadavers. *Clinical Anatomy*, *20*(7), 795–798. doi:10.1002/ca.20517

Unver Dogan, N., Uysal, I. I., & Seker, M. (2009). The communications between the ulnar and median nerves in upper limb. *Neuroanatomy*, *8*(1), 15–19.

Zolin, S. D., Barros, M. D., Abdouni, Y. A., Nascimento, V. das G., da Costa, A. C., & Chakkour, I. (2014). Anatomical study of sensory anastomoses in the hand. *Acta Ortopedica Brasileira*, *22*(1), 34–37. doi:10.1590/S1413-78522014000100006

Bölüm 21

GEBELİKTE SAĞLIKLI KİLO ALIMINDA BEŞ AŞAMALI (5A) MOTİVASYONEL DANIŞMANLIK MODELİ*

Zeynep DAŞIKAN[1]

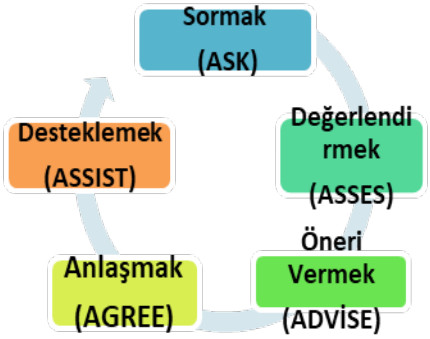
1 Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD., Bornova/İzmir.
e-mail: zeynep.dasika@ege.edu.tr ; zeynep.dasikan@ege.edu.tr
orcid: 0000-0002-0933-9647

GİRİŞ

Gebelik sağlık davranışlarını geliştirmek için kadınların çaba göstereceği en uygun zamandır. Gebelik yaygın olarak sağlık davranışı değişiklikleri yapmaya daha yatkın olabileceği öğretilebilir bir an olarak kabul edilmektedir. Birçok kadın gebelik süresince bebeklerinin sağlığı hakkında kaygı duyarlar ve sağlık profesyonelleri ile daha fazla iletişime geçerler ve kadınlar bebeklerinin sağlığı için değişiklik yapmaya daha fazla motive olabilirler (Phelan 2010; Ayyala et al., 2020). Fakat yapılan araştırmalarda; doğum öncesi bakım (DÖB) hizmeti veren sağlık profesyonellerinin gebe kadınlara gebelikte kilo alımı (GKA), beslenme ve fiziksel aktivite konusunda rutin olarak danışmanlık yapmadığını göstermektedir (McDonald et al. 2011; Stotland et al. 2010, Daşıkan 2015).

Gebelik döneminde tüm beden kitle indeks (BKİ) grubundaki kadınlar arasında artan aşırı gestasyonel kilo alımı (GKA) eğilimi, anne ve çocuk sağlığı üzerindeki riskleri nedeniyle DÖB hizmeti veren sağlık profesyonelleri tarafından gebe kadınlara sağlıklı kilo alım danışmanlığı yapılmalıdır (Washington Cole et al., 2017; Daşıkan 2015). Son zamanlarda aşırı GKA'yı önlemeye yönelik yaşam tarzı danışmanlık çalışmaları yapılmaktadır. Obezite prevelansı hızla artan toplumlarda kilo yönetimi stratejileri özellikle gebelik dönemine odaklanmaktadır (Phelan 2010; Campbell et.al. 2011). Gebelik döneminde davranış değişimi sağlama yalnızca kadın sağlığının iyileştirilmesi amacıyla değil, aynı zamanda bebek sağlığının geliştirilmesi amacıyla güçlü bir motivasyonel faktördür (Campbell et al., 2011).

Gebe kadınların çoğu GKA önerisi aldığını hatırlamadığını ve birçok DÖB veren sağlık profesyonelleri gebelere beslenme, fiziksel aktivite ve kilo yönetimi konusunda davranışsal danışmanlık vermediklerini bildirmiştir (Herring et al.2010; McDonald et al.2011). Yapılan araştırmalarda sağlık profesyonellerinin rehber önerileri doğrultusunda GKA öneri bilgilerinin ve GKA hakkında danışmanlıklarının yetersiz olduğunu göstermektedir (Daşıkan 2015; McDonald et al. 2011; Washington Cole et al., 2017). DÖB sağlayan sağlık profesyonelleri, zaman yetersizliği, davranışsal danışmanlık konusundaki yetersizlik, sağlık davranışlarının karmaşıklığı, beslenme, fiziksel aktivite ve GKA önerileri konusunda eğitim eksikliği ve kilo yönetimi ile ilgili güven eksikliği gibi nedenleri danışmanlık vermenin önündeki engeller olarak belirtmişlerdir (Herring et al.2010; Washington Cole and Roter 2016; Washington Cole et al. 2017; Weeks et al. 2018).



Şekil 1. 5A Rehberi Çerçevesi

Beş aşamalı (5A) danışmanlık modeli, ilk olarak sigarayı bırakmayı teşvik etmek için bir çerçeve olarak geliştirilmiştir (United States Preventive Services Task Force). Daha sonra bu modelin yaklaşımı birçok ülkede obezite yönetimine uyarlanmıştır (Weeks et al. 2018. da Silva et al., 2016, Washington Cole; Roter 2016; CON. 2016; Sturgiss, & van Weel, 2017, Valli et al.,2013). Bu rehber birinci basamak sağlık bakım hizmeti veren sağlık profesyonellerine yönelik kanıta dayalı geliştirilmiştir. Bu eğitim aracı eğitim modüllerinde, çalıştay ve sürekli mesleki gelişim programlarında yürütülmekte ve içinde aile hekimleri, kadın doğum uzmanları, ebe ve hemşireler yer almaktadır (http://www.obesitynetwork.ca/pregnancy). Gebe olmayan bireylerde kilo yönetimi, beslenme ve fiziksel aktivite ile ilgili görüşmelerde sağlık profesyonelleri bu rehberin basamaklarını ve davranışsal danışmanlık stratejilerini kullanmaktadır (Washington Cole et al., 2017).

2002'de Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Koruyucu Hizmetler Servisi davranış danışmanlığı için kanıta dayalı bir model olarak 5A'ları (Sor, Değerlendir, Öner, Kabul Et, Yardımcı Ol ve Düzenle) kabul etmiştir (United States Preventive Services Task Force). 5A Rehberi Çerçevesi Şekil 1' de verilmiştir.

Kanada Obezite Merkezi (Canadian Obesity Network-CON) 2013 yılında yetişkin 5A obezite yönetim rehberini gebeliğe uyarlamak için hemşire, ebe, birinci basamak aile hekimi, doğum uzmanı, araştırmacı ve politikacılardan oluşan çalışma grubunu bir araya getirmiş ve "Gebelikte Sağlıklı Kilo Alımı için 5A rehberi (5As of Healthy Pregnancy Weight Gain) yayınlamıştır. Bu modifiye 5A rehberi, DÖB sağlık bakım hizmeti veren sağlık profesyonellerinin gebe kadınlar ile GKA üzerine danışmanlık yapması ve kilo yönetimi için yardımcı olmasına yöneliktir. 5A çerçevesi, rutin DÖB sürecinde kolayca uygulanabilecek basit bir rehber ve sağlık çalışanlarına GKA'ya yönelik gebelik boyunca duyarlı ve etkili bir

şekilde yaklaşmaları için sistematik bir kılavuz olmaktadır (http://www.obesitynetwork.ca/pregnancy; Canadian Obesity Network. 2016; Weeks et al. 2018; Washington Cole et al.2017).

5A çerçevesi, davranış değişikliğini teşvik etme sanatını öğretmek ve uygulamak için evrensel bir yaklaşım haline gelmiştir. Basitliği ve kullanımın kolay olması, kısaltmanın hatırlatıcı olmasıda desteklenmektedir. Bu rehber sigara ve alkolden uzak durma, beslenme, fiziksel aktivite, kilo kontrolü, gibi birçok davranış değişiminde başarıyla kullanılmıştır (ACOG 2015, Campbell, 2011, Weeks et al. 2018. Rehber; motivasyonel görüşme teknikleri, davranış değiştirme teorisi ve birey odaklı ilkelere dayalıdır (de Silva et al., 2016, Washington Cole et al.2017). 5A çerçevesi, ilk olarak prochaska ve DiClemente tarafından geliştirilen trans teorik davranış değişikliği modeli ile desteklenmektedir (Prochaska DiClemente 1983).

GEBELİKTE KİLO ALIMI

Gebelikte ideal maternal kilo alımı, hem gebelik, doğum ve doğum sonrası dönem hemde anne ve çocuğun kısa ve uzun dönem sağlık sonuçları için önemlidir. Gebelikte kilo alımı (GKA) ve gebe kalmadan önceki BKİ, maternal ve fetal sağlığı etkileyen iki major faktördür (Daşıkan, Sert 2021; Stotland ve ark. 2012; Deputy, Sharma, & Kim, 2015). Fazla kilo ve obezite bütün toplumlarda dünya çapında artmaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlar arasında da obezite sıklığı gittikçe artmaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018), göre kadınların % 29'u fazla kilolu, % 30'u obezdir. Başka bir deyişle yaklaşık her üç kadından birisi obezdir (TNSA2018). Maternal obezitenin gelişiminde gebelik ve doğum sonrası dönem arasında majör bir ilişki olduğu saptanmıştır (Daşıkan ve Sert 2021; Huang ve ark. 2008). Ayrıca gebe popülasyonunda da çarpıcı değişiklikler vardır. Yardımcı üreme teknolojisine daha fazla erişim olması, çoğul gebelikler, ileri yaşlarda gebe kalmak isteyen kadınların artışı, gebeliğe kilolu veya obez olarak başlayan kadın sayısını artırmaktadır. Kilolu ve obez kadınların aşırı GKA oranları daha fazladır (Daşıkan, Sert 2021; Deputy et al., 2015).

Tıp Enstitüsü (Intitute of Medicine- IOM) ilk kez 1990 yılında, gebelik başlangıç BKİ'ye göre, gebelikte sağlıklı kilo alımı aralığı için kanıta dayalı GKA rehberini geliştirmiştir. Tüm dünyada salgın halinde olan obezite karşısında aşırı GKA'yı önlemek, anne ve bebekte gelişebilecek olumsuz sağlık sonuçlarını azaltmak için yayınlanan rehber 2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite sınıflandırması temel alınarak, gebelikte farklı BKİ düzeylerine göre GKA öneri kılavuzu yeniden düzenlenmiştir

(İOM 2009). Güncel klavuzdaki amaç; gebelik öncesi BKİ'ye göre baz alınarak GKA önerisi yapmak, aşırı GKA kilo alımını önlemek, anne ve bebekte gelişebilecek olumsuz sağlık sonuçlarını ve tüm dünyada salgın halde olan obezite karşısında kadın ve çocuklarda oluşabilecek obezite riskini azaltmaktır. Ayrıca rehber GKA'nın büyük bölümünün ikinci ve üçüncü trimesterde gerçekleşmesi gerektiğini önermektedir (Daşıkan ve ark., 2015; NRC, İOM 2009). IOM rehberine göre; GKA oranları Tablo 1'de verilmiştir (McDonald et al. 2011, İOM 2009).

Tablo 1. Tıp Enstitüsü 2009 Yılı Rehberine Göre Gestasyonel Kilo Alım Oranları

Gebelik başlangıç BKİ Kategorisi	**BKİ (kg/m²)**	**Toplam önerilen ağırlık**		**2. ve 3. Trimester kg/Hafta**
		Kg Aralığı	***Ibs (pound) aralığı**	
Düşük Kilolu	< 18.5	12.5 -18	28- 40	0.5
Normal Kilolu	18.5-24.9	11.5 -16	25- 35	0.4
Kilolu	25-29.9	7-11.5	15- 25	0.3
Obez	≥ 30	5- 9	11- 20	0.2
**BKİ: 0,5-2 kg, 1,1–4,4 lbs (pound) olarak hesaplanır.* *ilk üç ayda 1-2 kg ağırlık artışı normaldir.*				

GKA her gebeliğin normal ve beklenen bir yönüdür, ancak IOM önerilerinden daha fazla veya daha az kilo alımı hem anne hem de bebeği için zararlı olabilir (Weeks et al. 2018.). Gebelikte ideal kilo alımı, maternal ve fetal sağlığı olumlu yönde etkilerken, aşırı GKA maternal ve neonatal sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir. Aşırı GKA; düşük, gestasyonel, hipertansif durumlar (preeklemsi, eklemsi), preterm doğum, operatif vajinal doğumlar, sezaryen doğum, makrozomik bebek, emzirme sorunları, doğum sonrası kilo tutulumu ve nesiller arası obezite risklerini artırmaktadır (Whitaker, Wilcox, Ferrari ve Siega-Riz, 2013; Daşıkan ve Sert 2021). Aşırı GKA, doğum sonrası annede prolapsus, inkontinans, enfeksiyon ve hemoraji gelişme risklerini arttırmaktadır (Phelan, 2010).

Aşırı GKA, postpartum kilo retansiyonuna neden olan ana faktördür. Aşırı GKA olan kadınlarda, İOM rehber önerilerine uyan kadınlara göre gebelik sonrası daha fazla kilo retansiyonu görülmektedir (Martin et al.2014; Daşıkan ve Sert 2021;). Postpartum kilo retansiyonu, kadınlar arasında obezitenin artması ve obeziteyle ilişkili olan kardiovasküler hastalıklar, diyabet ve bazı kanser türlerinin artması ile ilişkilidir (Weeks et al. 2018, Daşıkan ve Sert 2021 Deputy et al. 2015, Skouteris et al.2010).

Aşırı GKA aynı zamanda çocukluk obezitesini tetikleyen bir prenatal risk faktörüdür (Streuling et al 2010). Obeziteye neden olan etkenlerin ortaya çıkışı, bireyin intrauterin yaşamına kadar uzanmaktadır. Gebeliği sırasında önerilenden daha fazla kilo alan ve gebelik öncesinde obez kategorisinde bulunan annelerin bebekleri de kilolu olma konusunda risk altındadır. Gebelik süresince alınan fazla kilolar uterin ortamı etkileyerek, çocuklarda obezite görülme riski üzerinde uzun süreli etkilere neden olmaktadır. Doğum kilosu fazla olan bebeklerde, çocukluk ve adolesan dönemde obezite, metabolik sendrom ve Tip II diyabet riski gelişme olasılığı yüksektir (Guelinckx ve ark. 2008; Deputy et al. 2015).

Barker (2004) "Yetişkin hastalıklarının fetal veya erken başlangıcı" hipotezinde, özellikle maternal beslenmenin ve çevresel faktörlerin, fetal beslenme metabolizması üzerinde hayat boyu sürecek etkileri olduğu ve birçok kronik yetişkin çağı hastalığının (kardiyovasküler hastalık, diyabet ve metabolik sendrom) altta yatan temeli oluşturduğunu ileri sürmüştür (Barker 2004). Aşırı GKA'nın önlenmesi potansiyel maternal ve neonatal sağlık risklerinin gelişimini ve uzun dönemde ise maternal ve çocukluk obezitesini önlemede de önemli bir yoldur (Skouteris et al. 2010).

GEBELİKTE KİLO ALIM DANIŞMANLIĞI

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği [American College of Obstetricions and Gynecologists (ACOG)] ve IOM rehberi sağlık profesyonellerine; her gebe için ilk DÖB izleminde BKİ'nin hesaplanmasını, rehbere uygun kilo artışının önerilmesini, beslenme ve fiziksel aktivite danışmanlığı yapılmasını önermektedir (IOM 2009; ACOG 2015). Gebelikte sağlıklı bir yaşam biçiminin (sağlıklı beslenme, yeterli uyku, stres yönetimi, düzenli fiziksel aktivite) hem anne hem de fetus için önemini destekleyen çok sayıda kanıt düzeyinde çalışmalar vardır (Ferrari, Siega-Riz 2013; Campbell ve ark. 2011).

Birçok kadın gebelikte tavsiye edilen kilo alımını başaramamakta, rehber öneri sınırların dışında kalmakta ve %50'sinden fazlası gebelikte kilo alımında, kılavuzlarda belirtilen sınırları aşmaktadır. Bu durum kadın ve bebek için ciddi sağlık sorunlarına sebep olmaktadır (Vanstone ve ark., 2017; Deputy et al. 2015; Daşıkan ve Sert 2021).

Sağlık profesyonelleri ile gebeler arasında GKA önerilerinde tutarsızlıklar vardır. Araştırmalar; gebe kadınların yaklaşık üçte birinin gebelik süresince GKA konusunda hiçbir danışmanlık almadığını ve kadınların yarısından fazlasının IOM ve ACOG kılavuzlarıyla tutarlı olmayan danışmanlık aldığını belirtmişlerdir (Daşıkan, 2015; Whitaker

ve ark., 2016, Ferrari et al. 2010; Washington Cole et al.2017, Ferrari, Siega-Riz 2013). DÖB'da çalışan sağlık profesyonellerinin gebe kadınlara beslenme, fiziksel aktivite ve kilo kontrolü üzerine davranışsal danışmanlık sunmamaktadır (Stotland et al., 2012; Stotland et al.,2010, Washington Cole et al.2017, Ferrari, Siega-Riz 2013). Her ne kadar sağlık profesyonellerinin çoğu, GKA konusunda hastalara danışmanlık verdiğini bildirse de, kadınların yaklaşık %30 ile %50'si, bir sağlık profesyonelinden gebelikte kilo alım önerisi aldıklarını belirtmektedirler. Fakat GKA önerisi alan kadınların çok azı İOM rehber aralığında uygun kilo alımını sağlamaktadır. (Daşıkan, 2015; Whitaker ve ark., 2016; Ferrari and Siega-Riz 2013 Stotland et al. 2010). McDonald et al. (2011) Kanada da yaptığı çalışmada gebe kadınların % 28.5'inin IOM rehberine göre GKA önerisi aldığı ve öneri alanların sadece %12' nin uygun GKA başardığı saptanmıştır. Daşıkan (2015) tarafından İzmir kırsal bölgesinde yapılan çalışmada; gebe kadınların %48.4'ü GKA önerisi almış, fakat öneri alan yaklaşık her beş kadından biri (%19.3) İOM rehberine göre doğru kilo alım önerisi almıştır (Daşıkan, 2015). Ferrari and Siega-Riz (2013) çalışmasında, 27-30 gebelik haftasındaki kadınların % 52'sinin GKA kilo alım önerisi aldığı, öneri alan popülasyonun % 22'sinin güncel rehber önerileri içinde yeterli kilo aldığı, %64.5 önerilerden fazla kilo aldığı saptanmıştır(Ferrari & Siega-Riz, 2013).

Washington Cole et al.(2017) yaptığı araştırmasında DÖB hizmeti veren sağlık profesyonellerinin yalnızca % 57,9'u hastalarına "çoğu zaman" gebelik süresince GKA konusunda danışmanlık yaptıklarını ve yalnızca %35,7'si gebelik öncesi BKİ göre GKA önerilerini değiştirdiklerini bildirmiştir. IOM ve ACOG yönergelerine göre GKA kilo alım danışmanlığı almayan kadınların, danışmanlık alan kadınlara kıyasla önerilerin üzerinde kilo alma olasılığı 3.6 kat daha yüksek bulunmuştur (Washington Cole et al.2017).

Prenatal bakımda sağlık profesyonelleri tarafından GKA danışmanlığı alan kadınların rehber önerileri içinde kilo alım oranları artmaktadır (Stotland et al., 2012; Ferrari, Siega-Riz 2013). Sağlıklı bir BKİ ile gebeliğe başlayan kadınların DÖB gereksinimleri ve intrapartum ve postpartum komplikasyonlarının daha düşük olması muhtemeldir. Yapılan araştırmalarda kadınların çoğunun, IOM rehberi ve Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar derneği(ACOG) önerisinde gebelikle ilgili ağırlık artışı elde etmediğini göstermektedir. Rutin doğum öncesi bakım sırasında davranışsal danışmanlık gebelikte sağlıklı kilo alımını teşvik etmektedir (Washington Cole et al.2017).

Yapılan çalışmalarda rutin DÖB da gebe kadınlara sadece kilo alım önerileri verilmesinin rehber önerileri sınırlarında kilo almasına yardımcı olmada çok etkili olmadığı saptanmıştır. Fakat GKA önerisi ile birlikte sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi artırma motivasyonel danışmanlık girişimlerinin kilo yönetiminde etkili olduğu bulunmuştur (Daşıkan, 2012; Phelan et al., 2011; Washington Cole et al., 2017). Daşıkan (2012) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada (girişim grubu 48, kontrol grubu 50); sosyal bilişsel teori ve teoriler üstü model'in değişim aşaması temelli sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik bireysel motivasyonel danışmanlık girişimi yapılmış ve GKA ile aşırı GKA azaltmada etkili olduğu saptanmıştır.

Sağlık profesyonelleri, kadınların davranış değiştirme ve sağlık sonuçlarını iyileştirme planlarını belirlemelerine yardımcı olacak şekilde danışmanlık vermelilerdir. DÖB hizmeti veren sağlık profesyonelleri gebelere, uygun GKA konusunda daha iyi danışmanlık yapmalarını sağlamak, nesiller arası obezite döngüsünü kırma ve gelecek nesillerin sağlığını iyileştirme yönünde önemli bir adımdır (Morris ve ark., 2017). Bu noktada, koruyucu sağlık hizmetlerinin sunulmasında çalışan sağlık profesyonellerinin ve özellikle hemşirelerin gebelik öncesi dönem, gebelik ve postpartum dönemin sağlıklı bir şekilde geçirilmesinde ve kaliteli hizmet sunulmasında rolü büyüktür.

BEŞ AŞAMALI (5A) MOTİVASYONEL DANIŞMANLIK MODELİ

Gebelik döneminde tüm BKİ grubundaki kadınlar arasında artan aşırı GKA eğilimi anne ve çocuk sağlığı üzerindeki riskleri nedeniyle prenatal bakım sağlayıcıları için gebelikte sağlıklı kilo alımının desteklenmesi önemli bir konudur. DÖB hizmeti veren sağlık profesyonelleri gebelikte sağlıklı kilo alımı için beş aşamalı (5A) danışmanlık yaklaşımını kullanmaktadırlar (ACOG 2015, Campbell ve ark. 2011; da Silva et al.2016; Sturgiss, & Van Weel 2017; Washington Cole et al., 2017).

5A Rehberinin Hedefleri; sağlık profesyonellerinin rehber önerilerine göre GKA hakkında farkındalığı artırmak; değiştirilebilir bir risk faktörü olan aşırı GKA'yı önlemek, sağlıklı kilo alımı sağlayarak maternal, obstetrik, bebek ve çocuk sağlık sonuçlarını iyileştirmek, kanıta dayalı farkındalıkları arttırmak, kadınlara sağlıklı yaşam tarzı değişikliği yapmasını sağlamak ve etkili GKA danışmanlığı için kadınların kendi özgüven ve yeteneklerini arttırmaktır.

5A rehberinde; gebelikte kilo alımının ana nedenini, kilo alımında

risk ve yönetim seçeneklerini belirlemek, kilo alımı üzerindeki engelleri ve kolaylaştırıcıları saptamak ve sağlıklı kilo alımı için plan oluşturmak ve devamında gebeyi takip ederek danışmanlıkta tavsiyelerde bulunmak üzere yönergeler bulunmaktadır (http://www.obesitynetwork.ca/pregnancy). 5A danışmanlık modelinin kullanımında hasta merkezli bir dil kullanmak, kişi merkezli bir yaklaşım benimsemek ve güçlü bir terapötik ilişkinin önemini kabul edilmesi önerilmektedir (Sturgiss, & Van Weel 2017).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde 5A süreci ile ilişkili çalışmalarda, ancak uygulayıcı 5A'nın her aşamasını tartışırsa başarılı olarak tanımlanır. Fakat danışmanlık görüşmelerinde uygulayıcıların en sık olarak sormak, değerlendirmek ve tavsiye etmek adımlarını yaptıkları, fakat daha az sıklıkla, anlaşmak, yardımcı olmak ve düzenleme aşamalarını yaptıklarını belirtmiştir (Sturgiss & van Weel 2017; Washington Cole et al.2017). Yapılan bir çalışmada "Değerlendir" veya "Tavsiye Et" danışmanlık görüşmeleri sırasıyla %49 ve %85'i kullanılmış, 5A'ların tüm aşamalarını kullanan sağlık profesyoneli saptanmamıştır. Beş aşamalı danışmalık adımlarından en az biri ile danışmanlık alan kadınlarda gebelik ağırlığı artışı daha düşük saptanmıştır. Ayrıca 5A'nın rutin birinci basamak sağlık hizmeti ziyaretlerinde eksik kullanımı gebe olmayan obez yetişkinlerin kilo yönetiminde daha fazla istek ve motivasyonla ilişkilendirilmiştir (Washington Cole et al.2017).

5A danışmanlık girişimin etkinliği motivasyonel görüşme kullanılarak artırılabilir. Bu 5A rehberinde MG müdahalesinin kullanılması, kararsızlığı keşfedip çözerek değişime yönelik içsel motivasyonu artırmak için birey merkezli bir yöntem sağlar (Baer, 2017).

Motivasyonel Görüşme

Motivasyonel görüşme (MG); bireylerin sorunlarını keşfetme ve çözmelerine yardım ederek davranış değişimi sağlamak için öneri verilen danışan merkezli bir görüşme biçimidir. MG, danışanların zıt/karşıt durumlarını (ambivalan) keşfedip çözümlemelerine yardımcı olmaktadır. MG, uygulayıcıların motivasyonundan ziyade doğrudan başvuranın kendi motivasyonunu ortaya çıkarmaya ve kullanmaya odaklanan ve böylece onu doğada kişi merkezli yapan bir yaklaşımdır (Ögel 2009; Miller ve Rollnick, 2002).

MG'de danışmanın rolü otoriter olmamalıdır. Değişim için sorumluluk danışana aittir. Değişip değişmemek kişinin özgür seçimidir. Amaç hastanın içsel motivasyonunu artırmaktır. MG'de; danışanın şimdiki durumunun olumsuz yanlarının farkına varması, değişimin avantajlarının

farkına varması, değişim yönündeki iyimserliğini göstermesi ve değişimden danışmanın ne demek istediğini anlaması ve değişim niyetini ifade etmesi gerekir (Ögel 2009; Miller, Rollnick 2002).

Davranış değişiminde MG kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. İlk başta alkol ve madde bağımlılığının tedavisinde etkin bir yöntem olarak görülürken, günümüzde obezlerde kilo yönetimi, gebelik ve doğum sonrası kilo yönetimi, kronik ağrı, diyabet, diyet, fiziksel aktivite, madde bağımlılığı, HIV/AIDS'den korunma, kazaları önleme, yaşam biçimini değişiklikleri gibi konularda davranış değiştirmede kullanılmaktadır (Ögel 2009; Daşıkan 2012; Kominiarek. 2017).

ACOG, alkol, tütün veya kilo yönetimi sorunları olan gebeler için olumlu sağlık sonuçlarına ulaşmak için danışan merkezli bir danışmanlık yaklaşımı olarak MG önermektedir. MG; sıklıkla direnç gelişen sağlık profesyoneli-birey etkileşimlerinin aksine, güvenilir ve mantıklı tavsiyelerin verildiği ve kişilerin sağlıksız davranışları sürdürmelerine neden olan düşünce ve duyguları belirlemelerine ve davranış değişikliğine yardımcı olacak yeni düşünce kalıpları geliştirmelerine yardımcı olmayı amaçlamaktadır (Kominiarek. 2017).

MG'nin dört temel becerisi; açık uçlu sorular, onaylamalar (kabullenme), yansıtmalı dinleme ve özetlemeleri içerir (Ögel 2009; Kominiarek.2017). Araştırmalar, bir hastanın konuşmasına izin verildiğinde ve hizmet sağlayıcının aktif olarak dinlediğinde ve duyduklarını hastaya geri yansıttığında, görüşmenin en fazla üç dakika daha uzun süreceği belirtilmiştir (Kominiarek. 2017). Örneğin, "32 haftada, kilo alma hedeflerinizi aştınız. Bu durum bebek doğum ağırlığının fazla olmasına ve sezaryenle doğum riskinizi artırır, " demek yerine alternatif bir yaklaşım olarak " Kilo alımınızın yüksek olduğunu fark ettim. Bu gebeliğinizdeki diyet ve egzersiz davranışlarınızdan bahsedin." şeklinde olmalıdır.

Gebelikte kilo alımı ile motivasyonel görüşme temel becerilerinin kullanımı ile ilgili örnekler *Tablo 2' de* verilmiştir.

Tablo 2. Gebelikte Kilo Alım Danışmanlığında Motivasyonel Görüşme Temel Becerilerinin Nasıl Kullanılacağına İlişkin Örnekler

Temel beceriler	Tanım	Örnek
Açık uçlu sorular	Açık uçlu sorular konuşmanın devam etmesini sağlar. "Evet" veya "hayır" gibi tek kelimelik yanıtlar mümkün değildir. Soru, GKA hakkında kararsızlığı araştırır ve GKA hedeflerini karşılama veya karşılamama hakkındaki tutarsızlığı daha fazla analiz eder.	Kilo alımınızla ilgili sizi ne endişelendiriyor? Bu gebeliğinizdeki kilo alımınız herhangi bir soruna neden oldu mu? Aile üyenizin/arkadaşınızın gebeliğindeki kilo alım deneyiminden bahsedin. Hangi beslenme alışkanlıkları veya fiziksel aktiviteler sizin için işe yarar? Ailenizin / arkadaşlarınızın kilo alım hedeflerinize ulaşmada ilerlemenizi nasıl engellediğini düşünüyorsunuz?
Onamlar	Onamlar, çabayı, değerleri, becerileri ve güçlü yanları kabul eden ifadelerdir. Hedef davranışının olumlu yönlerini vurgularlar.	Kendinizin ve bebeğinizin sağlığına gerçekten önem veriyorsunuz. Gebeliğiniz sırasında meydana gelen tüm değişikliklere rağmen, egzersiz yapmak için hala zaman buluyorsunuz. Kilo alma konusunda cesaretiniz kırılsa da, pes etmiyorsunuz. Bu zor olmalı.
Yansıtmalar	Basit yansımalar, hastanın söylediklerini anladığınızı bilmesini sağlar. Çift taraflı yansımalar, hastanın yaptığı tartışmanın her iki tarafını da ifade eder. Odağı değiştiren düşünceler, hastanın o sırada tartışmaya isteksiz olduğu konuyu başka bir konuyla değiştirir.	Kilo alımınız konusunda endişelenmiyorsunuz. Kilo alımınız olması gerekenden daha yüksek / düşük olduğu için hayal kırıklığına uğrarsınız. Bir yandan bu gebeliğinizde daha yorgunsunuz ve dinlenmeniz gerekiyor, diğer yandan da sağlıklı kalabilmek için aktif kalmak istiyorsunuz. Bu şu anda konuşmak isteyeceğiniz bir şey değil. Hayatınızda hedeflerinize müdahale eden başka şeyler hakkında konuşmak ister misiniz?
Özetlemeler	Özetlemek, görüşmenin en önemli kısımlarını vurgular.	Kendinizden bahsettiniz. Öyleyse, şimdiye kadar söylediğiniz şeyler bunlar. Sanıyorsam yapmak istediğiniz düşünceleriniz bunlar, Herhangi bir şeyi atladım mı?

Beş aşamalı (5A) danışmanlık modeli aşamaları ve girişimleri aşağıda açıklanmıştır.

1. Sormak (Ask)
2. Değerlendirmek (Assess)

3. Öneri vermek (Advise)
4. Antlaşmak(Agree)
5. Desteklemek (Assist) ve Düzenlemek(Arrange)

(http://www.obesitynetwork.ca/pregnancy; Weeks et al., 2018. Washington Cole and Roter 2016; Washington Cole et al.,2017;

Sherson, et al.,2014; United States Preventive Services Task Force.; Vallis et al., 2013; da Silva et.al.2016 ; Baer, 2017; Vallis, et al., 2013).).

1. SORMAK (ASK)

"Kiloyu tartışmak için izin istenmeli"

Ağırlık artışı ve vücut ağırlığı hassas bir konudur. Gebelikte kilo alımı beklense de, 'sormak' önemli bir ilk adımdır.

Yargılayıcı olmadan meraklı olun

o Gebelikte kilo alımı bilgisi var mı, yaşam biçimi davranışları veya motivasyonu hakkında varsayım yapmadan kadının yanıtları ve yaşam deneyimleri dinlenmelidir.

o Elinden geldiğince sağlıklı bir yaşam biçimi yaşıyor ya da harekete geçmeye hazır olabilir veya değişiklik yapma eylemi aşamasında olabilir.

Açıklama yapmadan önce sorular sorun.

o Soru sormak, kadının cevaplarını dinlemek ve deneyimini doğrulayacak bir şekilde yanıt vermek, kendi seçimlerini yapma özerkliğini onaylar ve kadının yapılan önerilerin yararlarını düşünmeye davet eder.

o Sağlığı optimize etmek için gebelikte kilo alım önerileri hakkında eğitim verilmelidir.

o Verilen önerileri takip etmeye hazır değilse, kaygılarını ve engellerini ele almaya ve değişime engel olan nedenleri araştırılmalı,

o Gelecekteki ziyaretlerde sağlıklı kilo kazanımı hakkındaki sohbetin devam etmesi için izin istenmelidir.

Değişime hazır oluşu keşfedin

o Bir kadının önerilere göre davranışını değiştirmeye hazır olup olmadığını belirlemek başarı için çok önemlidir. Farklı kadınların farklı hazırlık aşamalarında olacağını kabul edilmelidir.

o Davranış değişikliğini desteklemek ve eksikliği varsa hazırlığını artırmak, kadının merkezi olduğunu kabul eden orijinal bir işbirliği gerektirir.

o Bir kadın hazır olmadığında değişimin başlatılması hayal kırıklığına neden olabilir. Direniş ve öğrenilmiş çaresizliği ortaya çıkarabilir. Bu sağlıklı değişimi desteklemeye yönelik gelecekteki girişimlere engel olabilir.

Kilo alımı ile ilgili konuşmaya başlamak için örnek sorular sorun

o Gebeliğiniz sırasında kilo alma konusundaki düşünce ve hislerinizi tartışabilir miyiz?

o Gebelik döneminde kilo alma konusunda endişe duyuyor musunuz?

o Gebelik sırasında kilo alma hakkında bilgi ister misiniz?

2. DEĞERLENDİRMEK (ASSESS)

"Rehbere uygun olmayan kilo alımının potansiyel "temel nedenleri" ele alınır."

Gebelik öncesi BKİ belirlenir ve her prenatal ziyarette kilosu tartılır**.**

Kadının BKİ göre GKA alım aralığı hesaplanır. IOM rehberine göre kilo alım oranları önerilir (Tablo 1) Önerilen kilo alma aralığı için hesaplamalar, ilk trimesterde 0,5 ila 2 kg (1,1 ila 4,4 lbs) bir artış önerilmektedir. Anne ve çocuğa yönelik risk ve faydalarına yönelik olarak BKİ 35 veya daha büyük olan kadınlar için daha düşük bir kilo alımı önerilmektedir (Hinkle ve diğerleri, 2010).

Gebelikle ilgili sağlık inançlarını ele alın, bunlar GKA üzerinde güçlü etkileri olabilir.

Rehberle uyuşmayan kilo alımı ve riskleri, potansiyel nedenlerini değerlendirmek için 4M Mental(zihinsel), mekanik, metabolik, Çevre (Milieu) çerçevesi kullanılır.

Bu 4M çerçevesi dahilinde zihinsel olarak; bağımlılık, beden imaji, anksiyete, depresyon, emosyonel beslenme, beslenme bozuklukları, uykusuzluk, yeme isteği(aşerme) veya isteksizlik mekanik olarak; inkontinans, ağrı, uyku bozuklukları, fiziksel aktivite durumu ve engelleri, metabolik olarak; diyabet, preeklampsi, hiperemezis, çoğul gebelik, ilaç kullanımı çevre olarak ise; çocuklar ve aile yapısı, gelir ve iş durumu,

ilişkileri ve sosyal destek, sağlıklı gıdaya erişim durumu, etnik kökeni ve kültürü değerlendirilir.

3. ÖNERİ VERMEK(ADVISE)

"Gebelikte kilo alımının risk ve yönetim seçenekleri üzerine tavsiye verir."

- Gebelikte kilo alımı (önerilenden daha düşük veya daha yüksek), anneler ve bebekleri için olumsuz sağlık sonuçlarına bağlıdır.

- Gebelikte kilo yönetimi, sadece kiloyu ölçmek yerine hem kadının hem de bebeği için sağlığı ve refahı iyileştirmelidir.

- Rehbere uygun GKA sağlamak için yönetim seçenekleri hakkında önerilerde bulunulmalıdır.

- **Gebelik ve doğum sonrası dönem boyunca ihtiyacı olan stratejiler tartışılmalıdır**.

  - Tüm yönetim stratejileri uygulanabilir ve sürdürülebilir olmalıdır.

  - Farklı aşamalarda farklı stratejilere ihtiyaç duyulabilir.

- **Rehbere uygun GKA alımının yararları açıklanmalıdır.**

  - Rehber önerilerine uygun sağlıklı kilo alımının anne ve bebek açısından sağlığa olan yararları açıklanır. Bunlar: Kadınlar için; prenatal, doğum ve doğum sonrası daha az komplikasyon, kan şekeri ve kan basıncı kontrolünün sağlanması, postpartum kilo tutulumunun az olması. Bebekler için; sağlıklı doğum ağırlığı, doğum travmasının az olması, yoğun bakım gereksiniminde azalma, çocukluk ve yetişkinlik çağı obezitesinde azalma olur.

- **Yönetim seçenekleri hakkında tavsiyeler verilmelidir.**

  - Kilo Alımı: Gebelik öncesi BKİ esas alınmalıdır. Gebelik öncesi BKİ'si daha yüksek olan kadınlar daha az kilo alması gereklidir. GKA yönergeleri temel alınmalıdır.

  - Uyku, Zaman ve Stres: Yönetim müdahaleleri yeme ve aktivite davranışlarının yanı sıra ruh halini de iyileştirebilir.

  - Yeme Davranışları: Sağlıklı beslenmeye odaklanılmalıdır.

  - Yalnızca 2 ve 3. trimester de yaklaşık 250-500 kcal /gün ekstra ihtiyacı olur.

  - Meyve ve sebzeler, tahıllar, süt ve süt ürünleri, et ve alternatifleri her öğünde dengeli bir şekilde alınmalıdır.

o Aşerme konusunda dikkatli olunmalı.

o Fiziksel Aktivite: Gebelik boyunca fiziksel aktivite davranışları (eğer kontraendikasyon yoksa) teşvik etmelidir.

o Sedanter Davranış: Kadınların sedanter yaşamı (örneğin televizyon, bilgisayar, sosyal medya, video oyunları) azaltmaları için teşvik edilmesi gerekir.

o Ruh Sağlığı: Sağlığın önemli bir yönüdür. Kadınların, gebelik boyunca olumlu benlik saygısı, refah ve yaşam kalitesini artıran deneyimler (etkinlikler veya ilişkiler) üzerine odaklanması için teşvik edilmelidir. Altta yatan/eşzamanlı psikolojik sorunları bulunanların ruh sağlığı tedavisi için başvurması önerilmektedir.

4. ANLAŞMAK (AGREE)

"Sağlık davranış sonuçlarını başarmak için gerçekçi bir SMART planı üzerine anlaşma yapılmalıdır."

Sürdürülebilir Davranışsal Hedefler Üzerinde Anlaşılmalı

o Belirli bir kilo hedefine ulaşmaktan ziyade sürdürülebilir davranış değişikliklerine odaklanılmalı.

o Gerçekçi olmayan hedefler hayal kırıklığına yol açabilir, uyumsuzluğu teşvik edebilir, davranış değişikliğine bağlılığı azaltabilir.

o Kilo alım önerilerini aşmış bir kadın için bile önerilen haftalık kilo alma oranlarını yakalamak en iyi hedef olabilir.

o Davranışsal hedefler her bir kadın için farklı olabilir.

Davranışsal hedefler SMART olmalı

o Davranışsal hedefler belirlenirken de SMART basamaklarını kullanmak daha akılda kalıcı olmaktadır. SMART (Spesific:Spesifik; Measurable: Ölçülebilir; Achievable: Ulaşılabilir; Rewarding: Ödüllendirme ; Time-Bound: Zaman Sınırlı) planın üzerinde anlaşılması için bu planın özel, ölçülebilir, ulaşılabilir, ödüllendirebilir ve zaman sınırlı hedef olması gerekmektedir.

o Bir yaşam tarzı günlüğü ile esnek kendi kendini izleme, davranış değişikliğini başlatmaya ve sürdürmeye yardımcı olabilir

Plan üzerinde anlaşma yapılmalı

o Yönetim planları gerçekçi ve sürdürülebilir olmalıdır.

o Yönetim planları, aşırı GKA çevresel, sosyo-ekonomik, ailevi veya kültürel etmenlerini (örn., anksiyete, aile stres faktörleri vb.) ele almalıdır.

o Planın başarısı, sürdürülebilir sağlıklı davranışları ve annenin refahı (örn. fiziksel ve zihinsel sağlık) olarak ölçülmelidir.

5. DESTEKLEMEK(ASSİST) VE DÜZENLEMEK(ARRANGE)

"Engelleri ve Kolaylaştırıcıları Belirlemede Kadınları Destekle, Takip Et, Eğit, Tavsiye Ver ve Düzenle."

Kadınlara motive edici güçleri ve engelleri belirleme ve ele alma konusunda yardımcı olun

o Kolaylaştırıcılar ve engeller, çevresel, sosyo-ekonomik, duygusal, tıbbi veya kültürel faktörleri içerebilir.

o Fiziksel engeller veya fiziksel rahatsızlıklar (örn., uykusuzluk, hareketlilik) günlük rutin aktivitelere katılımı engelleyebilir.

Kolaylaştırıcıları Belirleme ve Sağlıklı Davranışları Sürdürmede Kadınlara Yardımcı Olun

o Kadınların sağlıklı davranışları sürdürmeleri/geri kazanmaları için desteklenmesi, engeller karşısında kişisel sağlık taahhütlerini artırabilir.

o Kılavuzlarla uyumlu GKA için kolaylaştırıcılar belirlenmeli, sağlıklı davranış için motivasyonu artırmaya yardımcı olunmalı ve kendi kendine yeterliliği desteklenmelidir.

Eğitim ve Kaynaklar Sunun

o Anlamayı geliştirmek için eğitim, kendi kendini yönetmenin merkezidir.

o Kadınlara gebeliğe özgü güvenilir sağlık davranışı ve kilo yönetimi bilgilerini ve kaynaklarını belirlemesine ve aramasına yardımcı olun.

Uygun Hizmet Sağlayıcılarına Yönlendirin

o Kanıtlar, disiplinler arası bir ekip yaklaşımı kullanılarak gebelik boyunca kilo yönetiminin daha başarılı olduğunu desteklemektedir.

o Uygun sağlık hizmeti sağlayıcısının seçimi (örn; Pratisyen hekim, kadın doğum uzmanı, aile hekimi, ebe, hemşire, diyetisyen, egzersiz fizyoloğu, psikolog vb.), bu kritik dönemde, tanımlanan yönlendiriciler ve

aşırı kilo alımının komplikasyonlarını ve kilo yönetimine olan engelleri yansıtmalıdır.

Takibi Düzenleyin

o Gebelikte aşırı kilo alma prevalansı ve bunu takiben doğum sonrası kilo retansiyonu olasılığının yüksek olması ve ileride komplikasyonlara yol açması nedeniyle acil takip gereklidir.

o Doğurganlık yılları (birden fazla gebelik yaşamış olanlar için) doğal bir ağırlık artış döngüsü dönemidir ve sağlıklı kiloya geri dönmesi için teşvik edilmelidir.

(http://www.obesitynetwork.ca/pregnancy; Weeks et al., 2018; Washington Cole and Roter 2016; Washington Cole et al.,2017;

Sherson, et al.,2014; United States Preventive Services Task Force.; Vallis et al., 2013; da Silva et.al.2016 ; Baer, 2017; Vallis, et al., 2013; Burma, Daşıkan 2018).

Tablo 3. Gebelikte Sağlıklı Kilo Alımı için 5A Danışmanlık Modeli Çerçevesi ve Örnekler

Aşama	**Tanım**	**Örnek**
Sormak	Tartışmak için yargılamadan izin isteyin. SP hastaya kilo alımı, beslenme ve / veya fiziksel aktivite hakkında sorular sorar.	Sizinle kilonuz ve gebelikte kilo alımınız hakkında konuşabilir miyim?
Değerlendirmek	Gebelik öncesi BKİ ve GKA' nı değerlendir. Gebelikte kilo alımı ile ilgili inançlar, davranışlar ve bilgisi değerlendirir.	" Beslenmen nasıl?" , "Ne sıklıkla egzersiz yaparsın"
Öneri vermek	SP gebelikte kaç kilo alması gerektiği, fiziksel aktivite veya beslenme konusunda tavsiyelerde bulunur. GKA önerileri ve uyumsuz GKA riskleri hakkında tavsiyelerde bulunur. Öneriler, kadının değerlerine, geleneklerine ve kültürüne uygun kişiye özel olmalıdır.	Her gün en az üç ana öğün ve arada besleyici atıştırmalıklar yemelisiniz." "Amacınız, hamileliğinizin tamamı boyunca 7-11 kg kazanmak olacaktır"

Anlaşmak	SMART hedeflerine ve sağlık sonuçlarına odaklı "uygun GKA ulaşmak için anlaşma yapılır. Herhangi bir tedavi planı, hedef belirleme ve davranış şekillendirme gibi etkili davranış değiştirme ilkelerini kullanmalıdır. Gerçekçi davranışsal hedefler üzerinde anlaşın ve bir eylem planı oluşturun. Gebe ve SP, kilo, fiziksel aktivite veya beslenme ile ilgili belirli bir hareket tarzı üzerinde anlaşırlar ve hedefler belirlenir.	Danışman: "Doğru yere girdiğinizden emin olmak için nasıl çalışabiliriz? Danışan. Hasta: "Gazoz içmeyi bırakabilirim. Ayrıca her gün bir bardaktan fazla meyve suyu ve en az 5-6 bardak su içemiyorum. "
Destek olmak / Düzenlemek	SP ve danışan, engelleri ve / veya destekleri belirlemek için birlikte çalışır. Sağlıklı GKA' nın önündeki kişisel engelleri, stratejileri, problem çözme teknikleri ve sosyal/çevresel desteği belirlenir. SP, gebelikte kilo yönetimi kolaylaştırıcıları (motivasyon, destek) ve önündeki engellerle (sosyal, tıbbi, duygusal ve ekonomik) nasıl başa çıkılacağı hakkında destek verir. SP; Kilo yönetimine yardımcı olacak diğer gruplarla(diyetisyen, sınıf) takip için düzenleme yapar. Danışmanın rolü belirlemek, eğitmek, tavsiye etmek ve desteklemektir. Görüşmeyi devam ettirmek için takip planı düzenlenir.	Danışman: "Evde yemek pişirme konusunda size yardımcı olabilecek biri var mı?" Danışan: "Annem haftada en az bir kez benim için yemek yapıyor." Sağlıklı yiyecek almakta zorlandığını biliyorum. Bunun hakkında bir sosyal hizmet uzmanıyla konuşmak ister misiniz? " "Ne yiyeceğinizi bulmakta güçlük çekiyor gibisiniz. Bunun hakkında bir beslenme uzmanıyla konuşmanı istiyorum.
SP: Sağlık profesyonelleri, GKA: Gebelikte kilo alımı,		

SONUÇ

Aşırı GKA'nın artan prevalansı ve negatif sonuçları göz önüne alındığında, DÖB vericiler ve gebe kadınlar için giderek daha önemli hale gelmektedir. Gebelik, sağlık davranışlarını geliştirmek için kadınların çaba göstereceği en uygun zamandır. Gebelikte kilo alım danışmanlığı, DÖB sağlık hizmetinin önemli bir bileşenidir, ancak sağlık çalışanları ve gebeler arasındaki tartışmalar, IOM tavsiyeleri açısından tutarsız ve yanlıştır. Gebelik döneminde artan aşırı GKA ve maternal obezite nedeniyle gebelikte sağlıklı kilo yönetimi danışmanlığında kullanılması için kanıta dayalı olan 5A rehberinin sağlık profesyonellerinin kullanması için desteklenmelidir. GKA danışmanlığının tıp, ebelik ve hemşirelik eğitim müfredatlarında olup olmadığı belirsizdir. Sağlık profesyonellerinin

eğitim ve danışmanlık hizmetindeki eksiklikler DÖB hizmeti alan kadınların bakımını ve sağlığını büyük ölçüde etkileyebilir. Gebelikte GKA'nın ve kiloyla ilgili davranışların önemini vurgulayan sağlık hizmeti sağlayıcılarının eğitimine ihtiyaç vardır.

Gelecekte, hem gebeler hem de sağlık çalışanları için GKA ile ilgili 5A aracının düzenlenmesi ile kanıta dayalı akıllı telefon uygulamaları geliştirilebilir. Kadınlar için, özelleştirilmiş akıllı telefon uygulamaları kadınların günlük yaşamlarında kolay ulaşmasında faydalı olabilir. Gebe kadınlar için akıllı telefon uygulamaları veya sağlık çalışanları için elektronik tıbbı GKA izleyicileri GKA danışmanlığının ve gebeliğin tıbbi sonuçlarının iyileştirilmesinde yardımcı olabilir. Ülkemizde de GKA ve yönetimi hakkında ulusal rehberler ve danışmanlık modelleri yoktur. Gebelikte kilo alım danışmanlığı ve yönetimi yetersizdir ve bu konuda girişimler yapılmalıdır.

**Bu yayın ile ilgili Gebelikte sağlıklı kilo alım danışmanlığında 5As rehberi" adlı bildiri I.Uluslararası ve II. Ulusal Kadın Sağılığı Hemşireliği Kongresinde(2018) sözel sunum yapılmıştır. Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi (KASHED), 2018;4(1) özel sayı: 144-145 4(1), 144-145.*

KAYNAKÇA

5As for Healthy Pregnancy Weight Gain Practitioner Guide, http://www.obesitynetwork.ca/files/5AsPregnancy_PractitionerGuide_rf.pdf. https://obesitycanada.ca/5as-pregnancy/ (Erişim:09.12.2020)

American College of Obstetricians and Gynecologists, Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion No. 650, Obstet Gynecol 2015;126:e135–42, https://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Physical-Activity-and-Exercise-During-Pregnancy-and-the-Postpartum-Period , Erişim: 17.12.2020

Ayyala M. S., Coughlin J. W., Martin L, Henderson J, Ezekwe N, Clark J. M., ... , Bennett W. L., (2020). Perspectives of pregnant and postpartum women and obstetric providers to promote healthy lifestyle in pregnancy and after delivery: a qualitative in- depth interview study, BMC Women's Health, 20(44), https://doi.org/10.1186/s12905-020-0896-x.

Baer, J.(2017). Losing Weight with Five A's (5 A's): Assess, Advise, Agree, Assist, Arrange framework and Motivational Interviewing (MI) for health behavior change counseling. (Doctoral dissertation). Retrieved from https://scholarcommons.sc.edu/etd/4008

Barker DJ.(2004). The Developmental Origins of Adult Disease. J Am Coll Nutr; 23:588-595.

Campbell, F., Johnson, M., Messina, J., Guillaume, L., & Goyder, E. (2011). Behavioural interventions for weight management in pregnancy: a systematic review of quantitative and qualitative data. BMC public health, 11(1), 491.

Canadian Obesity Network. (2016). 5As of obesity management: The shape of things to come. Retrieved from http://www.obesitynetwork.ca/5As-of-Obesity-Management-The-shape- of-things-to-come-326.

Canadian Obesity Network. 5 A's of healthy pregnancy weight gain. Available at: https://obesitycanada.ca/5as-pregnancy/. Accessed 10.10. 2020.

Canadian Task Force on Preventive Health Care. (2016). Obesity in adults-guideline presentation. Retrieved from http://canadiantaskforce.ca/ctfphc-guidelines/2015-obesity-adults/guideline-presentation/?content=gp.

da Silva D.F, Ferraro Z.M, Moretti F, Piccinini-Vallis H, Adamo KB(2016). The 5As of healthy pregnancy weight gain: possible applications in the Brazilian context to improve maternal-fetal health. Sao Paulo Med J. 134(2):180-1. .doi.org/10.1590/1516-3180.2015.02191711

Daşıkan Z. (2012) Teori Temelli Bireysel Danışmanlık Girişiminin Gebelikte Kilo Yönetimine Etkisi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir. Doktora Tezi.

Daşıkan Z.(2015).Gebelikte Kilo Alımı: Gebe Kadınlar Prenatal Bakımda Doğru Kilo Alım Önerisi Alıyor mu? (Ödemiş / İzmir), Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst 25(1):32-8.

Daşıkan, Z, Emlek Sert, Z.(2021). Gestational weight gain and weight retention at postpartum 12th month" . Cukurova Medical Journal 46: 46-54 <https://dergipark.org.tr/en/pub/cumj/issue/59504/784314

Deputy NP, Sharma AJ, Kim SY, Hinkle SN. (2015). Prevalence and characteristic sassociated with gestational weight gain adequacy. Obstet Gynecol.;125:773-81.

Ferrari, R. M., ve Siega-Riz, A. M. (2013). Provider advice about pregnancy weight gain and adequacy of weight gain. Maternal Child Health J, 17(2): 256-264).

Guelinckx, I.. Beckers, K. ve Vansant, G. (2008). Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. Obes Rev, 9(2),140-50.

Herring SJ, Platek DN, Elliott P, Riley LE, Stuebe AM, Oken E.(2010). Addressing obesity in pregnancy: what do obstetric providers recommend? J Womens Health. 19:65–70.

Institute of Medicine, (2009)."Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines," http://www.nationalacademies. org/hmd/Reports/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines.aspx.).

Martin, J. E., Hure, A. J. Macdonald-Wicks, L. Smith, R. Collins, C. E.(2014). Predictors of postpartum weight retention in a prospective longitudinal study. Maternal& Child Nutrition. 10(4): 496-509. doi: 10.1111/j.1740-8709.2012.00437.x.

McDonald S.D, Pullenayegum E, Taylor V.H, Lutsiv O, Bracken K, Good C, et al. (2011). Despite 2009 guidelines, few women report being counseled correctly about weight gain during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 205:333. e1–. e6. [PubMed: 21784404]

Miller W.R, Rollnick S. (2009).Motivasyonel Görüşme. İnsanları Değişime Hazırlama; Çeviren: Karadağ F, Ögel K, Tezcan AE. Hekimler yayın birliği. Ankara, 2009: 68-288.

Morris, J., Nikolopoulos, H., Berry, T., Jain, V., Vallis, M., Piccinini-Vallis, H., ve Bell, R.C. (2017). Healthcare providers' gestational weight gain counselling practises and the influence of knowledge and attitudes: a cross-sectional mixed methods study. BMJ Open, 7:e018527. doi:10.1136/bmjopen-2017-018527.

Ögel K. (2009). Motivasyonel Görüşme Tekniği. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2(2):41-4.

Phelan S, Phipps M.G, Abrams B, Darroch F, Schaffner A, Wing R.R.(2011). Practitioner Advice and Gestational Weight Gain. J Womens Health (Larchmt);20(4):585-91

Phelan S. (2010). Pregnancy: a “teachable moment” for weight control and obesity prevention. Am J Obstet Gynecol. 202(2):135. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.008.

Prochaska J. O., & DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self-change of smoking: Toward an integrative model of change. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 51(3), 390–395. https://doi.org/10.1037/0022-006X.51.3.390

Sherson, E. A., Jimenez, E. Y., & Katalanos, N. (2014). A review of the use of the 5 A’s model for weight loss counselling: Differences between physician practice and patient demand. Family practice, 31(4), 389-398.

Skouteris, H, Hartley-Clark L, McCabe M, Milgrom L, Kent B, Herring S.J, & Gale J.(2010). Preventing Excessive Gestational Weight Gain: A Systematic Review of İnterventions. Obes Rev; 11:757 - 768.

Stotland N.E, Gilbert P, Bogetz A, Harper C.C, Abrams B, Gerbert B. (2010). Preventing excessive weight gain in pregnancy: how do prenatal care providers approach counseling? J Womens Health. 19:807–14.

Stotland, N. E., Tsoh, J.Y., ve Gerbert, B. (2012). Prenatal weight gain: who is counseled? J Womens Health (Larchmt), 21(6):695-701.

Sturgiss, E., & van Weel, C. (2017). The 5 As framework for obesity management: Do we need a more intricate model?. Canadian Family Physician, 63(7), 506-508

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları. (2018). Nüfus ve Sağlık Araştırmaları Serisi. Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/sonuclar_sunum.pdf.

United States Preventive Services Task Force. Evidence-based Methods for Evaluating Behavioral Counseling Interventions. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/3rduspstf/behavior/behsum2.htm.

Vallis, M., Piccinini–Vallis, H., Sharma, A. M., & Freedhoff, Y.(2013). Modified 5As Minimal intervention for obesity counseling in primary care. Canadian Family Physician, 59(1), 27-31.

Vanstone, M., Kandasamy, S., Giacomini, M., DeJean, D., ve McDonald, D. S., (2017). Pregnant women’s perceptions of gestational weight gain: A systematic review and meta-synthesis of qualitative research. Maternal Child Nutrition, 13:e12374. https://doi.org/10.1111/mcn.12374.

Washington Cole KO, Gudzune KA, Bleich SN, Bennett WL, Cheskin LJ, Henderson JL, et al.(2017). Influence of the 5A’s Counseling Strategy on Weight Gain During Pregnancy: An Observational Study. J Womens Health (Larchmt), 26(10):1123–30.

Washington Cole, K.O, and Roter D.L. (2016).Starting the conversation: patient initiation of weight-related behavioral counseling during pregnancy. Patient Educ Couns; 99(10): 1603–1610. doi:10.1016/j.pec.2016.05.002.

Weeks A, Liu RH, Ferraro ZM, Deonandan R, Adamo KB.(2018). Inconsistent Weight Communication among Prenatal Healthcare Providers and Patients: A Narrative Review. Obstetrical & Gynelogical Survey. 73(8):486-499

Whitaker, K. M., Wilcox, S., Liu, J., Blair, S. N. ve Pate, R. R. (2016). Patient and Provider Perceptions of Weight Gain, Physical Activity, and Nutrition Counseling during Pregnancy: A Qualitative Study. Women's Health Issues, 26(1), 116-122.

Burma, E., Daşıkan Z.(2018). Gebelikte sağlıklı kilo alım danışmanlığında 5As rehberi. Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi(KASHED), 20184(1):144-45, özel sayı.

Bölüm 22

COLUMNA VERTEBRALİS ANATOMİSİ VE KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Ahmet DURSUN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DURSUN, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı, dr.ahmetdursun@hotmail.com, ORCID-ID: 0000-0003-4568-8761

Prenatal dönem fertilizasyon ile başlar, fertilizasyondan sonraki ilk 8 haftaya embriyonel dönem denir. Embriyonel dönemin üçüncü haftasının ortalarında dorsal mezoderm kranialden kaudale doğru yavaş yavaş somit adı verilen çift yapıda segmentlere ayrılır. İlk somit çifti yirminci günde servikal bölgede görülür. Beşinci haftanın sonuna kadar her gün üç çift olmak üzere 42-44 çift somit oluşur. Oksipitalde dört, servikalde sekiz, torakalde oniki, lumbalde beş, sakralde beş ve koksigealde sekiz-on çift somit oluşur. İlk oksipital ve son beş-yedi koksigeal somit kaybolur. Kalan somitler embriyonun aksiyal iskeletini oluşturur (Malas, 2009).

Vertebralar paraksiyel mezodermden köken alan somitlerin skletorom bölümlerinden gelişirler. Tipik bir vertebra bir vertebral arcus ve içinden spinal kordun geçtiği foramen, corpus, transvers çıkıntı ve spinöz çıkıntıdan oluşur.

Columna vertebralis morfolojik yapı ve lokasyonlarına göre 5 grupta incelenen 33 vertebradan oluşur. Ancak vertebra sayısı 32-35 arasında değişkenlik gösterebilir. Toplam uzunluğu yetşkin erkeklerde yaklaşık 70 cm, kadınlarda 60 cm civarındadır. Bu mesafenin yaklaşık 12 cm'i servikal bölgeye, 28 cm'i torakal bölgeye, 18 cm'i lumbal bölgeye, 12 cm'i ise sakral ve koksigeal bölgeye aittir. Bu uzunluğun yaklaşık ¼'lük kısmını da corpus vertebralar arasında bulunan discus intervertebralisler oluşturur (Ozan, 2014).

Columna vertebralisi oluşturan vertebralar bulundukları bölgere göre bölümlere ayrılırlar. Boyun bölgesinde bulunan ilk 7 vertebraya vertebrae cervicales, torakal bölgede bulunan 12 vertebraya vertebrae thoracicae ve lumbal bölgede bulunan 5 vertebraya da vertebrae lumbales denir. Lumbal vertebradan sonra gelen ve pelvis bölgesinde bulunana ilk 5 vertebra kaynaşarak os sacrum'u son 4 vertebrada kaynaşarak os coccygis'i oluştururlar.

Columna vertebralisin konjenital anomalileri embriyonun ilk 6 haftasında olan gelişim bozukluğu sonucu ortaya çıkan deformitelerdir. Hiçbir klinik belirti vermeyen çok basit bir deformite olabileceği gibi paraplejiye neden olabilecek kadar ciddi de olabilir. Columna vertebralis anomalilerine sık olarak diğer kemiklerde ve iç organlarda başka konjenital anomalilerde eşlik eder (Özerdemoğlu, 2009).

Columna vertebralis anomalileri için spesifik bir neden saptanmamıştır fakat genetik ve çevresel faktörlerin sıkı bir etkileşim içerisinde columna vertebralis gelişiminde rol aldıkları kabul edilir.

Embriyolojik dönemde somit formasyonu ve segmentasyonunu düzenleyen genlerdeki defektlerin konjenital columna vertebralis anomalisine neden olabileceği gösterilmiştir. Bu genler Homeobox veya Hox genleri olarak adlandırılırlar. Genel olarak genetik geçişin olmadığı kabul edilsede konjenital skolyozlu hastaların birinci derece akrabalarında %5-10 oranında bir risk olduğu saptanmıştır. Vitamin eksiklikleri, hipoksi, hipertermi, ilaçlar, bazı toksik ve kimyasal maddelerinde fetal dönemde anomalilere yol açabileceği saptanmıştır (Özerdemoğlu, 2009).

İskelet Sistemi Gelişimi

İskelet sistemi kıkırdak ve kemik dokularının birlikte oluşturduğu bir sistemdir. Kemik ve kıkırdak dokunun kökeni mezodermdir. Mezodermal hücreler gevşek bağ dokusu olan mezenşimayı yapar. Mezenkim hücrelerinin osteoblast, kondroblast ve fibroblast gibi birçok yapıya dönüşme yeteneği vardır (Malas, 2009).

Notokord ve nöral tüp oluşurken bu yapıların dış yanında mezoderm sütunu oluşur ve bu sütunlar somit adı verilen mezodermal doku parçalarına ayrılırlar. Her somitte vertebra ve kostaların geliştiği sklerotom ve myotomi bölgesindeki hücrelerin myoblastları, dermatom bölgesindeki hücrelerin dermomyotom parçası bulunur (Moore ve Persaud, 2009).

Kemik ve Kıkırdağın Gelişimi

Kıkırdak ve kemik yapıları dorsal mezodermden gelişen somitlerden gelişir. Ancak mezenşimin kemik oluşturma kapasitesi sadece sklerotom hücreleri ile sınırlı değildir. Somatik mezoderm plağıda pelvik halka, omuz ve uzun ekstremite kemiklerinin oluşmasına katkıda bulunur (Malas, 2009).

Kemikler ilk önce yoğunlaşmış mezenkim hücreleri olarak belirirler. Yoğunlaşma hücre farklılaşmasından önceki aşama olan selektif gen aktivitesinin başlangıcını belirler. Kemikleşme türleri yapısal ve bölgesel olmak üzere ikiye ayrılır. Yapısal kemikleşme ise intrakartilaginöz ve intramembranöz kemikleşme şeklinde olur (Sadler, 2011).

Çoğu yassı kemikler membranöz kılıflar içindeki mezenkimden gelişirler bu yolla olan kemikleşmeye intramembranöz kemikleşme denir. Ekstremite kemiklerinin mezenkimal modelleri kıkırdak kemik modellerine dönüşür ve bu kıkırdak modeller daha sonra kemikleşir. Bu yol ile olan kemikleşmeye ise intrakartilaginöz kemikleşme denir (Moore ve Persaud, 2009).

Columna Vertebralis Gelişimi

Vertebralar paraksiyel mezodermden köken alan somitlerin skletorom bölümlerinden gelişirler. Tipik bir vertebra bir vertebral arcus ve içinden spinal kordun geçtiği foramen, corpus, transvers çıkıntı ve spinöz çıkıntıdan oluşur. Gelişimin 4. haftasında sklerotom hücreleri spinal kord ve notokordu çevrelemek üzere pozisyonlarını değiştirirler (Kedzia, 2003). Bu pozisyon değişimi sklerotom hücrelerin aktif migrasyonu ile değil çevre dokuların değişik yönlere büyümesiyle gerçekleşir. Columna vertebralis segmental özellikler gösterir ve sklerotomik bloklar, içlerinde intersegmental arterlerin yer aldığı daha az yoğunluktaki bölgelerle birbirlerinden ayrılırlar. Her sklerotomun kaudal yarısının bitişiğindeki sklerotomun sefalik yarısının içine doğru büyüyerek kaynaşır, bu olaya resegmentasyon denir. Resegmentasyon ile her bir vertebra bir somitin kaudal yarısı ile komşu somitin kranial yarısından meydana gelmiş olur (Moore ve Persaud, 2009).

Dış görünüm açısından farklı olacak olan vertebraların şekillenmesi HOX genleri tarafından gerçekleştirilir (Sadler, 2011).

Sklerotom segmentinin kaudal ve kranial kısımları arasında yer alan mezenşimal hücreler iki prekartilaginöz vertebra corpusu arasındaki boşluğu doldururlar ve intervertebral disklerin yapısına katılmış olurlar. Notokord vertebralarda gerilerken intervertebral disk bölgesinde varlığını devam ettirir ve nükleus pulpozusun yapısına katılır. Nükleus pulpozus anulus fibrozusun sirküler lifleri ile sarılır ve bu iki yapı intervertebral diski oluşturur (Sadler, 2011).

Vertebralar oluşurken omurganın iki ana primer lordozları, torasik ve sakral lordozlar ortaya çıkar. Çocuğun başını tutmaya başlamasıyla servikal lordoz, yürümesiyle de lumbar lordoz gibi ikincil lordozlar ortaya çıkar (Moore ve Persaud, 2009).

Columna Vertebralis Anatomisi

Columna vertebralis morfolojik yapı ve lokasyonlarına göre 5 grupta incelenen 33 vertebradan oluşur. Ancak vertebra sayısı 32-35 arasında değişkenlik gösterebilir. Toplam uzunluğu yetşkin erkeklerde yaklaşık 70 cm, kadınlarda 60 cm civarındadır. Bu mesafenin yaklaşık 12 cm'i servikal bölgeye, 28 cm'i torakal bölgeye, 18 cm'i lumbal bölgeye, 12 cm'i ise sakral ve koksigeal bölgeye aittir. Bu uzunluğun yaklaşık ¼'lük kısmını da corpus vertebralar arasında bulunan discus intervertebralisler oluşturur (Ozan, 2014).

Columna vertebralis baş ile göğüs ve karın boşluğunda bulunan organları taşır ve bu yapılara destek olur. Columna vertebralisin servikal bölgesi başın desteklenmesi ve hareketleri ile ilgilidir. Bir çift vertebral arter servikal vertebraların processus transversuslarındaki foramen transversarium'lar içinde her iki tarafta yukarıya çıkarlar ve foramen magnumdan geçip beynin kanlanması için arteria carotis interna'lara katılır. Torakal bölgesi ise thoraks'ı destekler ve bu bölgede yer alan kaslar ve fasyalar için tutunma yerleri oluşturuken diğer kemikler için de eklemleşme bölgeleri sağlar. Lumbal bölge abdomeni destekler ve sakral bölgede pelvis arka yüzünün iskeletini oluşturmanın yanı sıra vücut ağırlığının pelvisden alt ekstremitelere aktarılmasını sağlar (Drake ve ark. 2007).

Columna vertebralisde vertebraların corpus ve arcusları arasında oluşan canalis vertebralis'de medulla spinalis denilen önemli bir organ bulunur. Büyüme sırasında columna vertebralis medulla spinalis'den daha hızlı gelişir ve dolayısıyla yetişkinde medulla spinalis columna vertebralis'i tam olarak dolduramaz. Yetişkinde medulla spinalis L1 ve L2 vertebralar arasında sonlanır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Columna vertebralis 26 kemikten oluşur. Bunların 7'si servikal, 12'si torakal ve 5'i lumbal olmak üzere toplam 24 tane vertebra, 1 tane sakrum ve 1 tanede koksiksdir. Sakrum 5 tane sakral vertebranın koksiks ise 4 tane koksigeal vertebranın kaynaşması ile oluşur. İlk 24 vertebra hareketli eklemlerle birbirlerine bağlandıkları için bu vertebralara gerçek vertebralar veya presakral vertebralar, geriye kalan 9 vertebrada ilk 5 i ve son 4'ü kendi arasında kaynaştığı için yalancı veya sabit vertebralar denilmektedir (Arıncı ve Elhan, 2006).

Columna vertebralis dört bölümde kavis yapar. Servikal kavis veya lordosis cervicis atlas ile T2 vertebra arasındadır ve arkaya doğru konkav'lık gösterir. Kavsin tepe kısmı C4 ve C5 arasındadır. Torakal kavis veya kyphosis thoracica T2 ile T12 vertebralar arasında ve öne doğru konkavdır. Kavsin tepe kısmıda T6-T7 vertebralar arasındadır. Lumbal kavis yani lordosis lumbalis T12 ile L5 arasındadır ve arkaya doğru konkavdır. Kavsin tepe kısmı L3 vertebra seviyesindedir. Sakral kavis yani kyphosis sacralis L5 vertebra ile koksiks arasındadır ve öne doğru konkavdır. Kavsin tepesi S3 vertebradadır (Ozan, 2014).

Kavisler intra uterin dönemin yedinci haftasında görünmeye başlar. Torakal ve sakral kavisler fetal yaşamda belirginleştiği için primer kavislerdir. Servikal ve lumbal kavislerde fetal yaşamda vardır fakat doğumdan sonra belirginleştiği için sekonder kavisler olarak bilinir

(Ozan, 2014). Primer kavislerin nedeni vertebraların corpuslarının arka kısımlarının bu bölgelerde daha kalın olmasıdır. Sekonder kavisler ise discus intervertebralislerin bu bölgelerde ön kısımlarının daha kalın olması ile oluşur (Arıncı ve Elhan, 2006).

Servikal kavis, yenidoğan başını tutmaya başladığında yani ilk 3-4. aylarda ve dik olarak oturmaya başladığında belirginleşir. Lumbal kavis ise kişi 12-18. aylarda yürümeye başladığında belirginleşir. Yetişkinlerde en az belirgin olan kavis servikal kavisdir. Kadınlarda lumbal kavis daha büyüktür. Üst torakal bölgede sık olarak kişi hangi elini baskın olarak kullanıyorsa o tarafa doğru konveks olan lateral kavisde bulunur (Ozan, 2014).

Vertebra

Genel olarak tipik bir vertebra corpus vertebrae ve arcus vertebrae olarak isimlendirilen iki bölümden oluşur. Corpus vertebrae'lerin arasında da discus intervertebralis'ler bulunur ve böylece sağlam bir sütun oluşmuş olur. İlk iki servikal vertebra arasında discus intervertebralis bulunmaz. İntervertebral diskler hem columna vertebralis'in hareketlerine izin verir hem de kuvveti absorbe ederler (Gökmen, 2008).

Vertebraların ön kısmında bulunan corpus vertebralis silindirik yapıda alt ve üst yüzleri pürtüklü ve süngerimsi yapıdadır. Bu yüzlere facies intervertebralis denir. Facies intervertebralis'lerin discus intervertebralisle temas eden kısımlarının dış kenarında halka şeklinde kompakt kemikle çevrilmiş yapıya epiphysis anularis denir. Corpus vertebranın foramen vertebra'ya bakan arka yüzünde büyük düzensiz delikler vardır. Bu deliklerden vena basivertebralis geçer ve bu deliklere foramen basivertebrale denir (Ozan, 2014).

Vertebraların arkasında bulunan kemer şeklindeki yapıya arcus vertebra denir. Arcus vertebrae'nin gövdeye tutunan bölümüne pediculus arcus vertebrae, arka kısmına ise lamina arcus vertebrae denir. Pediculus arcus vertebrae kısa ve kalın iki çıkıntı şeklindedir. Corpusun üst kısmında, dış ve arka yüzlerinin birleştiği yerden başlar ve arkaya doğru uzanıp transvers çıkıntının olduğu yerde lamina ile birleşir. Pediculus vertebrae'nin üst kısmındaki çentiğe incisura vertebralis superior alt kısmındaki çentiğe ise incisura vertebralis inferior denir. Bir vertebranın incisura vertebralis superior'u ile diğer vertebranın incisura vertebralis inferior'u vertebralar eklem yaptığında foramen intervertebrale'yi oluştururlar. Foramen intervertebrale'den spinal sinirler geçerler. Lamina arcus vertebrae pediküllerden arkaya ve içe

doğru uzanıp foramen vertebrale'yi arkadan sınırlandırırlar. Corpus ve arcus bölümleri arasında kalan deliğe foramen vertebrale denir. Vertebralar üst üste geldiğinde bu delikler canalis vertebralis'i oluşturur (Dere, 2010).

Arcus vertebrae'de 4 eklem çıkıntısı 2 transvers çıkıntı ve birde spinal çıkıntı olmak üzere toplam 7 tane çıkıntı vardır.

Processus articularis superior ve processus articularis inferior; pediculus arcus vertebrae ve lamina arcus vertebrae'nin birleştiği yerden yukarı ve aşağı doğru uzanan sağlı sollu bulunan toplam dört tane çıkıntıdır. Processus articularis superiorun eklem yüzü arkaya, inferiorun ki ise öne bakar ve üst vertebradaki inferior çıkıntının eklem yüzü ile alt veretbradaki superior çıkıntının eklem yüzü birbirleri ile eklemleşir (Drake ve ark. 2007).

Processus transversus; İki tarafta pediculus ve laminanın birleşme yerinden yanlara doğru uzanan her vertebrada iki adet olan çıkıntılardır. Bu çıkıntıya kaslar ve bağlar tutunur (Ozan, 2014).

Processus spinosus; İki taraf lamina arcus vertebrae'nin birleşme yerinden arkaya doğru uzanan tek çıkıntıdır. Bu çıkıntıyada bağlar ve kaslar tutunur (Arıncı ve Elhan, 2006).

Vertebrae Cervicalis

Toplam yedi adet vertebra cervicalis vardır. Bu yedi vertebradan birinci, ikinci ve yedinci vertebra diğerlerinden farklıdır. Hareketli vertebraların en küçük olanlardır. Tipik servikal vertebraların corpusları küçük, ovalimsi ve transvers yönde uzun diktörtgen şeklindedir. Corpusların üst yüzü transvers yönde konkav olup yan kenarları yukarıya doğru uzayıp processus uncinatus'u oluşturur. Vertebralar üst üste konulduğunda bu çıkıntılar üstündeki vertebranın corpusunun alt kenarı ile unkovertebral eklem yani Luchka eklemini oluşturur. Foramen vertebrale'leri büyük ve üçgen şeklinde, lamina arcus vertebrae'leri uzun ve dar, proccessus spinosusları çatallı ve kısadır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Vertebrae cervicalis'lerin en karakteristik özelliği processus transversus'lardaki foramen transversarium'dur. C7 vertebra hariç diğer servikal vertebralardaki bu foramenden a. v. vertebralisler geçer. C7'deki foramen transversarium'dan sadece v. vertebralis accessoria geçer. Foramen transversarium'un lateralinde kalan kısım embriyolojik dönemde servikal kostaların artıklarıdırlar. Bu kısmın ön ucundaki çıkıntıya tuberculum anterius, arka ucundaki çıkıntıya da tuberculum posterius denilir. Altıncı servikal vertebradaki tuberculum anterius'a

önünden a. carotis communis'den nabız alındığı için tuberculum caroticum da denilir. Servikal vertebraların processus transversus'larında foramen transversarium'ların lateralinde ve üst yüzde, spinal sinirlerin geçtiği sulcus nervi spinalis denilen oluk bulunur. Birinci, ikinci ve yedinci vertebralar atipiktir (Ozan, 2014).

C1 Vertebrae Cervicalis (Atlas)

En geniş servikal vertebradır. Corpus vertebrae ve processus spinosus'u yoktur. Processus transversus'u uzundur. Atalas'ın eklem çıkıntılarının bulunduğu kısma massa lateralis atlantis denir. Buradaki eklem yüzlerinin üstte olan ve oksipital kemiğin kondilleri ile eklem yapan kısmına facies articularis superior denir. Alt eklem yüzüne ise facies articularis inferior denir (Ozan, 2014).

Her ik tarafta bulunan massa lateralis'leri birbirine bağlayan kemerlerden önde olana arcus anterior atlantis arkada olana ise arcus posterior atlantis denir. Arcus atlantis anterior'un ön yüzünde bulunan çıkıntıya tuberculum anterius, arka yüzünde bulunan eklem yüzüne ise fovea dentis denir ve bu kısımla dentis eklem yapar. Arcus posterior atlantis'in arka orta kısmındaki çıkıntıya tuberculum posterius denir. Arcus posterior atlantis'de sulcus arteria vertebralis bazen tam kapanarak canalis arteriae vertebralis denen bir yapı bulunur ve içinden a. vertebralis ile n. suboccipitalis geçer (Arıncı ve Elhan, 2006).

C2 Vertebrae Cervicalis (Axis)

Servikal vertebraların en kuvvetlisidir. Atlas ile eklem yapan dens axis olarak isimlendirilen bir çıkıntısı vardır. Bu çıknıtının tepesine apex dentis denir. Dens axisi arkasında yer alan ligamentum transversum atlantis pozisyonunda tutar. Lamina arcus vertebrae'si diğer vertebralara göre daha kalındır. Processus transversusları küçük ve künttür. Foramen transversarium'ları atlasınkinden küçük fakat diğer servikal vertebralarınkinden büyüktür. Processus spinosus'u geniş ve kuvvetlidir ve alt yüzü oluklu, arka ucu da çatallıdır (Dere, 2010).

C7 Vertebrae Cervicalis (Vertebra Prominenes)

Processus spinosus'u ve processus transversus'ları en uzun servikal vertebradır. Processus spinosusu'u çatalsız ve gözle görülebilen, fleksiyon yapıldığında el ile hissedilebilen tek servikal vertebradır. Bu nedenle klinikte adaptasyon nokyası olması bakımından önemlidir. En küçük foramen transversarium'ları olan servikal vertebradır ve buradan a. v. vertebralis geçmez sadece v. vertebralis accessoria geçer (Ozan, 2014).

Vertebrae Thoracicae

Corpus vertebrae'leri servikal vertebralardan büyük, lumbal vertebralardan küçüktür. Şekil olarak kalbe benzer. En karakteristik özellikleri corpuslarında caput costa'ların eklem yapacağı fovea costalis superior ve inferior'un bulunması ayrıca proc. transversus'larında da costaların eklem yapacağı fovea costalis processus transversi'lerin bulunmasıdır. Torakal vertebralarda foramen transversarium yoktur. Foramen vertebrale'leri küçük ve yuvarlaktır. Processus spinosus'ları uzun olup aşağı doğru çok meyillidir. Yukarı doğru uzanan proc. articularis superior'un eklem yüzü düz olup arkaya, dışa ve yukarıya bakar. Aşağı doğru uzanan proc. articularis inferior'un eklem yüzü ise öne, içe ve aşağıya bakar. Birinci, dokuzuncu, onuncu, onbirinci ve on ikinci torakal vertebralar diğer torakal vertebralardan biraz farklıdır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Birinci torakal vertebra, gövdesinde en fazla eklem yüzü bulunan vertebradır. Gövdesinin iki tarafında 1,5 eklem yüzü bulunur. Ayrıca servikal vertebralarda bulunan processus uncinatus da vardır (Ozan, 2014).

Dokuzuncu torakal vertebra sık olarak 10. kosta ile eklem yapmaz ve bu nedenle gövdesinin altındaki yarım eklem yüzü bulunmaz.

Onuncu torakal vertebra corpusunda 10. kosta için tam bir eklem yüzü bulunur.

Onbirinci ve onikinci torakal vertebralarda ise sadece corpuslarında 11. ve 12. kostalar için tam eklem yüzü vardır. Processus transversus'larında eklem yüzü yoktur (Gökmen, 2008).

Vertebrae Lumbales

Corpus vertebrae'leri büyük ve böbrek şeklinde foramen vertebrale'leri ise üçgen şeklindedir. Foramen transversarium'ların bulunmamasıyla servikal vertebralardan, corpuslarında ve proc. transversus'larında eklem yüzü bulunmamasıyla da torakal vertebralardan ayrılır. Proc. spinosus'ları kısa, kalın ve dörtgen şeklindedir. Proc. transversus'larına proc. costarius da denir ve kökünde bulunan çıkıntıyada proc. accessorius denir. Proc. articularis superior'u arkaya, içe bakar eklem yüzü de konkavdır ve arka yüzünde bulunan çıkıntıyada proc. mamillaris denir (Arıncı ve Elhan, 2006).

Os Sacrum

Beş adet vertebranın birleşmesi ile oluşur. Büyük ve üçgen şeklinde bir kemik olup pelvis iskeletinin arkasında bulunur. Yanlarda os ilium

ile üstte 5. lumbal vertebra ile ve aşağıda ise os coccygis ile eklem yapar. Tabanına basis ossis sacri, tepesine apex ossis sacri, ön yüzüne facies pelvica, arka yüzüne facies dorsalis, yan yüzlerine ise facies lateralis denir. İçinde bulunan kanala canalis sacri denir. S1 vertebra gövdesinin üst kenarının öne doğru yaptığı çıkıntıya promontorium denir. Ayrıca S1 vetebrada proc. articularis superior'da bulunur. Linea transversa facies pelvica'da görülen dört adet çizgi şeklinde kabartıdır. Sakral vertebraların birleşme yerini gösterir (Schünke ve ark. 2007).

Facies dorsalisde proc. spinosusların birleşmesi ile crista sacralis mediana, proc. articularislaerin birleşmesi ile de her iki yanda crista sacralis medialis ve proc. transversusların birleşmesi ile de her iki tarafta crista sacralis lateralis oluşur. Facies dorsalis'de crista sacralis lateralis ve medialis arasında içinden spinal sinirlerin arka dallarının geçtiği foramina sacralia posteriora bulunur. Facies pelvica'da ise aynı şekilde foramina sacralia anteriora bulunur. Canalis sacralisin facies dorsalisdeki crista sacralis mediana'nın altındaki açıklığa hiatus sacralis denir. Bu açıklık S5 vertebranın lamina arcus vertebrae'larinin birleşmemesi ve proc. spinosus'unun olmamasından kaynaklanır. Hiatus sacralis'i yanlardan cornu sacrale'ler sınırlar. Cornular S5 vertebranın proc. articularis inferior'larıdırlar (Arıncı ve Elhan, 2006).

Os Coccygis

Son dört rudimenter omurun birleşmesinden oluşur. Bazen 5 bazende 3 omur kalıntısından oluşur. Üstte sacrum ile eklem yapar bazende kaynaşmış olarak görülür. Üst uçtan yukarıya doğru olan çıkıntıya cornu coccygeum denir (Arıncı ve Elhan, 2006).

COLUMNA VERTEBRALİSİN KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Columna vertebralisin konjenital anomalileri embriyonun ilk 6 haftasında olan gelişim bozukluğu sonucu ortaya çıkan deformitelerdir. Hiçbir klinik belirti vermeyen çok basit bir deformite olabileceği gibi paraplejiye neden olabilecek kadar ciddi de olabilir. Columna vertebralis anomalilerine sık olarak diğer kemiklerde ve iç organlarda da başka konjenital anomaliler eşlik eder (Özerdemoğlu, 2009).

Columna vertebralis anomalileri için spesifik bir neden saptanmamıştır fakat genetik ve çevresel faktörlerin sıkı bir etkileşim içerisinde columna vertebralis gelişiminde rol aldıkları kabul edilir. Embriyolojik dönemde somit formasyonu ve segmentasyonunu düzenleyen genlerdeki defektlerin konjenital columna vertebralis anomalisine neden olabileceği gösterilmiştir. Bu genler *Homeobox*

veya *Hox* genleri olarak adlandırılırlar (Özerdemoğlu, 2009). Genel olarak genetik geçişin olmadığı kabul edilsede konjenital skolyozlu hastaların birinci derece akrabalarında %5-10 oranında bir risk olduğu saptanmıştır (Akkaya ve Alanay, 2001). Vitamin eksiklikleri, hipoksi, hipertermi, ialaçlar ve bazı toksik ve kimyasal maddelerinde fetal dönemde anomalilere yol açabileceği saptanmıştır (Malas, 2009).

Columna Vertebralis Anomalilerinin Sınıflandırılması

Columna vertebralisin konjenital anomalileri formasyon ve segmentasyon bozuklukları ve kompleks bozukluklar olarak sınıflandırılırlar. Formasyon bozukluğu kama vertebra gibi kısmi veya hemivertebra gibi tam olabilir. Columna vertebralisin ön kısmında olursa kifoz, arka kısmında olursa lordoz, lateralde olursa skolyoz deformitesi oluşur. Kelebek vertebra anterior formasyon bozukluğudur. Her iki tarafta pedicul bulunmakla beraber vertebra corpusunun anteriorunda defekt vardır ve bu nedenle kifoza neden olur. Corpusun anteriorundaki defekt asimetrik olursa hemivertebraya benzer şekilde skolyoza sebep olur (Özerdemoğlu, 2009).

Formasyon bozukluklarından en sık görüleni lateralde oluşan hemivertebra ve neden olduğu skolyozdur. Hemivertebra inkarsere ve segmentli olmasına göre alt gruplara ayrılır. İnkarsere hemivertebrada hemivertebranın üst ve altında bulunan vertebra corpusları hemivertebranın şekline uyum sağladıkları için deformite nadir görülür. İnkarsere olmamış hemivertebra ise skolyozun apeksinde yer alır ve kamalı segmentin büyüklüğüne göre eğrilik olur.

Fetal dönemde columna vertebralisin segmentleşmesinde hata olursa segmentasyon bozuklukları ortaya çıkar. Segmentleşme hiç olmazsa blok vertebra olur ve buna bağlı olarakta columna vertebralis kısa kalır. Posterior segmentasyon bozuklukları lordoza, anterior segmentasyon bozuklukları kifoza, lateraldekiler ise skolyoza neden olur. Posterolateral segmentasyon bozukluğu lordoskolyoza, anterolateral segmentasyon bozukluğu ise kifoskolyoza neden olur (Marks, 2009).

Segmentasyon ve formasyon bozuklukların birlikte olduğu kompleks anomaliye en iyi örnek genellikle torakal vertebrada olan ve agresif seyreden unilateral segmente olmayan columna vertebralis ve kontralateral hemivertebra deformitesidir (Özerdemoğlu, 2009).

Kawakami ve arkadaşları konjenital kifozlu ve skolyozlu hastalar üzerinde yaptıkları bir BT (Bilgisayarlı Tomografi) çalışmasında konjenital columna vertebralis anomalilerini sınıflandırmışlardır. Buna göre

Tip 1: Tek ve basit anomalili

Tip 2: Birden fazla ve basit anomalili

Tip 3: Kompleks anomalili

Tip 4: Segmentasyon bozukluğu

şeklinde dört tip tiplendirme yapmışlardır. Bu sınıflamanın inceleme şekli ve tedavi planlamasında çok yardımcı olacağı vurgulanmıştır. (Kawakami ve ark. 2009)

McMaster ve arkadaşlarıda yaptıkları çalışmalarda konjenital columna vertebralis anomalili olguların prognozunda, %11'inde ilerleme görülmediğini, %14'ünde hafif, %75'in de ise belirgin bir ilerleme olduğunu vurgulamışlardır (McMaster ve ark. 2001).

Konjenital columna vertebralis anomalilerinin prognozunu belirleyen en önemli faktörler

1- Vertebra anomalisinin şekli: Blok columna vertebralislerin seyri daha iyidir ve belirgin bir eğriliğe sebep olmazlar.

2- Anomalinin bulunduğu bölge: Servikal ve lomber bölgelerdeki anomalilerin seyri daha iyi iken torakal ve torakolomber bölgedeki anomalilerin seyri daha kötüdür.

3- Teşhis anında hastanın yaşı: Yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan eğrilikler ilerleyen yıllarda daha fazla artacağından daha kötü prognoza sahiptir özelliklede 10 yaşından sonra daha hızlı ilerler.

4- Eğriliğin yapı ve dengesi: Columna vertebralis deformitesinin omurgayı hangi planlarda etkilediği ve dengeli olup olmadığına göre prognoz etkilenir. Birbirlerini dengeleyen anomaliler belirgin deformatilere yol açmazken sinerjik etki göstercek anomalilerde deformite ve prognoz çok daha kötü olur (Özerdemoğlu, 2009).

Konjenital Skolyoz

Konjenital skolyoz, omurganın oluşum, ayrışma veya her iki evresinde bozulma ile ortaya çıkan doğumsal bir şekil bozukluğudur. Omurganın en sık görülen konjenital deformitesidir (Yılgör, 2019).

Anomali doğuştan olmakla birlikte dışardan görülebilir olması zaman alır. Genellikle 10 yaşından önce belirginleşen eğriliklerin prognozu daha kötüdür. Diğer organlarda ve iskelet sisteminin diğer kısımlarında eşlik eden konjenital anomaliler açısından değerlendirme yapılmalıdır (Marks, 2009).

Omurga muayenesi ayakta dik ve soyunmuş olarak yapılır. Anormal cilt bulguları, omuz ve pelvis seviyeleri, başın ve skapulaların duruşu, her türlü asimetri ve varsa bacaklar arasındaki uzunluk farklarına bakılmalıdır. Omurganın hareket ve esnekliğine bakılmalı ve ölçülmelidir. Göğüs kafesinin genişleme kapasitesi ölçülmelidir.

Konjenital skolyozda yaklaşık %56 oranında nörolojik bozukluk eşlik edebilir. Kas iskelet sistemi ile ilgili göğüs, alt ve üst ekstremite deformiteleri görülebilir. Organlarda ise en çok ürogenital organlarla ilgili anomaliler hipospadias, çift ureter, inmemiş testis, atnalı böbrek gibi görülebilir. Olguların %10-25'inde konjenital kalp hastalıkları görülebilir (Özer, 2008).

Radyolojik incelemede ayakta anteroposterior ve lateral direk grafiler çekilir. Yaşamın ilk yıllarında tam bir kemikleşme olmadığı için direk grafi yerine BT ve MR (Manyetik Rezonans) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Konjenital skolyozda tedavi konservatif ve cerrahi olmak üzere iki şekilde planlanabilir. Konservatif tedavi konjenital skolyozda esas problem columna vertebraliste olduğu için çok sınırlıdır. Alçı ve korse gibi yöntemler denenebilir fakat bu yöntemler eğriliği düzeltmez ilerlemesini azaltabilir ve cerrahi müdahale için zaman kazanılmış olur. Cerrahi tedavi en etkili yöntemdir. Cerrahi yöntem hastanın yaşına, deformitenin yeri ve şekline, eğriliğin büyüklüğüne ve eşlik eden diğer anomalilere göre değişir (Özerdemoğlu, 2009).

Konjenital Kifoz

Konjenital kifoz terimi ilk kez Von Rokitansky tarafından kullanılmıştır. Kız çocuklarında erkeklere göre daha sık görülür (McAllister, 2012). Konjenital skolyoza göre daha nadir görülür. Tedavi edilmediği zaman paraplejiye ve kardiyopulmoner fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Konjenital kifozlar vertebra corpusunun oluşum kusurundan kaynaklanan, vertebra corpusunun segmentasyonun kusurundan kaynaklanan ve vertebra corpusunun hem oluşum hem de segmentasyon kusurundan kaynaklanan olmak üzere üç grupta incelenebilir (Yaman ve Dalbayrak, 2013). Segmentasyon defektlerine bağlı olanlar daha çok orta torakal ve torakolomber bölgede yer alırlar. Oluşum bozuklukları daha sıktır, tek veya daha fazla seviyede olabilir. Torakal ve torakolomber bölgede daha çok görülür. Her yıl kifozun derecesi artar ve tedavi edilmezse paraplejiye neden olabilir. Tedavisi cerrahidir konservatif tedavi etkisiz ve kötü prognoza sahiptir. Oluşum

defektlerinde esas amaç paraplejiyi engellemek olduğu için beklenmeden tedavi edilmelidir (Özerdemoğlu, 2009).

Konjenital Lordoz

Konjenital lordoz, columna vertebralisin diğer konjenital deformitelerine göre en nadir görülen deformitedir. Gerçek konjenital lordoz ile ilişkili tek embriyolojik kusur, posterior segmentasyon kusurudur. Genelde posterior segmentasyon hatasından kaynaklı olduğu kabul edilir ve 3 yaş civarında tanı konulur. Winter ve ark. konjenital bir lordozu olan hastaların çoğunun bir miktar skolyoz sergilediğini bildirmişlerdir (Winter, 1996). Diğer konjenital omurga defektlerinde olduğu gibi, çeşitli sistemler etkilenebilir. Kardiyopulmoner sistemde, şiddetli lordoz bronşların hem daralmasına hem de gerilmesine neden olarak atelektaziye neden olabilir. Bu hastalar şiddetli pulmoner sıkıntı ile gelebilir. Ek olarak, bu hastalarda genitoüriner ve kardiyak sistemlerin tipik anormallikleri mevcut olabilir. Konjenital lordozlu hastalarda sinir sistemi malformasyonları da görülür. Bu durum nadir olarak kabul edilir, ancak ilişkili ikincil anormallikler nedeniyle tedavi edilmediğinde ciddi bir kusura dönüşebilir (Kaplan, 2005). Tedavi sadece cerrahidir. Deformitenin artmasındaki esas neden anteriordaki büyüme olduğu için anterior füzyon yöntemi cerrahi tedavide tercih edilir. Tedavideki esas amaç eğriyi düzeltmenin yanı sıra solunum kapasitesini iyileştirmektir (Özerdemoğlu, 2009).

Sakral ve Lumbosakral Bölgenin Konjenital Anomalileri

Processus spinosus ve transversus gibi posterior elemanlardaki anomaliler, lamina defektleri, en alt lomber omurganın sakralizasyonu, sakrumun üst kısmının lumbolizasyonu gibi küçük deformiteler ve sakral ve lumbosakral ageneziler gibi daha büyük deformiteler sayılabilir.

Sakral ve Lumbosakral Agenezi

Columna vertebralisin kaudal kısmının gelişmemiş olmasıdır. Nadirdir 1/25000 doğumda görülür. Bu durum, diyabetik annelerin çocuklarında diyabetik olmayan annelere göre daha sık görülür. İnsidans yaklaşık 350 diyabetik anne bebeğinde birdir ve diyabetik hastalarda insidansı genel popülasyona göre yaklaşık 200 kat artmaktadır (Sen ve Patel, 2007). Agenezis seviyesinden itibaren motor ve duyu kaybı bulunabilir. Sakral agenezis'in daha ciddi olgularında lumbal hatta alt torakal vertebralar oluşmadıysa lumbosakral agenezi denir.

Klinik bulgular lezyonun seviyesi ile bağlantılıdır. Nörolojik sekelsiz izole bir bulgu olarak koksiks yokluğundan, sakral veya

lumbosakral ageneziye kadar değişebilir. Alt ekstremiteleri, lomber ve koksigeal omurları ve omuriliğin ilgili bölümlerini etkileyebilir. Nörolojik, ortopedik, gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyak anomaliler, imperforat anüs, malformasyonlu genital organlar, renal displazi veya aplazi ve doğuştan kalp defektleri sıklıkla görülebilir (Boulas, 2009). Parsiyel sakral veya koksigeal agenezisler asemptomatik olabilirler. Lezyon seviyesi kraniyele yükseldikçe semptom ve bulgular belirginleşir. Motor ve duyu kaybı ile birlikte idrar ve gaita inkontinansı ortaya çıkar. Olguların %35'ine anal ve ürogenital sistem olmak üzere organ anomalileri eşlik eder (Ökten, 2012).

Sakralizasyon ve Lumbolizasyon

Lumbosakral bölgedeki vertebra anomalilerinin en dikkate değer olanı vertebraların sıralanışında ortaya çıkan farklılıklardır. Geçişsel lumbosakral vertebra anomalisi olarakda bilinen bu durum toplumun yaklaşık %25'inde görülen konjenital bir anomalidir (Uçar, 2013). Sakralizasyon ve lumbalizasyonu içeren bu anomali çoğu zaman rastlantısal olarak saptanmaktadır. Sakralizasyonda 5. lumbal vertebra, sakral vertebra özelliğini taşır. Lumbal vertebraların sayısı dörde iner. Bazen bir transvers çıkıntı sakrum ile birleşir, bu durumda tek taraflı sakralizasyondan söz edilir. Bunun tersi olarak lumbalizasyon, 1. sakral vertebranın değişerek lumbal vertebra karakteri kazanmasıdır. Bu durumda altı adet lumbal vertebra bulunur. Her iki durumda da hareketli lumbal segment sayısı etkilenir. Bu durum biyomekanik açıdan yük dağılım dengesini bozar ki bu da mekanik tipte bel ağrılarına neden olabilir. Toplumda sakralizasyon sıklığı lumbalizasyona kıyasla daha fazladır (Erkoç, 2014).

Bertolotti Sendromu

Tek taraflı lumbal vertebranın sakralizasonu veya sakral vertebranın lumbalizasyonu Bertolotti Sendromu olarak bilinir. Sakralizasyon veya lumbolizasyon ile bel ağrısı arasındaki ilişki ilk defa 1917'de Bertolotti tarafından tanımlanmış ve Bertolotti sendromu adı verilmiştir (Otani, 2011).

Tek taraflı temas noktası, omurga üstünde normal olmayan bir baskı yapar ve sonuç olarak dönme hareketleri, sakralizasyonun veya lumbalizasyonun bir üst seviyesinde disk fıtıklaşmalarına neden olur. Bu durum bel ağrıları ile beraber ortaya çıkan değişik tipteki nörolojik arazların nedenidir. Bu sendrom son yıllarda artarak teşhis edilmektedir.

Lamina Defektleri

Vertebra arcuslarının açık kalmış olması veya tam birleşmemiş olması halidir. Yarık vertebra Spina Bifida adı ile bilinir. Bu anomali sadece kemik yapılarla ilgili kalmış olabileceği gibi spinal kord etkilenmiş olabilir. Nöral katlantıların gelişimin 3. ve 4. haftalarında anormal şekilde kapanmasıyla ortaya çıkar. Meninksleri, vertebraları, kasları ve deriyi de kapsayabilen bu anomaliler nöral tüp defektleri olarak bilinirler. Spina Bifida spinal bölgede görülen nöral tüp defektlerini tanımlayan genel bir terimdir. Spina Bifida'nın iki tipi vardır (Sadler, 2011).

Spina Bifida Okülta

Üstü deri ile örtülü sinir dokusunu ilgilendirmeyen vertebral arcus defektlerini kapsar. Genellikle lumbosakral bölgede L4-S1'de görülür. Defektin üzerindeki deri çoğunlukla kıllarla kaplıdır. Çoğu kez hiçbir semptom göstermezler. Ancak bu olguların bir kısmına, dermoid tümör, lipom, diastematomiyeli, dural bant, kalın filum terminale gibi diğer bazı konjenital anomaliler de eşlik edebilmektedir Bu olguların bir kısmında, gerilmiş omurilik'e bağlı olarak bacaklarda güçsüzlük, atrofi, yürüme güçlüğü, idrar ve gaita inkontinansı, ayak deformiteleri gibi semptomlar görülebilir. Bu tip gizli patolojilerin en önemli olgusu, lezyon seviyesi ile uyumlu olarak görülen, orta hat gamzesi, aşırı kıllanma, ciltte şarap rengi leke veya cilt altı lipom dokusu gibi cilt patolojileridir (Atabay ve İplikçioğlu, 1994).

Spina Bifida Sistika

Nöral doku veya meninkslerin kist benzeri bir kese oluşturduğu, deri bütünlüğünün bozulması ile karakterize ciddi bir nöral defekt tipidir. Bu tip defektler çoğunlukla lumbosakral bölgede yerleşmiştir. Genellikle mental retardasyon bulunmaz. Bazı olgularda, defektten dışarıya sadece içi sıvı dolu meninksler fıtıklaşmış olarak görülür. Bazılarında ise kesenin içinde nöral doku da bulunabilir. Medulla spinalis columna vertebralis'e yapışık ve gergin olduğundan hidrosefali de eşlik edebilir (Sadler, 2011).

Spina bifida sistika prenatal dönemde ultrasonla ve anne serumu ve amniyon sıvısında alfa-fetoprotein seviyelerinin ölçülmesiyle teşhis edilebilir. Columna vertebralis gebeliğin 12. haftasından itibaren görüntülebildiğinden vertebral arcuslardaki defektler ancak bu haftadan sonra görüntüleme yöntemleri ile saptanabilirler. Son dönemlerde tedavi olarak defekt gebeliğin 28. haftasında intrauterin cerrahi yöntemiyle

kapatılmaktadır. Defektin anne karnında kapatılması ile hidrosefali sıklığı azalmakta, idrar ve dışkı kontrolü ve alt ekstremitelerin motor gelişimleri daha iyi hale gelmektedir (Sadler, 2011).

Nöral tüp defektleri hipertermi, valproik asit ve hipervitaminozis A ve başka tetrojenlerin etkisiyle oluşabilmektedir ama çoğunun oluşmasında birden fazla etken sorumludur. Nöral tüp defektli bir çocuğu olan ailenin diğer çocuklarında da nöral tüp defekti olma ihtimali toplum insidansına göre daha yüksektir. Son yıllarda yapılan çalışmalar hamilelikten 2 ay önce alınmaya başlanacak günlük 400 mikrogram folik asidin nöral tüp defekti insidansını yaklaşık %70 azalttığı gösterilmiştir (Sadler, 2011).

Servikal Vertebraların Konjenital Anomalileri

Nadir görülmekle birlikte neden oldukları stenoz ve instabiliteden dolayı ortaya çıkabilecek nörolojik defisitler nedeniyle önemli anomalilerdir. Asemptomatik olabilecekleri gibi ölümle sonuçlanabilecek ciddi durumlara da sebep olabilirler. Vakaların çoğunda komplikasyon çıkıncaya kadar teşhis koymak mümkün olmayabilir ya da tesadüfen tanı konulur. Basiler impresyon, oksipitoservikal sinostoz, odontoid anomalileri, oksipitoservikal bileşkede en sık görülen anomalilerdir. Bir başka önemli servikal vertebra anomaliside Klippel-Feil Sendromu'dur (Özerdemoğlu, 2009).

Klippel-Feil Sendromu

Klippel-Feil Sendromu gestasyonun 8. haftasında servikal somitlerin segmantasyonunda yetersizlik sonucu gelişen ve en az iki servikal segmentte füzyon görülen konjenital bir anomalidir (Tracy, 2004). Klippel-Feil sendromu ilk olarak Klippel ve Feil tarafından "akciğer tıkanıklığı ve nefrit ile birlikte plörezi" açısından değerlendirilen 46 yaşındaki bir terzide görüldüğü gibi tanımlandı. Bu hastanın boynu kısa, arka saç çizgisi düşük ve servikal omurganın konjenital segmentasyon defektinin neden olduğu boyunda sınırlı hareket açıklığı vardı (Klippel, 1975). Kısa boyun, düşük saç çizgisi ve ileri derecede kısıtlanmış boyun hareketleri Klippel-Feil sendromlu hastaların %50'sinde mevcuttur. Boyun hareketlerinin kısıtlığı en çok karşılaşılan klinik bulgudur. Klippel-Feil sendromunun insidansının yaklaşık olarak 1: 40.000-42.000 doğumda meydana geldiği tahmin edilmektedir (Thomsen, 1997). Yaklaşık 3:2'lik hafif bir kadın üstünlüğü rapor edilmiştir (Tracy, 2004). Hastalığın klinik değerlendirmesi, doğal seyri ve tedavisi, füzyonun patoanatomisinden ve mevcut ilişkili anomalilerin tipi ve ciddiyetinden etkilenir. Bu sendroma renal anomaliler, sağırlık, yüz asimetrisi,

konjenital kalp hastalıkları sıklıklada ventriküler septal defekt gibi anomalilerde eşlik edebilir. Klippel-Feil sendromlu hastalarda doğumda servikal anomaliler olmasına rağmen genellikle daha geç yaşlarda teşhis edilir. Nörolojik, miyelopatik ve biyomekanik şikâyetlerle başvurabilirler. Bununla birlikte, servikal omurganın konjenital sinostozisi olan hastaların en yaygın şikâyetleri ağrı ve nörolojik semptomlar ve boynun azalmış rotasyon, fleksiyon ve ekstansiyonudur. Radyografilerde tesadüfen görülen atlantoaksiyal füzyonlu hastalar, kaudal füzyonu daha fazla olan hastalara göre genellikle daha genç yaşlarda başvurur. Geniş füzyonlu hastalar, belki de kozmetik deformite nedeniyle çok erken yaşta tanı alabilmektedirler (Tracy, 2004).

Odontoid Anomalileri

Odontoid process (dens axis) ile ilgili literatürde tanımlanan konjenital anomaliler; Aplazi, hipoplazi, duplikasyon, condilicus tertius, os terminale (os avis) ve os odontoideum'dur. Bunlardan en sık izleneni os odontoideum'dur.

Embriyolojik gelişim sırasında dens axis (C1 sklerotom) eksen gövdesi (C2 sklerotom) ile kaynaşmaması veya dens axisin apeksinin dens axisin ana kısmı ile kaynaşmamasının neden olduğu öne sürülmüştür. Os odontoideum'un etiyolojisi belirsizliğini hala koruyor; hem edinilmiş hem de doğuştan mekanizmalar ileri sürülmüştür (Dai, 2000). 1863 yılında, dens axisin gövdesinden ayrı olarak bulunması ilk olarak bir diseksiyon ile tanımlanmıştır. 1886'da Giacomini bu durum için os odontoideum terimini kullanmıştır (Candan, 2014). Bu durum klinik olarak önemlidir çünkü hareketli veya yetersiz yoğunluk, enine atlantal ligamanı atlantoaksiyal hareketi kısıtlamada etkisiz hale getirir. Atlasın eksen üzerinde kayması omuriliğe baskı yapabilir veya vertebral arterlere zarar verebilir. Os odontoideum nadir görülen bir lezyondur ve patogenezi literatürde kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır. Bazı yazarlar bunun doğuştan olduğunu ve atlasın merkezini temsil ettiğini iddia etmişlerdir. Ancak çoğu yazar, bunun dens axisin kronik birleşmemiş kırılmasına yol açan travmanın bir sonucu olduğuna inanmaktadır (Klimo, 2008). Bu hastalar asemptomatik olabilir veya tekrarlayan omurilik yaralanması veya vertebral arter tutulumundan akut veya kronik olarak gelişebilen boyun ağrısı, tortikollis veya nörolojik semptomlara sahip olabilirler (Candan, 2014).

KAYNAKÇA

Akkaya, T. Alanay, A. (2001). Konjenital skolyoz. Hacettepe Ortopedi Dergisi 11(2):89-95.

Arıncı, K., Elhan, A. (2006). Anatomi. 1. cilt, Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi.

Atabay, H., İplikçioğlu, C. (1994). Spina Bifida ve Meningomiyelosel. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 4(1):14-19.

Boulas, M. M. (2009). Recognition of caudal regression syndrome. Advances in Neonatal Care, 9(2):61-69.

Candan, B., Tomruk, O., Yıldız, O., Albay, S. (2014). Dens fracture or odontoid bone. Int J Anat Var (IJAV) 7:14-16.

Dai, L., Yuan, W., Ni, B., Jia, L. (2000). Os odontoideum: etiology, diagnosis, and management. Surgical neurology 53(2):106-109.

Dere, F. (2010). Anatomi atlası ve ders kitabı. İstanbul, Türkiye, Nobel Tıp Kitabevleri.

Drake, R. L., Vogl, W., Mitchell, A. (2007) Tıp Fakültesi Öğrencileri için Gray's Anatomi. 1. İngilizce Baskıdan Çeviri. Güneş Tıp Kitabevleri.

Erkoç, M., Balbaloğlu, Ö., Korkmaz, M., Serin, H. (2014). Bel Ağrısı Şikâyeti ve Geçişsel Lumbosakral Vertebra Anomalisi İlişkisi. Bozok Tıp Dergisi 4(3):24-28.

Gökmen, F. G. (2008). Sistematik Anatomi. İzmir, Türkiye, İzmir Güven Kitabevi

Kaplan, K. M., Spivak, J. M., Bendo, J. A. (2005). Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. The Spine Journal 5(5):564-576.

Kawakami, N., Tsuji, T., Imagama, S., Lenke, L. G., Puno, R. M., Kuklo, T. R., Spinal Deformity Study Group. (2009). Classification of congenital scoliosis and kyphosis: a new approach to the three-dimensional classification for progressive vertebral anomalies requiring operative treatment. Spine 34(17):1756-1765.

Kędzia, A., Czyż, M. (2003). Ossification process and lumbar spine morphology in the prenatal period. Medical Science Monitor 9(9):343-350.

Klimo, P., Kan, P., Rao, G., Apfelbaum, R., Brockmeyer, D. (2008). Os odontoideum: presentation, diagnosis, and treatment in a series of 78 patients. Journal of Neurosurgery: Spine 9(4):332-342.

Klippel, M., Feil, A. (1975). A Case of Absence of Cervical Vertebrae with the Thoracic Cage Rising to the Base of the Cranium (Cervical Thoracic Cage). Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007) 109:3-8.

Malas, M. A., (2009). İskelet Sistemi Embriyo-Fetal Gelişimi ve Patolojik Anatomisi, Türkiye Klinikleri Ort. Trav. Derg. Özel Sayı 2:1-11

Marks, D. S., Qaimkhani, S. A. (2009). The natural history of congenital scoliosis and kyphosis. Spine 34(17):1751-1755.

McAllister, B. D., Rebholz, B. J., Wang, J. C. (2012). Is posterior fusion necessary with laminectomy in the cervical spine?. Surgical neurology international 3:225.

McMaster, M. J., Singh, H. (2001). The surgical management of congenital kyphosis and kyphoscoliosis. Spine 26(19):2146-2154.

Moore, K. L., Persaud, T. V. N. (2009). Klinik yönleriyle insan embriyolojisi (Çeviri). 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.

Otani, K., Konno, S., Kikuchi, S. (2001). Lumbosacral transitional vertebrae and nerve-root symptoms. The Journal of bone and joint surgery. British volume 83(8):1137-1140.

Ozan H. (2014). Premium Ozan Anatomi, Ankara, Türkiye, Klinisyen Tıp Kitabevleri

Ökten, A. İ., Özsoy, M., Menekşe, G., Güzel, A. (2012). Bel Ağrısının Nadir Bir Nedeni; Sakral Agenezis: Olgu Sunumu. Türk Nöroşuriji Dergisi 22(1):42–44

Özerdemoğlu, R. A. (2009). Omurganın Konjenital Anomalileri, Türkiye Klinikleri Ort. Trav. Derg. Özel Sayı 2:12-19

Özer, R. Ö., Karaeminoğulları, O. (2008). Konjenital Skolyoz. The Journal of Turkısh Spinal Surgey 19(3):295–312

Sadler TW. (2011). Langman Medikal Embriyoloji (Çeviri). 11. Baskı, Ankara, Türkiye, *Palme Yayıcılık*

Schünke, M., Schute, E., Schumache, U. (2007). Prometheus Anatomi Atlası (Çeviri). İstanbul, Türkiye, Nobel tıp kitabevleri

Sen, K. K., Patel, M. (2007). Caudal regression syndrome. Medical journal Armed Forces India 63(2):178.

Uçar, D., Uçar, B. Y., Coşar, Y., Emrem, K., Gümüşsuyu, G., Mutlu, S., ... & Gümüş, H. (2013). Retrospective cohort study of the prevalence of lumbosacral transitional vertebra in a wide and well-represented population. Arthritis 2013:1-5

Thomsen, M. N., Schneider, U., Weber, M., Johannisson, R., Niethard, F. U. (1997). Scoliosis and congenital anomalies associated with Klippel-Feil syndrome types I-III. Spine 22(4):396-401.

Tracy, M. R., Dormans, J. P., Kusumi, K. (2004). Klippel-Feil syndrome: clinical features and current understanding of etiology. Clinical Orthopaedics and Related Research 424:183-190.

Winter, R. B., Lonstein, J. E., Boachie-Adjei O. (1996). Congenital spinal deformity. Journal of bone and joint surgery American volume 78(2):300-311.

Yaman, O. Dalbayrak, S. (2013). Kyphosis: Diagnosis, Classification and Treatment Methods. Türk Nöroşirürji Dergisi 23(2):61-73

Yılgör, Ç., Eroğlu, İ. N., Söğünmez, N., Abul, K., Alanay, A. (2019). Konjenital Skolyoz Tanı ve Tedavisi. ACU Sağlık Bil Derg 10(2):148-155

Bölüm 23

SINIF III MALOKLÜZYON VE YÜZ MASKESİ KULLANIMI

Refika TOPAL[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-1961-127X

SINIF III MALOKLÜZYON VE YÜZ MASKESİ KULLANIMI

Sınıf III maloklüzyon Angle tarafından, 1899'da alt çenenin protrüzyonu, alt çene dişlerinin mesial oklüzyonu ve alt kesici dişler ve kanin dişlerin lingual inklinasyonu olarak belirtilmiştir(Angle, 1899).

Sınıf III maloklüzyonlarda, konkav yüz profili, protragnatik mandibula, üst ve alt kesici dişlerde baş başa kapanış ilişkisi ya da üst ve alt kesici dişlerde görülen çapraz kapanış görülebilmektedir(Mermigos ve ark, 1990). Dişsel ve iskeletsel sınıf III maloklüzyon olarak ikiye ayrılmaktadır.

Dişsel sınıf III maloklüzyon; en yaygın kullanım Angle sınıflamasıdır. Üst birinci molar diş sabit kabul edilerek, alt birinci molar dişinin üst birinci molar dişine göre daha mesialde kapanış göstermesidir(Angle, 1899).

İskeletsel sınıf III maloklüzyonu, fonksiyonel sınıf III maloklüzyon ve morfolojik sınıf III maloklüzyon olarak ayırmak mümkündür. Fonksiyonel sınıf III maloklüzyon (psödo prognati); alt ve üst çene kemikleri normal yapıdadır. Prematür kontak, tonsilla hipertorfisi, diş eksikliği, taklit yaparak anormal çene ilişkileri oluşturmak gibi çeşitli nedenlerden dolayı alt çene kapanış esnasında üst çeneye göre daha öne konumlanmasıdır. Bu etkenlerin daha sonra da devam etmesi sonucunda oluşan bu durum morfolojik hale dönüşmektedir. Morfolojik sınıf III maloklüzyon; üst çenenin normal konumda pozisyonlandığı durumlarda, alt çenenin uzayın her üç yönünde de aşırı büyüme göstermesidir. Özellikle sagittal yönde prognatizm görülmektedir. Alt çenenin normal poziyonda konum aldığı, üst çenenin retrogantik durumda olduğu görülmektedir. Üst çene çeşitli etkenlerden dolayı normal gelişim gösterememesinden dolayı ya da küçük boyutlarda olmasında kaynaklamaktadır. Alt çene olması gereken doğru şekilde gelişim göstermesine rağmen üst çene gelişim yetersizliğine bağlı olarak alt çene protrognatik görünümdedir. Diğer bir gözlemlenen durum üst çenenin retrognatik olması ile birlikte alt çenenin de prognatik konumlanmasında oluşan sınıf III maloklüzyonlara rastlanılmaktadır (Graber ve ark, 2016; Litton ve ark;1970)

Sınıf III maloküzyonlarda morfolojik değişkenlikler:

Sınıf III maloklüzyonda, üst çenenin retrognatik olmasında kaynaklanan alt çenede prognatik görünüm vardır. Horizontal ve vertikal yönlerde üst çenenin gelişim yetersizliği sebebiyle, alt çenenin anterior rotasyon yapması ve daha fazla prognatik görünüm oluşturması beklenmektedir (Guyer ve ark, 1986; Ellis ve McNamara, 1984). Üst çenenin

retrognatisine bağlı olarak sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde orta yüzde konkavite görülmektedir. Üst dudak kısa ve daha geri konumlanmaktadır. Alt çenenin prognatisine bağlı olarak sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde ise alt dudak daha ileride konumlanmaktadır (Baccetti ve ark,2007; Guyer ve ark, 1986).

Fonksiyonel sınıf III maloklüzyonlarda, orta yüz bölgesinde görülen konkav profil üst dudağın daha geri ve kısa olmasından, alt dudağın daha ileride olmasından kaynaklamaktadır. Aynı zamanda bu vakalarda üst kesici dişler daha dik konumda bulunduğu ve alt kesici dişlerinde normal konuma olduğu belirtilmektedir (Baccetti ve ark,2007).

Sınıf III maloklüzyonda daha çok alt çenenin protruzyonundan kaynaklandığını belirten araştırmacılar vardır (Jacobson ve ark, 1974 ;Sanborn, 1955). Bunun yanında üst çenenin retrüzyon vakalarının daha sık görüldüğünü belirten araştırmacılar da vardır (Guyer ve ark, 1986; Dietrich,1970). Üst çenenin retrüzyonu ve alt çenenin protruzyonu kombinasyonun %30 oranında erişkin sınıf III iskeletsel maloklüzyon olduğunu belirten araştırmacılar da mevcuttur (Ellis ve McNamara, 1984).

Sınıf III maloklüzyonlarda etyoloji:

Sınıf III maloklüzyonda multifaktöriyel etkenler sebep olmakla birlikte kalıtım en çok etken olduğu bilinmektedir. Kalıtım ve çevresel faktörlerin bir arada etkileşim halinde olabileceği gibi tek başlarında da etken olabileceği belirtilmektedir (Battagel, 1993).

Alt çenenin prognatisinde kalıtımın etken olduğunun en etkili örneğini 1377-1700 yılları arasında yaşayan 9 kuşak boyunca 44 bireyde görülen Habsburg Hanedanlığı'nda görülmektedir (Jacobson ve ark, 1974).

Suzuki (1961), alt çene prognatisi görülen aileler ile yaptıkları çalışmada 243 aileden 1362 kişi değerlendirilmiş, atalarında alt çene prognatisi görülen bireylerin %34,3 'ünde aynı anomaliye rastlanıldığını belirtmektedir. Hem anne hem babada alt çene prognatisi görülen bireylerde çocuklarında %40 oranında aynı anomaliye rastlanıldığını belirtmektedirler. Çalışma sonucunda sınıf III anomalinin karmaşık bir kalıtım mekanizmasının var olduğuna vurgu yapılmaktadır.

Nakasima ve ark. (1982), sınıf II ve sınıf III maloklüzyonların karaniofasiyal yapılarının kalıtsal özlliklerini tespit etmek için 400 bireyde sefalometrik inceleme yapmışlarıdır. Sınıf III anomaliye sahip bireylerde anne ve babalarının dişsel olarak mesial yönde kapanış gösterdikleri ve konkav bir yüz profiline sahip olduklarını belirtmişlerdir. Bu duru-

mun sınıf III bireylerde maoklüzyonun oluşma sebebinin genetik kökenli olduğu düşünülmektedir.

Iwagaki (1938), 2461 Japon diş hekimliği öğrencilerini incelemiş ve öğrencilerde ailelerinin oklüzyonlarına ilişkin sorular yöneltilmiştir. Araştırmada, annede alt çene prognatisi görüldüğü durumlarda çocukların %18'inde, babada alt çene prognatisi görüldüğü durumlarda çocukların %31'inde alt çene prognatisine rastlanılmıştır. Aile bireylerinde maloklüzyonun rastlanmadığı durumlarda ise çocukların sadece %4'ünde alt çene prognatisinin gözlemlendiği belirtilmiştir. Bunun sonucunda sınıf III maloklüzyonun kalıtımsal olduğu ve resesif karakterli olabileceği belirtilmiştir.

Sınıf III maloklüzyonların oluşumunda kalıtım dışında diğer etken faktörler; burun tıkanıklığı, sinüzit, hipertorfik tonsiller, burun deviasyonu gibi etkenler sebebiyle solunum yollarında güçlük sebebiyle dilin aşağıda ve ileri pozisyo almasından dolayı alt çenenin de önde konumlandığı belirtilmektedir (Graber ve ark, 2016). Dudak ve damak yarıkları gibi konjenital deformiteler ile oluşan anatomik defektlerden dolayı sınıf III maloküzyon görülebilmektedir. Kafa ve yüz kemiklerinin gelişimini etkileyerek kraniofasial kemiklerin boyutlarında değişime sebep olan patolojik sebepler ve sendromlar (akondroplazi, crouzon sendronu, akromegali) da sınıf III maolküzyon oluşumunda etkilidir (Profitt ve Fields, 2000).

Dil pozisyonuna bağlı olarak makroglosi ya da lingual frenulumun kısalığından dolayı korpusun kafa kaidesine göre önde konumlanmasına bağlı olarak oluşun sınıf III maloklüzyonlara rastlanmaktadır (Ülgen, 2000). Prematür kontak sebebiyle alt çenenin yanlış ilişki ile önde konumlanması etken sebebini oluşturabilmektedir (Ülgen, 2010; Hickham,1991) Üst çenede diş eksikliği sebebiyle ve erken kaybedilen dişleri sebebine bağlı olarak üst çenenin boyut olarak küçük kalması sınıf III maloklüzyona sebep olmaktadır (Ülgen, 2010).

Sınıf III maloklüzyonlarda tedavi zamanlaması ve tedavisinde yüz maskesi kullanımı :

Sınıf III maloklüzyonların farklı etyolojik faktörlere bağlı oluşarak, tedavi planlamasında değişiklikler oluşturmaktadır. Tedavi planlaması yapılırken etyolojik faktörler, ağız ve çevre dokuların fonksiyonları, overbite miktarı, üst ve alt çenenin iskeletsel gelişim yönü ve şiddeti gibi faktörler etkilemektedir. Üst çenede sagittal ve vertikal yetersizlikten dolayı oluşan sınıf III maloklüzyonlarda, üst çenede ver-

tikal yönde büyüme gerçekleşmezse alt çene anterior ve yukarı yönde rotasyon yapmaktadır. Bunun sonucunda alt çenede prognatizm oluşmasının sebebi aslında alt çenenin boyutundan daha çok pozisyonundan dolayı oluşmasından kaynaklanmaktadır (Profitt, Fields, 2000). Bu bakımdan üst çenenin gelişimi ve üst çene gelişimine yönelik tedaviler sınıf III maloklüzyonlara oldukça önemlidir. Sınıf III maloküzyonların erken dönem tedavisi önerilmektedir (Saadia ve Torres,2000; Joondeph,1993). Erken dönem tedavide hedef; sınıf III maloklüzyona eşlik eden ön çapraz kapanışı düzeltmek, bununla birlikte horizontal çene ilişkilerinin daha da kötü duruma gelmesini engellemektir. İskeletsel anomalileri ve yetersizleri düzeltmek ve daha sonraki büyüme atılım dönemi için iyi bir durum hazırlamaktır. Alt dişlerde genellikle uzun dönem tedavi olunmadığında dişsel kompanzasyon görülmektedir. Erken dönem tedavilerde genellikle iskeletsel ilişki düzeltilerek dişsel kompanzasyon azaltılacaktır. Oklüzal fonksiyonların iyileşmesi sağlanacaktır. İleride ortognatik cerrahi ihtiyacını azaltarak ikinci aşamadaki tedavi işlemlerini kolaylaştıracaktır. Psikolojik ve fiziksel gelişimde çocukluk ve gençlik dönemlerinde daha iyi bir fasiyal estetiğin sağalanarak çocuğun psikososyal gelişimine olumu katkı sağlanacaktır(Ngan, 2005; Joondeph,1993; Campbell, 1983).

Sınıf III maloklüzyonda erken dönem tedavi sonuçlarının ve geç dönem tedavi sonuçlarına kıyasla daha uygun ve iyi kraniofasiyal değişiklikler sağlandığı belirtilmiştir (Yavuz ve ark, 2009; Franchi ve ark, 2004; Kajiyama ve ark, 2004; Baccetti ve ark, 2000, Saadia ve Torres, 2000). Erken dönem tedavi de asıl amaç üst çenede sutural büyümeden yararlanılarak üst çenenin anterior yönde yer değiştirmesini arttırmaktır (Ngan, 2005). Tedavi bitiminde anterior dişlerde oklüzyonun korunması için tedaviye üst santral dişlerin sürmesini takiben başlanması tavsiye edilmiştir (; McNamara ve ark , 2002; Ngan ve ark, 1997; Campbell, 1983). Daha fazla iskeletsel etki ve daha az dişsel etki elde etmek istiyorsak tedaviye 8 yaşından önce üst çenede protrüzyon ile başlanılması önerilmektedir (Profitt ve Fields,2000)

Oppenheim (1944), alt çenenin büyümesinin ve anterior yönde yer değiştirmesinin kontrol edilemeyeceğini, bundan dolayı alt çenenin protrüzyonunu dengelemek için üst çenenin anterior yönde hareket ettirilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Delaire (1997) tarafından "ortopedik yüz maskesi" tanıtılmıştır. Petit ardından, modifiye ederek alın ve çene ucu parçalarını yüzün orta hattından geçen metal bar ile birleştirerek uygulanan kuvvet miktarını

artırmayı ve böylece tedavi süresini kısaltmayı hedeflemiştir (McNamara, 2001).

Ortopedik yüz maskeleri temelde 3 bölümden oluşmaktadır:

I.Yüz maskesi

-Alın bölgesinden destek alan bölüm

-Çene ucundan ve/veya elmacık kemiklerinden destek alan bölüm

-Kuvvetin uygullanacağı prelabial ark

II. Ağız içi ankraj bölgeleri

III. Elastikler (Graber ve ark, 2016).

Yüz maskesinde, elastikler yardımıyla üst çenenin aşağı ve anterior yönde protrüze edilmesini sağlayan ayarlanabilen anterior bar mevcuttur. Üst ve alt çenede palatal düzlemi saat yönünün tersine rotasyonunu en aza indirmek amacıyla protraksiyon elastiklerinin üst çenede kanin dişlere yakın ve oklüzal düzleme 30° açı oluşturacak şekilde yerleştirilmesi tavsiye edilmektedir(Ngan ve ark, 1998; Oppenheim, 1944). Üst çenenin protrüziv yönde hareket etmesi için her iki koldan uygulanan kuvvet ortalama 300-600 gr arasında değişen değerlerdedir (Oppenheim, 1944).

Üst çenede protraksiyon esnasında uygulanan ortopedik kuvvetlere karşı direnç göstermesi için ağız içinde destek üniteler mevcuttur. Ağız içinde destek ünitesi olarak, oklüzyonu tamamen kapalı akrilik plaklar(-Keleş ve ark,2002; Lertpitayakun ve ark, 2001), farklı tipte ve çeşitte üst çene genişletme aygıtları (Tortop ve ark, 2007; Ngan ve ark, 1997), rigit labiolingual arklar(Kılıçoğlu ve Kılıç,1998; Chong ve ark, 1996) kullanılmaktadır.

Üst çenede protrüzyon tedavisinde bazı araştırmacılar, iskeletsel değişimi arttırmak için destek diş ünitesindeki diş sayılarının arttırılmasını tavsiye etmişlerdir (Alcan ve ark, 200). Bonded akrilik splintli üst çene apareyi ile yüz maskesinin iskeletsel etkisini arttımak ve aynı zamanda ağız içerisinde dişlerde oklüzal temasları ortadan kaldırmak ve aygıtın rigiditesini arttımak amacıyla kullanımını tavsiye etmişlerdir (Bacetti ve ark, 1998; Mossaz, 1989).

Sınıf III maoklüzyonlarda genellikle büyüme ve gelişim döneminde üst çenede büyümeyi arttımak amacıyla yüz maskesi oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu tedavide üst çenede protrüzyon meydana gelmesi ile birlikte, üst çenede hem sagittal yönde hem de vertikal yönde de-

ğişiklikler ve iskeletsel, dişsel hareketler birlikte meydana gelmektedir (Nartallo-Turley ve Turley,1998).

Üst çenede yüz maskesi ile protrüzyon tedavisinde meydana gelen değişimler:

- Üst çene anterior yönde yer değiştirme(Saadia ve Torres, 2000; Nartallo-Turley ve Turley,1998;).

- Üst çenede saat yönünün tersi yönünde rotasyon(Nartallo-Turley ve Turley,1998,).

- Alt çenede aşağı ve posterior yönde rotasyon(Üçüncü ve ark,2000; Alcan ve ark,2000).

- Fasiyal profilde düzelme (Saadia ve Torres, 2000; Nartallo-Turley ve Turley,1998)

- Üst çene kesici dişlerde protrüzyon (Saadia ve ark, 2000; Kılıçoğlu ve Kılıç, 1998).

- Alt çenede kesici dişlerde retrüzyon (Macdonald ve ark, 1999; Kılıçoğlu ve Kılıç,1998).

- Dik yön boyutlarında artış (Üçüncü ve ark,2000; Alcan ve ark,2000).)

Sınıf III maloklüzyonların tedavisinde üst çene genişletilmesi sıklıkla uygulanır. Üst çene fasial komplekste frontal, nazal, lakrimal, ethmoid, palatina,vomer, zygoma, inferior nazal konka ve diğer maksiller yarı olmak üzere dokuz kemik ile etkileşim halindedir. Nazomaksiller kompleks gelişiminde üst çenenin kemikleri ile sutural ilişkisi önemlidir. Hızlı üst çene genişletilmesi, üst çenenin diğer kemikler ile yaptığı sutural aktivasyonu değiştirerek suturaların hücresel hareketlenmesini arttırarak, yüz maskesinin protrüziv etkisini arttırmaktadır (Gautam ve ark, 2009; Baccetti ve ark, 1998; Haas ve ark, 1965). Hızlı üst çene genişletilmesi ile üst çene protrüzyon tedavilerinde etkinlikte artış olduğu belirtilmektedir (Gautam ve ark, 2009).

Sınıf III maloklüzyonun tedavisinde hızlı üst çene genisletme ile birlikte yüz maskesi uygulandığında A noktası, ANS ve üst çenede molar dişlerde daha fazla anterior yönde hareket meydana geldiği belirtilmiştir (Baik, 1995). Protrüzyon tedavisi hızlı üst çene genişletmesi ile birlikte yapıldığında, nazomaksiller bölgedeki yapıların anterior ve aşağı yön hareketi üst çenenin doğal büyüme yönüne benzer yöndedir. Üst çenede sagittal yön yetersizlikten kaynaklı Sınıf III maloklüzyonlu bireylerde

protrüzyon ve hızlı üst çene genişletmesi daha etkili bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (Farranato ve ark, 2011; Gautam ve ark, 2009).

Sınıf III maloklüzyonlarda üst çene protrüzyon tedavisinde, psikolojik iyileşme, sosyalleşme, kendine güvenin artması, yüz görüntüsünde olumlu yönde değişim ve düzelme bireyler üzerinde oldukça etkilidir (Hershon and Giddon,1980) Aslında sınıf III maloklüzyonlarda bireylerde asıl şikayet yüz görünümünden kaynaklanmaktadır (Kılıç ve ark, 2010). Bu amaçla konkav yüz profili, retrüziv nasomaksiller ve çevresel yapılar, belirgin şekilde alt çenenin prognatik oluşu sınıf III maloklüzyonlarda ortopedik tedavinin yumuşak dokular üzerine etkilerini incelmişlerdir. Yumuşak dokularda olumlu yönde iyileşme olduğunu belirtmişlerdir (Kırcelli ve Pektas, 2008; Arman ve ark, 2004; Kılıçoğlu ve Kılıç, 1998; Abu Alhaija ve Richardson, 1999; Ngan, 1996b).

Ngan (1996), üst çene protrüzyonunda iskeletsel ve yumusak doku profili üzerine etkilerini değerlendirerek, üst çenenin anterior yön hareketinde iskeletsel dokularda oluşan cevabının %50-%79 ‘unun yumuşak dokularda da izlendiğini, mandibulanın aşağı ve arka yönde rotasyon hareketinin %71-%81’inin yumuşak dokuya yansıdığını rapor etmistir. Maksiller protraksiyon tedavisi ile fasiyal konkavitenin azaltıldığı ve tedavinin etkilerinin özellikle üst dudak bölgesinde daha belirgin olduğu belirtilmiştir (Kılıçoğlu ve Kırlıç, 1998). Ortopedik tedavi ile sert dokularda elde edilen cevap çeneleri örten yumuşak dokularda da izlenmekte ve yumusak doku fasiyal profil iyilestirilmektedir (Kılıç ve ark, 2010).

KAYNAKLAR

Alcan, T., Keles, A., Erverdi, N. (2000). *The effects of a modified protraction headgear on maxilla*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 117(1): 27-38.

Alhaija Abu, E.S., Richardson, A. (1999). *Long-term effect of the chincap on hard and soft tissues.* Eur J Orthod, 21(3): 291–298.

Angle EH. (1899). *Classification of malocclusion*. Dental Cosmos, 41(18):248-64.

Arman, A., Toygar, U.F., Abuhijleh, E. (2006). *Evaluation of maxillary protraction and fixed appliance therapy in Class III patients.* Eur J Orthod , 28(4): 383-392

Baccetti, T., McGill, J.S., Franchi, L., McNamara, Jr. J.A., Tollaro, I. (1998). *Skeletal effects of early treatment of Class III malocclusion with maxillary expansion and facemask therapy*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 113(3): 333-343.

Baccetti, T., Franchi, L., McNamara, J.A. (2000) *Treatment and posttreatment craniofacial*

changes after rapid maxillary expansion and facemask therapy. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 118(4): 404-413.

Baccetti, T., Franchi, L., McNamara, J.A. (2007). *Growth in the untreated Class III subject*. Semin Orthod, 13(3): 130–42.

Baik, H.S. (1995). *Clinical results of the maxillary protraction in Korean children.* Am J Orthod Dentofacial Orthop, 108(6): 583-92.

Battagel, J. (1993). *The Aetiological factors in Class III Malocclusion.* European Journal of Orthodontics, 15:347-370.

Campbell, PM. (1983). *The dilemma of Class III treatment. Early or late?* Angle Orthod, 53(3): 175-191.

Chong, Y.H., Ive, J.C., Artun, J. (1996) *Changes following the use of protraction headgear for early correction of Class III malocclusion*. Angle Orthod, 66(5): 351- 362.

Delaire J (1997). Maxillary development revisited: relevance to the orthopaedic treatment of Class III malocclusions. *The European Journal of Orthodontics*. 19(2), 289-311.

Dietrich, U.C. (1970). *Morphological variability of skeletal class 3 relationships as revealed by cephalometric analysis.* Rep Congr Eur Orthod Soc, 131–43.

Ellis, E., McNamara, J.A. Jr.(1984). *Components of Adult Class III Malocclusion* .Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 42:295-305.

Farronato, G., Giannini, L., Galbiati, G., Maspero, C. (2011). *Sagittal and vertical effects of rapid maxillary expansion in Class I, II, and III occlusions*. Angle Orthod, 81(2): 298-303.

Franchi, L., Baccetti, T., McNamara, Jr. J.A. (2004). *Postpubertal assessment of treatment timing for maxillary expansion and protraction therapy followed by fixed appliances*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 126(5): 555-68.

Gautam, P., Valiathan, A., Adhikari, R. (2009). *Maxillary protraction with and without maxillary expansion: a finite element analysis of sutural stresses*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 136(3): 361-366.

Guyer, E.C., Ellis, E., McNamara, J.A., Behrents, R.G. (1986). *Components of Class III Malocclusion in Juveniles and Adolescents*. The Angle Orthodontics, 56:7- 30.

Graber, L.W., Vanarsdall, R.L., Vig, K.W and Huang G.J. (2016). *Orthodontics: Current Principles and Techniques.(Fifth Edition),* United States:Mosby İmprint, 33-514.

Haas AJ. (1965). *The Treatment Of Maxillary Deficiency By Opening The MidpalatalSuture.* Angle Orthod, 35(3): 200-217.

Hershon, L.E., Giddon, D.B. (1980). *Determinants of facial profile self-perception*. Am J Orthod, 78(3): 279-295.

Hickham, J.H. (1991). *Maxillary Protraction Therapy: Diagnosis and Treatment.* Journal of Clinical Orthodontics, 25:102-113.

Iwagaki, H. (1938). Hereditary Influence of Malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery* 1938; 24:328-338.

Jacobson, A., Evans, W.G., Preston, C.B., Sadowsky, P.L. (1974). *Mandibular prognathism*. Am J Orthod, 66(2): 140–71.

Joondeph, D.R. (1993). *Early orthodontic treatment*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 104(2): 199-200.

Kajiyama, K., Murakami, T., Suzuki, A. (2004). *Comparison of orthodontic and orthopedic effects of a modified maxillary protractor between deciduous and early mixed dentitions*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 126(1): 23-32.

Keles, A, Tokmak, E., Erverdi, N., Nanda, R. (2002). *Effect of Varying the Force Direction on Maxillary Orthopedic Protraction.* Angle Orthod, 72(5): 387–396.

Kılıç, N., Çelikoğlu, M., Oktay, H. (2010). *Effects of the functional regulator III on profile changes in subjects with maxillary deficiency.* Eur J Orthod, 32(6): 729-734.

Kılıçoğlu, H., Kırlıç, Y. (1998). *Profile changes in patients with class III malocclusions after Delaire mask therapy.* Am J Orthod Dentofacial Orthop, 113(4): 453-462.

Kırcelli, B.H., Pektas, Z.O. (2008). *Midfacial protraction with skeletally anchored face mask therapy: a novel approach and preliminary results*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 133(3): 440-449.

Lertpitayakun, P., Miyajima, K., Kanomi, R., Sinha, P.K. (2001). *Cephalometric Changes After Long-Term Early Treatment With Face Mask and Maxillary Intraoral Appliance Therapy*. Semin Orthod, 7(3): 169-179.

Litton, S.F., Ackermann, L.V., Isaacson, R.J., Shapiro, B.L. (1970). *A Genetic Study of Class III Malocclusion.* American Journal of Orthodontics, 58:565-577.

Macdonald, K.E., Kapust, A.J., Turley, P.K. (1999). *Cephalometric changes after the correction of class III malocclusion with maxillary expansion/ facemask therapy*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 116(1): 13-24.

McNamara ,J.A., Brudon, W.L., Kokich, V.G. (2001). *Orthodontics and dentofacial orthopedics*.(First edition), Michigan: Needham Press, 22-532.

Mermigos, J., Full, C.A., Andreasen, G. (1990). Protraction of the maxillofacial complex. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1990 Jul;98(1):47-55.

Mossaz, C.F.(1989). *Slow maxillary expansion: a comparison between banded and bonded appliances.* Eur J Orthod, 11(1): 67-76.

Nakasima, A., Ichinose, M., Nakata, S.,Takahama, Y. (1982). *Hereditary Factors in the Craniofacial Morphology of Angle's Class II and Class III Malocclusions*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 82:150- 156.

Ngan, P., Hagg, U., Yiu, C., Merwin, D., Wei, S.H.Y. (1996a). *Soft tissue and dentoskeletal profile changes associated with maxillary expansion and protraction headgear treatment*. Am J Orthod Dentofac Orthop, 109(1): 38-49.

Ngan, P., Hägg, U., Yiu, C., Merwin, D., Wei, S.H. (1996b). *Treatment response to maxillary expansion and protraction.* Eur J Orthod, 18(2): 151-168.

Ngan, P.W., Hagg, U., Yiu, C., Wei, S.H. (1997). *Treatment response and long-term dentofacial adaptations to maxillary expansion and protraction*. Semin Orthod, 3(4): 255- 64.

Ngan, .P, Yiu, C., Hu, A., Hagg, U., Wei, S.H., Gunel, E. (1998). *Cephalometric and occlusal changes following maxillary expansion and protraction.* European Journal of Orthodontics, 20(2), 237-54.

Ngan, P. (2005). *Early Timely Treatment of Class III Malocclusion*. Semin Orthod , 11(3): 140-145.

Oppenheim, A. (1944). *A possibility for physiologic orthodontic movement*. American Journal of Orthodontics and Oral Surgery, 30(7), 345-368.

Profitt, W.R., Fields, H.W.(2000). Contemporary Orthodontics. 3nd Ed. St Louis: Mosby,1-363.

Saadia, M., Torres, E. (2000). *Sagittal changes after maxillary protraction with expansion in class III patients in the primary, mixed, and late mixed dentitions: a longitudinal retrospective study*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 117(6): 669-680.

Sanborn, R.T. (1995). *Differences between the facial skeletal patterns of class III malocclusion and normal occlusion.* Angle Orthod, 25: 208–22.

Suzuki. S. (1961). *Studies on the so-called Reversed Occlusion*. J Nilhon Univ Sch Dent, 5:51-58.

Tortop, T., Keykubat, A., Yüksel, S. (2007). *Facemask therapy with and without expansion*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 132(4): 467-474.

Üçüncü, N, Üçem, T.T., Yüksel, S. (2000). *A comparison of chincap and maxillary protraction appliances in the treatment of skeletal Class III malocclusions*. Eur J Orthod, 22(1): 43-51.

Ülgen M.(2000). *Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı*. İstanbul, TC. Yeditepe Üniversitesi Yayınları, 151-205.

Ülgen M.(2010). *Ortodontik Tedavi Prensipleri*. Ankara,TC. Ankara Üniversitesi Yayınları, 197-222.

Yavuz, D., Halıcıoğlu, K., Ceylan, D. (2009). *Face Mask Therapy Effects in Two Skeletal Maturation Groups of Female Subjects with Skeletal Class III Malocclusions*. Angle Orthod, 79(5): 842–848.

Bölüm 24

ÜVEİTLER

Serek TEKİN[1]

1 Dr.Öğr.Üys.,Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp fakültesi Göz Kliniği, drserektekin@hotmail.com, ORCID ID:0000-0002-6660-8313

GİRİŞ

Üvea, iris, korpus siliyare ve koroidden oluşan gözün damarsal orta tabakasına verilen isimdir. Latincede uva, üzüm anlamına gelmektedir. Üvea koyu renkli olması ve üzüme benzemesi nedeni ile bu şekilde adlandırılmıştır. Üveanın enflamasyonu veya enfeksiyonlarına üveit denir. Üveitlerde üveaya komşu retina ve vitreusta bu enflamasyondan etkilenebilir. Üveitler tüm dünyada körlüğün ana sebeplerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde tüm körlüklerin %15'i üveit kaynaklı iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha fazladır. Hastalığın insidans ve prevalansı etyolojisine, tutulum yerine ve bulunduğu ülkeye göre çok değişiklik göstermektedir.(Oh, Lee, Lee, Lee, & Yu, 2020) İris, göze rengini veren daralıp genişleme yeteneği ile retinaya geçen ışık miktarını ayarlayabilen gözün pigmentli bölümüdür. Korpus siliyare, gözün ön ve arka kamara sıvısı olan aköz hümörü üreten ve akomodasyonu sağlayan bölümdür. Koroid, retina ile sklera arasında bulunan damar yönünden oldukça zengin, retinayı bir gömlek gibi saran ve asıl görevi retinanın dış katmanlarını beslemek olan damarsı yapıdır. Üveitler anatomik, klinik ve etyolojik olarak sınıflandırılabilirler. Ancak en çok kullanılan sınıflama anatomik sınıflamadır. Anatomik olarak üveitler:

1-Ön üveitler

2-Orta üveitler (intermediyer)

3-Arka üveitler

4-Panüveitler olarak dörde ayrılır.

Klinik olarak akut ve kronik, etyolojik olarak enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak da sınıflandırılabilir. Non-enfeksiyöz üveitler üveitlerin büyük kısmını oluşturur.(Thorne et al., 2016)

ÖN ÜVEİTLER

İris ve/veya siliyer cismi tutan enflamasyona ön üveit denir. Tüm üveitler içinde en sık görülen alt tiptir (%80).(Thorne et al., 2016) Retina ve koroid tutulumu yoktur. Hastalık genellikle ani başlar ve akut seyirlidir. Tek taraflı tutulum gösterebileceği gibi her iki gözü de tutabilir. Hastalar, göz çevresinde ağrı, kızarıklık, sulanma ve görme azlığı ile başvururlar. İlk bulgu genellikle kızarıklıktır. Kızarıklığın sebebi perilimbal episkleral damarların konjesyonudur. Görme keskinliği başvuru esnasında genellikle iyidir. Sfinkter spazmı nedeniyle miyozis görülebilir. Bu dönemde pupilla ilaçlar ile genişletilmez ise irisin lense yapışması olarak bilinen posterior sineşiler (Resim1) oluşur. Damarlardaki konjesyon sonrası ön kamaraya enflamatuar hücre geçişleri olur. Bunlar başlangıçta kornea endotelinde birikerek endotelyal tozlanma denilen

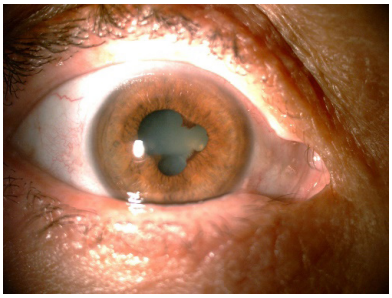
tabloyu oluşturur. Birkaç gün sonra bu hücreler daha da yoğunlaşarak keratik presipitat (Resim 2) denen, kornea endotelinde biriken hücre kümelerini oluşturur. Aköz sıvıdaki hücre sayısı hastalığın aktivitesi ve şiddetini göstermesi açısından önemlidir. Hücre sayısı, maksimum ışık yoğunluğu ve en yüksek büyütme eşliğinde biyomikroskobun 2 mm uzunluğunda ve 1 mm genişliğinde ayarlanmış slit lamp ışığı altında tespit edilir. Tespit edilen hücre sayısına göre ön üveit derecelendirilir (tablo 1). Ön vitreusta hücre görülebilir. Bu durum iridosiklitin göstergesidir. Enflamasyon sonrası kan – aköz bariyerinin hasar görmesi sonucu aköz hümörde protein görülebilir. Bu durum aköz bulanıklık (flare) olarak adlandırılır. Aköz bulanıklığın miktarı irisin görülebilirliği ile derecelendirilir. Enflamatuar hücrelerin ön kamaranın alt tarafında birikip seviye vermesine hipopyon (Resim 3) denir.

Tablo 1: Ön kamara hücre sayısına göre ön üveitlerin derecelendirilmesi

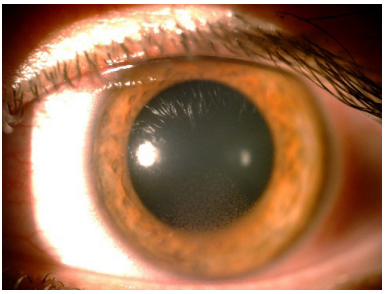
Saha içindeki hücre sayısı	Derece
< 1	0
6-15	+ 1
16-25	+ 2
26-50	+ 3
>50	+ 4

Ön üveitler uygun tedavi ile 4-5 hafta içerisinde tamamen düzelme eğilimindedir. Hastalığın prognozu genellikle oldukça iyidir. Düşük görme, posterior sineşi gibi komplikasyonlar yetersiz ve geç kalınmış tedavi sonrası görülebilir.

Ön üveitler etyolojik olarak non-enfeksiyöz ve enfeksiyöz olarak iki grupta incelenebilir.



Resim 1: *Posterior sineşi*



Resim 2: *Keratik presipitat*

Non-enfeksiyöz ön üveitler

1- HLA B-27 ile ilişkili ön üveitler

Bu hastalarda HLA B-27 pozitifliği vardır. Tüm ön üveitlerin % 50'sinden fazlasını bu grup oluşturur. Bu grup hastalarda üveit sıklıkla tek taraflı, genellikle rekürrens gösteren ve posterior sineşi ile sonuçlanabilen bir seyir izler. Bu grubun başlıca hastalıkları ankilozan spondilit (AS), reiter sendromu ve psöriatik artrittir.

Ankilozan spondilit eklem kapsülü ve ligamentlerin kemikleşmesi ile karakterize genellikle 3. ve 4. dekadlardaki erkekleri etkileyen kronik enflamatuar romatolojik bir hastalıktır. Primer olarak sakroiliyak eklem ve aksiyal iskelet tutulur. Hastalık sabahları daha fazla olan bel ağrısı ve sertlik ile karakterizedir. AS'i olan hastaların yaklaşık % 25'inde ön üveit görülür.(Lee, Choi, Rim, Lee, & Lee, 2019) Genellikle tek göz tutulur. İki gözün beraber tutulumu nadirdir. Bu hastalarda ön üveitin prognozu iyidir. Ancak sık atak geçiren hastalarda kronik ön üveit gelişebilir.

Reiter sendromu bir enfeksiyöz hastalık sonrası artrit, üretrit ve konjonktivit triyadı ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Hastaların % 8-12'sinde ön üveit görülür.(Papaliodis, 2017) Ön üveit bulguları AS'ye benzerdir.

Psöriasis, T hücre aktivitesi ile keratositlerin anormal bir şekilde farklılaşmasına yol açan kronik, enflamatuar bir hastalıktır. Hastalık en çok deriyi tutar. Tırnak distrofileri ve artrit diğer sık tutulum yerleridir. Psöriatik artrit psöriasisli hastaların %5-40'ında görülebilen eklem iltihaplanması ve sonuçta eklem harabiyeti ile seyreden bir hastalıktır. Psöriatik artritli hastaların yaklaşık % 7'sinde ön üveit görülür.(Lam, Steen, Lu, & Vender, 2020)

2- Juvenil idiopatik artritte üveit

Juvenil idiopatik artrit (JİA) 16 yaşından küçüklerde görülen, en az 6 ay devam eden enflamatuar artrit tablosudur. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Pausiartiküler tipinde 4 ya da daha az az sayıda eklem tutulumu vardır. Tüm hastaların % 60'ı bu gruptadır. En sık diz eklemleri tutulur. El ve bilek eklemleride tutulabilir. Başlangıç yaşı genellikle 2 yaştır. Hastaların büyük kısmında anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği vardır. Bu grup hastaların yaklaşık %20'sinde ön üveit görülür. Poliartiküler tipte 5 ya da daha fazla sayıda eklem tutulumu vardır. Eklem tutulumu hem küçük hem de büyük eklemlerde görülebilir ve genellikle bilateraldir. Hastaların %5'inde ön üveit görülür.

Bu hastalarda ön üvüit sıklıkla asemptomatiktir. Rutin göz muayenesinde veya üveitin sebep olduğu komplikasyonlar sonrasında (ka-

tarakt, bant keratopati) üveit saptanır. Üveit büyük oranda bilateral ve simetrik tutulum gösterir. Üveit olgularının %75'i hafif ve orta ağırlıkta seyrederken %25'i daha ağır seyreder.(Sen & Ramanan, 2020)

3- Bağırsak hastalıklarında üveit

Ülseratif kolit kolonun bir kısmını veya tamamına tutabilen, yaygın mukozal enflamasyonla seyreden kronik bir hastalıktır. Ön üveit hastaların %5'inde görülür. Crohn hastalığı tüm gastrointestinal sistemi tutabilen tam kat ve multifokal tutulum gösteren enflamatuar bir hastalıktır. Hastaların %3-4'ünde ön üveit görülür.(Yang, 2021)

4- Sarkoidoz

Sarkoidoz, non-kazeöz granülom ve değişken klinik tablolar ile karakterize, bir çok sistemi tutabilen enflamatuar bir hastalıktır. Sıklıkla tutulan dokular akciğer, dalak, mediastinal ve süperfisiyal lenf nodülleri, karaciğer, parotis bezleri, eklemler, nörolojik sistem ve gözdür. Hastaların %25'inde cilt lezyonları görülür. Sarkoidozlu hastaların %30-60'ında göz tutulumu görülür. Gözde en sık üveit görülür. Üveit ön, orta veya arka üveit şeklinde karşımıza çıkabilir. Ön üveit, akut ve kendi kendini sınırlayan tipte veya kronik granulamatöz formda karşımıza çıkabilir. Hastaların %85'inde bilateral tutulum vardır.

5- Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı primer olarak oral ve genital mukozayı, eklemleri, cildi ve gözü tutabilen kronik, tekrarlayıcı ve relapslarla karekterize bütün arter ve venleri etkileyebilen enflamatuar vasküler bir hastalıktır. Behçet hastalarının yaklaşık yarısında göz tutulumu vardır. Göz tutulumu çoğunlukla panüveit şeklindedir. Ancak izole ön üveitte görülebilir. Tutulum çoğu zaman çift taraflıdır. Üveit non-granülamatöz tarzda olup tabloya genellikle tıkayıcı retinal vaskülit eşlik eder. Ön kamarada hipopyon görülmesi hastalığın aktivasyonunu gösterir. Hipopyon karakteristik olarak hareketlidir. Baş pozisyonu ile veya göz hareketleri ile yer değiştirir.(Zierhut, Abu El-Asrar, Bodaghi, & Tugal-Tutkun, 2014)

6- İdiopatik ön üveitler

İdiopatik ön üveitler tüm ön üveitler içinde en sık görülen alt gruptur (%40-80). İdiopatik diyebilmek için diğer tüm hastalıkların ekarte edilmiş olması gerekir. Tek veya iki göz tutulabilir.(Yeo et al., 2006)

7- Fuchs üveiti

Fuchs üveiti ön kamarada orta düzeyli enflamasyon ve heterokromi ile seyreden tek taraflı ön üveit etkenidir. Non- enfeksiyöz ön üveit etkenleri arasında 2. sıklıkta görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda katarakt gelişir. Yaklaşık %15 hastada glokomda eşlik eder. Tedavide

diğer ön üveitlerden farklı olarak topikal steroidlerin yeri yoktur.(Sun & Ji, 2020)

Enfeksiyöz ön üveitler

Enfeksiyöz ön üveitler non-enfeksiyözlere göre daha nadir görülürler. En sık etkenler virüsler ve bakterilerdir.

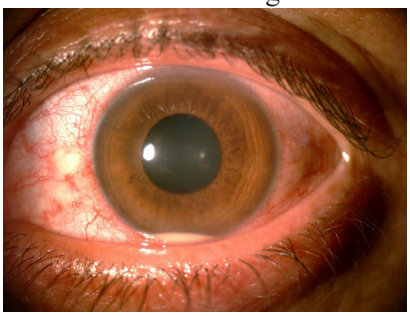
Viral Enfeksiyonlar

Herpes virüs grubu en sık ön üveit yapan virüs ailesidir. Bu grup virüsler DNA virüsleridir. Vücuda girdiklerinde primer enfeksiyon yapabilecekleri gibi daha çok bazı sinir uçlarında latent kalarak rekürren enfeksiyonlara yol açarlar.

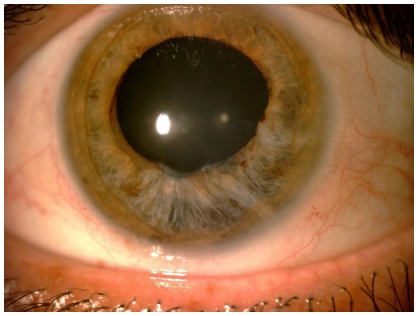
Herpes simpleks ön üveiti keratit ile birlikte veya keratit olmadan ön üveite yol açabilir. Genellikle tek taraflı olup, hastalar ağrı, kızarıklık, fotofobi ve görme azlığı şikayetleri ile başvururlar. Kornea alt yarısında yerleşik granülamatöz keratik presipitatlar, posterior sineşi, pupilla kenarında bölgesel iris atrofisi (Resim 4) tipik bulgulardır. Hastalarda genellikle trabekülit tablosu da görüldüğünden göz içi basıncı yüksekliği hastalığın ayırıcı tanısında önemli bir bulgudur.

Varisella zoster ön üveiti varisella zoster virüsünün rekürren enfeksiyonları sonucu görülür. Bu virüsün primer enfeksiyonları su çiçeğine yol açarken latent kalan virüsler zonaya yol açar. Zona primer olarak cildi tutar. Ancak trigeminal sinirin oftalmik dalı tutulmuşsa ön üveit hastaların %65-75'inde görülür. Ön üveit bulguları herpes simplekse çok benzer. Göz içi basıncı yüksekliği de vardır. Ancak iris atrofileri herpetik üveitlerden daha geniştir.

Sitomegalovirüs (CMV) ön üveiti genellikle tek taraflı olarak görülür. En çok immün sistemi sağlam orta yaş bireylerde görülür. Klinik, herpes simpleks ve varisella zoster ön üveitine benzerdir. Göz içi basıncı yüksekliği görülür. Ancak bunlarda iris atrofisi diffüzdür. Bu nedenle hastalarda heterokromi görülür.



Resim 3: *Hipopyon*



Resim 4: *Bölgesel iris atrofisi*

Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriyel kaynaklı ön üveitler nadirdir. En sık etkenler tüberküloz, sfiliz, lyme hastalığı, kedi tırmığı hastalığı ve bruselladır. Tüberköloz, mikobakterium tüberkülozisin yol açtığı kronik seyirli bir enfeksiyondur. Bu bakteri aerobik olup oksijen miktarı yüksek dokuları sever. Granülom oluşturması ile karakterizedir. Tüberküloz gözün tüm bölümlerini tutabilir. Ön, orta, arka üveite yol açabilir. Retinit, vaskülit tabloları ile karşımıza çıkabilir. Tüberküloz ön üveiti tek veya bilateral olabilir. Sarı, beyaz renkte koyun yağı keratik presipitatlar tipiktir. Diğer ön üveitlerdeki gibi ön kamarada hücre, bulanıklık, iriste Koeppe ve Busacca nodülleri görülebilir.

Sfiliz, treponema pallidum adlı spiroketin neden olduğu, cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Bu da tüberküloz gibi gözün tüm katmanlarını tutabilir. Klasik ön üveit bulguları yayında iriste nodüller, papüller ve renk değişikliğine yol açabilir.

Lyme hastalığı borrellia burgdorferinin neden olduğu bir spiroket enfeksiyonudur. Genellikle gözün arka segmenti tutulmasına rağmen granülamatöz ön üveit tablosu ile de karşımıza çıkabilir.

Kedi tırmığı hastalığı bartonella hansel isimli gram negatif bir bakterinin neden olduğu bir hastalıktır. Lyme hastalığındaki gibi arka segment tutulumu ön plandadır. Ancak ön üveit ile birlikte tüm göz katmanları tutulabilir.

Brusella gram negatif bir kokobasil tarafından oluşturulan zoonotik bir hastalıktır. Daha çok çiğ süt ürünleri ile bulaşır. Göz tutulumu daha çok arka üveit şeklinde görülse de ön tarafı tutan panüveitli hastalara da rastlanılmaktadır.

ORTA ÜVEİTLER

Orta üveit diğer adıyla intermediyer üveit, vitreus ve periferal retinayı tutan bir intraoküler enflamasyondur. Bu enflamasyon T hücre aracılığı ile oluşturulur. Tüm üveitlerin %1,5-30'unu oluşturur. Genellikle genç yetişkinlerde görülür. Hastaların %80'i bilateral tutulum gösterir. Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. En çok görülen semptom sinek uçuşmalarıdır. Kistoid maküler ödem veya katarakt varsa hastaların görme keskinlikleri azalabilir. Hastalarda ön segment bulguları yok denecek kadar azdır. Sadece multipl sklerozun neden olduğu orta üveitlerde koyun yağı şeklinde granülamatöz keratik presipitatlar görülebilir. Asıl bulgular vitreus ve periferik retinadadır. Periferik vitreusta kar topu hücreleri diye adlandırılan beyaz renkte enflamatuar hücreler görülür. Bu hücreler genellikle inferior vitrededir. Periferik vasküler kılıflanmalar da görülebilir. Çoğu hastada orta üveitler tedavi edilmeden takip edilir.

Ancak görme keskinliğini azaltan maküler ödem veya cerrahi gerektiren katarakt durumlarında tedavi edilmeleri gerekir.

Hastalığın yaklaşık %30'unun etyolojisi bilinmemektedir. En sık orta üveit ile birlikte görülen hastalıklar sarkoidoz, multipl skleroz, enflamatuar barsak hastalıkları, tüberküloz, lepra, lyme hastalığı, sfiliz ile birlikte olabilir.(Ness, Boehringer, & Heinzelmann, 2017)

ARKA ÜVEİTLER

Vitreus tabanının arkasında kalan retina, koroid, vasküler yapılar ve optik sinirin enflamasyon ve/veya enfeksiyonuna arka üveit denir. Üveanın arka kısmını oluşturan yapı asıl olarak koroid olmasına rağmen, arka üveit koroid ve çevresindeki yapıların enflamasyonu olarak bilinir. Arka üveitler ön üveitlerden sonra en sık görülen üveitlerdir. Coğrafik bölgeler ve toplumlar arasında farklılık göstermesine rağmen arka üveitler tüm üveitlerin %15-30'unu oluşturur.(Tsirouki et al., 2018) Hastaların başvuru şekli enflamatuar odağın yerleşim yerine ve vitritis mevcudiyetine göre değişir. Maküla ve optik sinirin tutulduğu durumlarda hastalar daha çok görme azlığı şikayetiyle başvururken periferik retina, koroid veya periferik vasküler yapıların tutulduğu durumlarda vitritis daha ön planda olduğu için hastalar genellikle sinek uçuşması tarzında şikayetler ile başvurur. Hastalarda retinit, koroidit, vaskülit, perivasküler kılıflanma, yumuşak eksudalar, optik disk ödemi ve vitritis bulguları görülebilir. Sekonder katarakt, retinada yeni damar oluşumları, epiretinal membran, glokom, optik atrofi gibi durumlar arka üveitlerde kalıcı görme kaybına neden olan durumlardır. Bu nedenle hastalık erken teşhis edilmeli ve tedaviye başlanmalıdır. Retinit, belirsiz sınırları olan beyazımsı retinal opasiteler ile karakterizedir. Fokal, multifokal, coğrafik veya diffüz formda görülebilir. Genellikle vitritis eşlik eder. Koroidit, sınırları daha belirgin opasitedir. Bunlarda farklı büyüklükte ve yerleşimde olabilir. Vaskülit, gri, beyaz veya sarımsı renkte yama tarzında perivasküler kılıflanma şeklinde görülür. Daha çok venler tutulmak ile birlikte arterlerde tutulabilir.

En çok arka üveit yapan hastalıklar toksoplazmozis, sarkoidoz, Behçet hastalığı, sitomegalovirüs enfeksiyonu, toksokariyazis, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, tüberküloz, Birdshot retinokoroidopatilerdir.

1- Toksoplazmozis

Toksoplazmozis etkeni toksoplazma gondii isimli bir protozoadır. Zorunlu hücre içi bir parazit olan T. Gondiinin kesin konağı kedi iken insanlar ara konaktır. Sporozoit formları kedi dışkısı ile atılır ve aracı konaklara yayılır. Toksoplazma, gözde retinit tablosuna yol açar. Enfeksiyöz retinitler arasında en sık görülendir. Hastalar genellikle ani başlan-

gıçlı, tek taraflı uçuşmalar, fotofobi ve görme azlığı şikayeti ile başvururlar. Retinada tek , eski pigmente skar yanında aktif satellit bir odak görülmesi tipiktir. Vitritis çoğu zaman tabloya eşlik eder. Tanı fundus muayenesi ve serolojik testler ile konulur. Hastalarda enfeksiyon kişinin görmesini tehdit eden bir bölgede ise tedavi başlanması gerekir. Tedavide primetamin (25-50mg/gün), sülfadiazin (1 gr/gün)kombinasyonu, klindamisin, azitromisin gibi antibiyotikler kullanılır. Steroidler hastalığın şiddetini azaltmak ve kalıcı hasarı engellemek için tedaviye eklenir.

2- Sarkoidoz

Sarkoidoz gözün tüm bölümlerinde enflamasyona yol açabilir. Arka tutulum genellikle bilateral ve tekrarlayan granülamatöz enflamasyon şeklindedir. Tipik bulgular aktif ve atrofik periferik koryoretinal lezyonlar ve periflebitlerdir. Optik diskte nodül ve granülomlar görülebilir.

3- Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı her boyuttaki arter ve venleri etkileyebilen bir vaskülittir. Sarkoidoz gibi gözün tüm bölümlerini tutabilir. Göz tutulumu başlangıçta tek taraflı ön üveit olarak başlar. Ancak zamanla %75 hastada kronik, bilateral panüveit tablosuyla seyreder. Hastalığın arka üveit tablosu retinal damarlarda özellikle de venlerde okluzif vaskülit şeklindedir. Damarlardaki enflamasyon vasküler sarı beyaz renkli kılıflanma şeklinde görülür. Bu periflebit durumu retina içine ve vitreusa kanamalara yol açabilir. Hastalarda vitritis, retina, maküla, optik disk ödemi görülebilir. Tıkanmış damarlar hayalet damarlar şeklinde görülür. Damarlardaki oklüzyon retinada iskemi ve yeni damar oluşumu, hemorajiler, fibrovasküler bantlar ve retina dekolmanına yol açabilir.

4- Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

CMV genellikle AİDS gibi immün suprese kişilerde arka üveite yol açar. Arka tutulum hafif vitritisle beraber perivasküler kılıflanma ve retinal opasifikasyonlar ile karakterizedir. Bu opasifikasyonlar yoğun, beyaz, keskin sınırlı birleşim gösteren coğrafik opasifikasyonlar şeklindedir. Bu hastalarda da damar tutulumu olduğu için perivasküler kanamalar, eksudalar, retina dekolmanları görülebilir.

5- Toksokariyazis

Toksokariyazis etkeni Toksokara kanistir. Bu parazit köpeklerde sık görülen intestinal bir parazittir. Bu nedenle köpek dışkısı ile temas eden yiyecekler aracılığı ile insanlara bulaşır. Genellikle çocukluk çağında tek taraflı görme kaybı ile başvuran hastalarda fundusun herhangi bir yerinde optik diske uzanım göstererek kuvvetli çekinti yapan beyaz periferik granülomlar şeklinde görülür.

6- Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)sendromu

VKH sendromu melanosit içeren üvea, işitme yolları ve meninksler gibi dokularda enflamasyonla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalarda vitiligo, üveit, nörolojik bulgular ve işitme problemleri görülür. Arka üveit genellikle bilateraldir. Diffüz koroidal infiltrasyonlar, papil ödemi, küçük periferik atrofik odaklarla birlikte olan diffüz retina pigment epitel atrofisi (sunset glow fundus bulgusu) görülür. Retina dekolmanı görülür. Tedavide 3 gün pulse steroid sonrasında oral steroid verilir.(Murugan, 2019)

7- Tüberküloz

Tüberküloz ön ve arka üveite sebep olabilir. Arka tutulu daha nadirdir. Genellikle tek taraflı fokal koroid granülomları şeklinde karşımıza çıkar. Periflebit görülebilir. Periflebit çift taraflıdır. Basile karşı aşırı duyarlılık sonrası oluşur. Tedavide tüberküloz tedavisinin yanında steroid de verilmelidir.

8- Birdshot retinokoroidopatiler

Birdshot retinokoroidopatiler genellikle kadınlarda görülen arka kutup ve midperiferde optik disk çapından küçük, multipl krem renkli koroidal lezyonlar ile karakterizedir. Tutulum bilateraldir. Hastalarda sinek uçuşmaları, niktalopi ve santral görme azalması görülür.

PANÜVEİTLER

Gözün ön, orta ve arka taraflarının birlikte tutulduğu üveitlerdir. Klinik tablo diğer üveitlere göre biraz daha ağırdır. Behçeti, sarkoidoz, lyme hastalığı, tüberküloz, brusella, kedi tırmığı hastalığı panüveite sebep olan hastalıklardır.

ÜVEİTLERDE TEDAVİ

Tedavinin amacı üveitin yol açabileceği görme azlığı, glokom, katarakt, maküla ödemi, retina dekolmanı gibi komplikasyonları önlemektir. Hastalığın tutulum yerine, şiddetine ve etyolojisine göre tedavi protokolleri değişir.

Topikal tedavi ön üveitlerde enflamasyonu baskılamak için kullanılır. Bu amaçla topikal steroidler kullanılır. Steroidlerin dozu hastalığın şiddetine göre belirlenir. Enflamasyon baskılanıncaya kadar tedaviye devam edilir. Steroidlerle beraber sikloplejikler de kullanılır. Sikloplejikler siliyer kas spazmını önleyerek hastaları rahatlatır ve posterior sineşileri önler. Topikal steroidlerin kendisi glokom ve katarakta neden olabilir. Bu nedenle hastalar yakın takip edilmelidir. Çoğu hasta topikal steroid tedavisine iyi cevap verir. Üveit atağı azalmaya başlar. Steroidlerde azaltılarak kesilir. Ancak bazen topikal steroid tedavisi hastalığı bastırmada

yetersiz kalır. Bu durumda sistemik yolla yada subtenon enjeksiyon ile steroid vermek gerekebilir.

Arka üveit yada panüveitlerde sistemik tedavi vermek gerekir. Tedavinin amacı akut enflamasyonu baskılamaktır. Bu nedenle tedavide ilk seçenek sistemik steroidlerdir. Ancak bazı durumlarda uzun süreli tedavi gereklidir. Uzun süreli steroid kullanımının yan etkilerinden kaçınmak için bazı farklı ilaçlar da tedaviye eklenir. Bu ilaçlar immün supresif ajanlardır. Bu grupta metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil gibi antimetabolitler, siklosporin ve takrolimus gibi T hücre inhibitörleri ve TNF-α inhibitörleri, interferon, intravenöz immünglobulin gibi biyolojik ajanlar yer alır.

Önemli noktalar

- Üvea, iris, korpus siliyare ve koroidden oluşan gözün damarsal orta tabakasına verilen isimdir.
- Üveanın enflamasyonu veya enfeksiyonlarına üveit denir. Üveitlerde üveaya komşu retina ve vitreusta bu enflamasyondan etkilenebilir.
- Anatomik olarak üveitler ön üveitler, orta üveitler, arka üveitler ve panüveitler olarak dörde ayrılır.
- İris ve/veya siliyer cismi tutan enflamasyona ön üveit denir. Tüm üveitler içinde en sık görülen alt tiptir.
- Ön üveitler etyolojik olarak non-enfeksiyöz ve enfeksiyöz olarak iki grupta incelenebilir.
- Orta üveit diğer adıyla intermediyer üveit, vitreus ve periferal retinayı tutan bir intraoküler enflamasyondur.
- En sık orta üveit ile birlikte görülen hastalıklar sarkoidoz, multipl skleroz, enflamatuar barsak hastalıkları, tüberküloz, lepra, lyme hastalığı, sfiliz ile birlikte olabilir.
- Vitreus tabanının arkasında kalan retina, koroid, vasküler yapılar ve optik sinirin enflamasyon ve/veya enfeksiyonuna arka üveit denir.
- En çok arka üveit yapan hastalıklar toksoplazmozis, sarkoidoz, Behçet hastalığı, sitomegalovirüs enfeksiyonu, toksokariyazis, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, tüberküloz, Birdshot retinokoroidopatilerdir.
- Gözün ön, orta ve arka taraflarının birlikte tutulduğu üveitlerdir. Klinik tablo diğer üveitlere göre biraz daha ağırdır. Behçeti, sarkoidoz, lyme hastalığı, tüberküloz, brusella, kedi tırmığı hastalığı panüveite sebep olan hastalıklardır.

- Tedavinin amacı üveitin yol açabileceği görme azlığı, glokom, katarakt, maküla ödemi, retina dekolmanı gibi komplikasyonları önlemektir. Hastalığın tutulum yerine, şiddetine ve etyolojisine göre tedavi protokolleri değişir.

- Topikal tedavi ön üveitlerde enflamasyonu baskılamak için kullanılır. Bu amaçla topikal steroidler kullanılır.

- Arka üveit yada panüveitlerde sistemik tedavi vermek gerekir. Tedavinin amacı akut enflamasyonu baskılamaktır. Bu nedenle tedavide ilk seçenek sistemik steroidlerdir.

- Uzun süreli steroid kullanımının yan etkilerinden kaçınmak için bazı farklı ilaçlar da tedaviye eklenir. Bu ilaçlar immün supresif ajanlardır. Bu grupta metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil gibi antimetabolitler, siklosporin ve takrolimus gibi T hücre inhibitörleri ve TNF-α inhibitörleri, interferon, intravenöz immünglobulin gibi biyolojik ajanlar yer alır.

KAYNAKLAR

Lam, M., Steen, J., Lu, J. D., & Vender, R. (2020). The Incidence and Prevalence of Uveitis in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 24(6), 601-607.

Lee, J. H., Choi, M., Rim, T. H. T., Lee, S. C., & Lee, C. S. (2019). Clinical characteristics and prognostic factors in ankylosing spondylitis associated uveitis. Ocul Immunol Inflamm, 27(1), 64-69.

Murugan, S. B. (2019). Commentary: Appraisal of histopathological correlations in Vogt-Koyanagi-Harada uveitis. Indian J Ophthalmol, 67(7), 1219.

Ness, T., Boehringer, D., & Heinzelmann, S. (2017). Intermediate uveitis: pattern of etiology, complications, treatment and outcome in a tertiary academic center. Orphanet journal of rare diseases, 12(1), 81.

Oh, B.-L., Lee, J. S., Lee, E. Y., Lee, H. Y., & Yu, H. G. (2020). Incidence and Risk Factors for Blindness in Uveitis: A Nationwide Cohort Study from 2002 to 2013. Ocul Immunol Inflamm, 1-5.

Papaliodis, G. N. (2017). Reactive Arthritis/Uveitis Syndrome. In Uveitis (pp. 231-233): Springer.

Sen, E. S., & Ramanan, A. (2020). Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clinical Immunology, 211, 108322.

Sun, Y., & Ji, Y. (2020). A literature review on Fuchs uveitis syndrome: An update. Surv Ophthalmol, 65(2), 133-143.

Thorne, J. E., Suhler, E., Skup, M., Tari, S., Macaulay, D., Chao, J., & Ganguli, A. (2016). Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis. JAMA Ophthalmol, 134(11), 1237-1245.

Tsirouki, T., Dastiridou, A., Symeonidis, C., Tounakaki, O., Brazitikou, I., Kalogeropoulos, C., & Androudi, S. (2018). A focus on the epidemiology of uveitis. Ocul Immunol Inflamm, 26(1), 2-16.

Yang, P. (2021). Uveitis Associated with Inflammatory Bowel Diseases. In Atlas of Uveitis (pp. 243-247): Springer.

Yeo, T. K., Ahad, M. A., Kuo, N.-w., Spagnolo, P., Menezo, V., Lympany, P., & Lightman, S. (2006). Chemokine gene polymorphisms in idiopathic anterior uveitis. Cytokine, 35(1-2), 29-35.

Zierhut, M., Abu El-Asrar, A. M., Bodaghi, B., & Tugal-Tutkun, I. (2014). Therapy of ocular Behçet disease. Ocul Immunol Inflamm, 22(1), 64-76.

Bölüm 25

YAŞLANMA VE ANTİOKSİDANLAR

Cihannur KÖSE[1]
Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU[2]

1 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Lisans Öğrencisi, Zonguldak.
2 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD, Zonguldak.

Giriş

Oksidasyon, bir molekülden diğerine elektron transferi şeklinde gerçekleşen kimyasal bir reaksiyondur. Antioksidan, oksidasyonu önleyici anlamına gelir. Oksidasyon reaksiyonları sonucunda elektronlar hareket ettikçe moleküllerin yapısı değişebilir. Antioksidan sistem, molekülleri oksidasyona bağlı kimyasal süreçten koruyan ya da bu sürecin zararlı etkilerini azaltan sistemdir.

Dış kabuklarında elektronlar bulunan, oksijen ile etkileşebilen reaktif yapılar serbest radikallerdir. Serbest radikaller küçük moleküllerdir ve ömürleri kısadır. Hücre zarlarından kolaylıkla geçebilirler. Oksijenli solunum yapan tüm hücrelerde oluşurlar. Sinyal verme sürecinde, bağışıklık savunmasında serbest radikal düzeyleri artar. Serbest radikaller düşük konsantrasyonda bulunduklarında yararlı etkilere sahiptirler. Çünkü düşük konsantrasyonda, enfeksiyonlara karşı savunmada, kanser hücrelerini öldürmede ve ksenobiyotikleri detoksifiye etmede rol oynarlar (Karabulut ve Gülay, 2016). Zararlı etkiler genellikle yüksek konsantrasyonlarda meydana gelir. Serbest radikaller, endojen veya ekzojen kaynaklı olabilirler. Hidrojen peroksit, ksantin oksidaz enzim sistemi, miyelopreoksidaz (MPO) ve fenton reaksiyonu endojen kaynaklarken, radyasyon, alkol, sigara, hava ve su kirliliği ekzojen serbest radikal kaynaklarıdır. Serbest radikallerin, oksijen ile kolayca elektron alışverişi yaparak reaksiyona giren oksijen metabolitlerine reaktif oksijen türleri (ROT), serbest radikallerin nitrojen kaynaklı olanlarına da reaktif nitrojen türleri (RNT) adı verilir (Liguori ve ark., 2018).

Sağlıklı bir bireyde antioksidanlar, vücutta oksidanlarla beraber bir denge halindedir. Vücutta ROT özellikle 50 yaş ve sonrasında daha fazla üretilir. Hücresel yaşlanmada ve yaşlanmayla ilişkili salgı fenotipinde etkili olan interlökin I alfa üretimi, matriks metalloproteinaz indüksiyonu ve Ca-ATPaz aktivitesinin azalması gibi bazı faktörler ROT tarafından etkilenirler (Chandrasekaran ve ark., 2017). Bunun sonucunda yaşlanmayla birlikte oksidan-antioksidan dengesi de bozulur. Dengenin bozulmasıyla oksidatif stres oluşur. Pek çok çalışmada doğal antioksidanların yanısıra, birçok sentetik antioksidan veya bitkisel ürün takviyesinin oksidatif stresi ve oksidatif hasarı azalttığı görülmektedir (Poljšak ve Fink, 2014). Çalışmamızın amacı, yaşlanmada antioksidanların rolünü incelemektir.

Yaşlanma Teorileri

Yaşlanmaya ait çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bu teoriler 5 başlık altında özetlenebilir.

1. Stokastik Yaşlanma: Bu teoriye göre yaşlanma, enfeksiyon ve yaralanmalara sürekli maruz kalmaya, aşırı yağ ve şeker tüketimine, aşırı u.v. ışınlarına maruz kalmaya ve strese bağlıdır. Bu hasarlar biriktikçe önce hücre ve dokularda küçük hasarlar, daha sonra da organlarda fonksiyon kaybı görülür. Bu teorideki u.v. ışınları ekzojen serbest radikal kaynağıdır. Enfeksiyon oluşumu ise oksidatif stresin bir sonucu olarak oluşabilir (Peng ve ark., 2014).

2. Serbest Radikal Yaşlanma Teorisi: Bu teoriye göre, oksijene, radyasyona ve çevresel toksinlere maruziyet sonucunda hücrelerde bol miktarda serbest radikal üretilir. Böylece oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge bozulur. Serbest radikal reaksiyonlarının üç ana aşaması; başlama, yayılma ve sonlandırmadır. Nasıl başlatılırsa başlatılsın, bir kez oluştuktan sonra, serbest radikaller, oksijen varlığında, birbiriyle reaksiyona girmek ve radikal olmayan bir tür üretmek için yüksek bir konsantrasyona ulaşana kadar süreç devam eder (Gutteridge ve Halliwell., 2000).

3. Mitokondriyal Gerileme Yaşlanma Teorisi: Serbest radikaller mitokondriyal fonksiyonu olumsuz etkilemektedirler. Bu şekilde elektron taşıma zinciri aktivitesi de bozulmuş olur ve hücrelerin enerji üretme potansiyeli ve kapasitesi temelden sarsılır. Bu teoride yine oksidatif stres ve yaşlanma arasında bağlantı olabileceği düşünülmüştür. Hasarlı mitokondrinin temizleme etkinliği yaşla birlikte azaldıkça daha fazla süperoksit üretildiği düşünülmektedir (Sohal ve ark., 1996, Wallace ve ark., 2005). Temel sebep, mitokondriyel fonksiyonun bozulması olsa da serbest radikallerin bu bozulmaya katkı sağladığı düşünülebilir.

4. Ubiquitin Proteazomal Sisteminin Düşüş Teorisi: Yaşlanmaya sebep olan diğer faktör proteinlerin yanlış katlanması ve agregasyonudur. Proteinlerin yanlış katlanma ve agregasyonu, yaşlanma sürecine ve özellikle Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna ve gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunan temel faktörlerdir. Ubiquitin Proteazomal Sistemi bu olayı önler. Ancak yaşlandıkça proteazom aktivitesi azalmaktadır, bunun sonucunda hasarlı proteinler birikir (Lee ve ark., 2009).

5. Genetik Yaşlanma Teorisi: Yapılan çalışmalarda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) bağımlı protein deasetilazların korunmuş bir ailesini kodlayan sirtuinlerin, özellikle bir kalori kısıtlaması sırasında ROT seviyelerini modüle ederek maya ve fareler dâhil olmak üzere birçok model organizmada yaşam süresini düzenlediği gösterilmiştir. Sirtuinler, gen ifadesinin düzenlenmesi, apoptoz, DNA onarımı ve yaş-

lanmada rol oynarlar (Merksamer ve ark., 2013).

Tüm bu teoriler incelendiğinde, vücutta serbest radikal birikimiyle görülen oksidatif stresin yaşlanmanın en önemli nedeni olduğu ortaya çıkmaktadır.

Antioksidan Sistem

Dokularda meydana gelen ROT ve serbest radikaller, DNA, protein, karbonhidrat ve lipidler gibi biyolojik açıdan önemli materyallere zarar verebilirler (Peng ve ark., 2014). ROT, DNA'da hasar oluşturduğunda mutagenez ve dönüşüme yol açar. Bu hasarlar iplik kopması, çapraz bağlanma, baz hidroksilasyonu ve eksizyonu şeklindedir. DNA'daki zincir kırılmaları sonucunda sitotoksisite meydana gelir ve tamir sistemlerinde yetersizlik varsa mutasyonlar gelişir (Liu ve ark., 2002, Kryston ve ark., 2011). Bunun sonucunda vücudun oksidasyona karşı direnci azalır, yaşa bağlı hastalıklara yatkınlık artar ve yaşam süresi, yaşlılık dönemi, bu döneme giriş hızı büyük oranda etkilenir. Antioksidanların görevi serbest radikallere ve oksidan ajanlara karşı vücudu savunmak, oksidatifstresi önlemek ve lipid peroksidasyonunu engellemektir.

Antioksidanlar da tıpkı serbest radikaller gibi endojen veya ekzojen kaynaklı olabilirler. Endojen kaynaklı antioksidanlar ise enzimatik ve non-enzimatik olarak ikiye ayrılırlar (Matés ve ark., 1999). Bunların dışında bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve tersiyer bütilhidroksikinon (TBHQ) gibi sentetik antioksidanlar da mevcuttur (Tablo 1).

Tablo 1. *Antioksidanların Sınıflandırılması (Yıldız, 2011 tezinden modifiye edilmiştir.)*

Antioksidanlar			
Endojen Antioksidanlar		Ekzojen Antioksidanlar	Sentetik Antioksidanlar
Enzimatik Antioksidanlar	*Non-Enzimatik Antioksidanlar*		
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Melatonin	E Vitamini	Bütillenmiş Hidroksitoluen (BHT)
Katalaz (CAT)	Glutatyon	C Vitamini	Bütillenmiş Hidroksianisol (BHA)
Glutatyon Peroksidaz (GPx)	Seruloplazmin	β-Karoten	Tersiyer Bütilhidroksikinon (TBHQ)
Glutatyon Redüktaz (GR)	Ürik asit	Flavonoidler	
Glutatyon-S-Transferaz (GST)	Koenzim Q10		
Mitokondriyalsitokrom oksidaz	Bilirubin		
	Selenyum		

1. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere 2 başlık altında incelenebilir.

A. Enzimatik Antioksidanlar

Bu antioksidanlar in vivo reaktif oksijen türlerine karşı ana savunma sistemleridir. Doğrudan koruma sağlarlar. Belli başlı enzimatik antioksidanlar aşağıda özetlenmiştir.

A.1. Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit radikali, ROT arasındadır (Pinto ve ark., 2010). Yüksek derecede reaktif değildir ve direkt olarak zarar vermez. Bu radikalin asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarını indirgemesidir. SOD hasar oluşturabilecek oksitleyici zincir reaksiyonlarını önleyen bir enzimdir (Miller, 2012, Peng ve ark., 2014). SOD bir süperoksit radikalini O_2 molekülüne yükseltger, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif olan hidrojenperoksite indirgeyerek işlev görür. SOD'un organizmalarda genel olarak üç farklı izoformu vardır. Bunlar; Cu-Zn-SOD (SOD 1), Mn-SOD (SOD 2) ve Cu-SOD (SOD 3)'dur. SOD 1, sitoplâzmada ve lizozomlarda; SOD 2, aerobik hücrelerin mitokondrisinde; SOD 3 ise plazmada, lenfte ve sinoviyal sıvıda bulunur (Zelko ve ark., 2002). Ayrıca SOD enziminin demir içeren izoenzimi de vardır. Fakat Fe-SOD ökaryot canlılarda bulunmaz. İnsanda ise SOD enziminin üç farklı yerde yerleşim gösteren izoenzimi mevcuttur. Bunlar bakır ve çinkodan oluşan sitosolik ve ekstrasellüler SOD enzimleri ve mitokondride bulunan, mangan içeren mitokondriyal SOD enzimidir (Young ve ark., 2001). Başlıca SOD kaynakları arasında Brüksel lahanası, buğday çimi, arpa çimi ve brokoli sayılabilir (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

A.2. Katalaz (CAT): CAT, hidrojen peroksiti, su ve oksijene ayrıştırmada görevli enzimdir. Dört adet hem grubuna sahip protein yapısında bir antioksidandır. Temel olarak peroksizomlarda bulunur. İnsanlarda ise karaciğerden salgılanır. CAT, bir saniyede milyonlarca hidrojen peroksit molekülünü parçalayabilir (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Fakat buna rağmen bazı memeli katalazlarının oksidaz aktivitesine sahip olduğu ve UVB ışığına maruz bırakıldıklarında ROT ürettikleri görülmüştür (Kirkman ve ark., 2007). CAT, kan, mukoz membranlar, karaciğer, kemik iliği ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır (Scibior ve Czeczot, 2006).

A.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx): GPx, hidrojen peroksidi suya parçalayan önemli bir antioksidan enzimdir. Bu şekilde hidrojen perok-

sitin indirgenmesini sağlar. Reaksiyon sonucunda indirgenmiş glutatyon okside glutatyona dönüşür. Aktivitesi genellikle selenyuma bağlıdır. Bu yüzden selenyuma bağımlı olan GPx ve selenyuma bağımlı olmayan GPx olarak iki tipe ayrılabilir. Selenyuma bağımlı GPx, hidrojen peroksite karşı etkiliyken, selenyuma bağımlı olmayan GPx daha çok organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesinde rol oynar (Reiter ve ark., 1995, Cnubben ve ark., 2001). GPx, elektron kaynağı olarak glutatyonu (GSH) kullanır. Hidrojen peroksiti, lipit hidroperoksitleri ve DNA hidroperoksitlerini metabolize eder. GPx'ın aktivitesinin devam edebilmesi için GSH'ın belli bir düzeyde olması gerekir (Tekeli, 2012). GPx' ın inaktif olduğu durumlarda peroksit seviyeleri birikir. Bazı patolojik hayvan modellerinde oksidatif stresin oluştuğu dokularda GPx aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (Miyamoto ve ark., 2003).

A.4. Glutatyon Redüktaz (GR): GR, flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren bir flavoenzimdir. GR, okside glutatyonu indirgenmiş glutatyona dönüştürmede rol oynar. Bu işlemi, NADPH'ın bir elektronunu okside glutatyonun disülfid bağlarına aktararak yapar (Sen ve ark., 2011). Hücrelerdeki fizyolojik redükte ve okside GSH oranı büyük önem taşır. Okside GSH olmadığı durumlarda NADPH'ın hücre içi seviyesinin düşmesi GR'ı inaktive etmektedir ve daha sonra oksidatif stres sonucu okside GSH'ın hücre içi seviyesi artınca GR tekrardan aktive olmaktadır (Candas ve ark., 1997).

A.5. Glutatyon-S-Transferaz (GST): GST'ler, ilk kez sıçan karaciğerinde tanımlanmıştır (Hayes ve ark., 2005). E.coli'den memelilere kadar birçok organizmada bulunurlar. Lipid peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GPx gibi aktivite göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar. GST'ler membran bileşenlerini lipit peroksidasyonundan korumaktadır (Gyamfi ve ark., 2004).

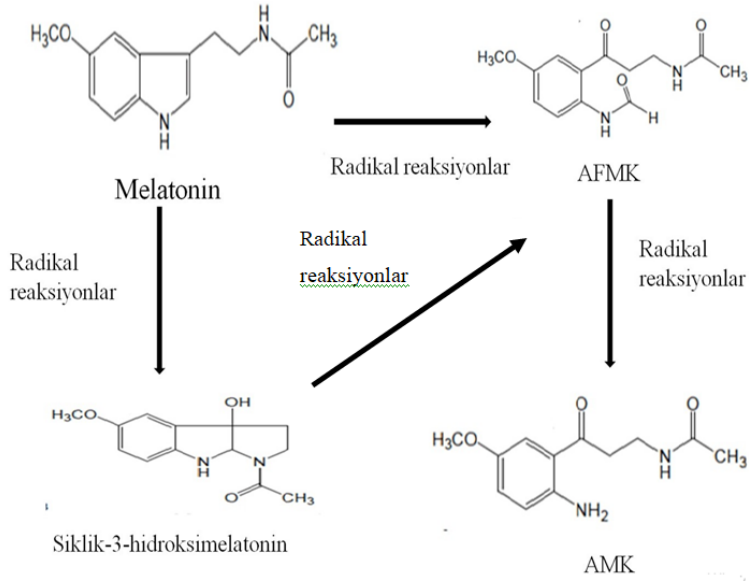
A.6. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz: Mitokondride bulunan sitokrom oksidaz enzimi, solunum zincirinde rol oynayan son enzimdir. Görevi süperoksit radikalini detoksifiye etmektir. Enzim, solunum zincirindeki elektronları oksijene aktarır ve böylelikle oksijen protonla birleşerek su molekülü açığa çıkar. Sonuçta moleküler oksijen suya indirgenir. Mitokondriyal sitokrom enziminin süperoksit radikalini detoksifiye edebileceği düzey aşıldığı durumlarda diğer antioksidanlar devreye girerek vücudu oksidatif strese karşı korurlar (Yalçın, 1998).

B. Non-Enzimatik Antioksidanlar:

Serbest radikallere karşı ikinci savunma sistemidirler. Hem doğru-

dan koruma sağlarlar, hem de enzimatik antioksidanların işlevini artırırlar.

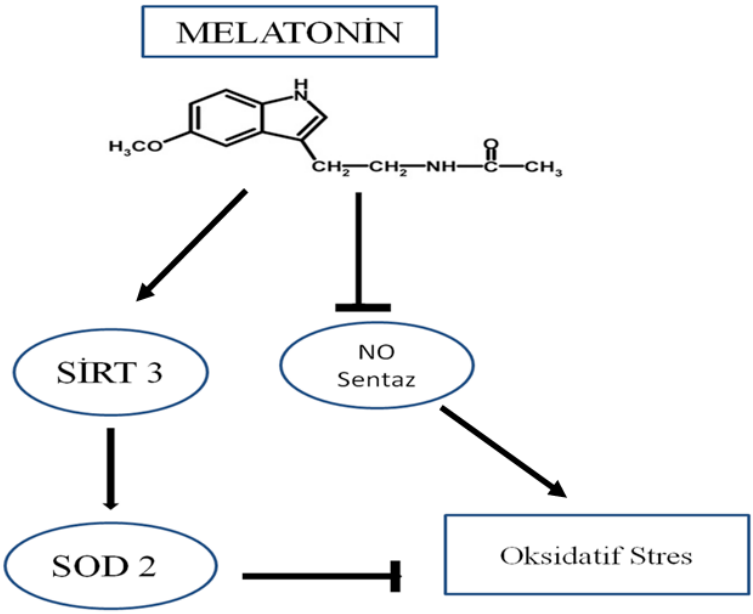
B.1. Melatonin: Melatonin, lipofilik yapıda bir antioksidandır. Hücredeki makromolekülleri oksidatif hasardan korur. Süperoksit ve hidroksil radikallerini tutar ve bazı antioksidan enzimleri uyarabilir. Ayrıca Fenton reaksiyonunda rol oynayan geçiş metalleriyle şelat oluşturduğu bildirilmiştir. Melatonin elektron taşıma sisteminin etkinliğini artırmak suretiyle serbest radikal oluşumunu azaltır (Reiter ve ark., 2001). Melatonin serbest radikalleri enzimatik veya enzimatik olmayan yollar aracılığıyla detoksifiye eder. Bu aşamada melatoninin metabolitleri olan siklik 3-hidroksimelatonin, N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinuramin (AFMK) ve N1-asetil-5-metoksikinuramin (AMK) meydana gelir. Hem melatonin hem de metabolitleri ROT ve RNT'leri detoksifiye etmede rol oynarlar. Bu şekilde melatonin tek bir toksik radikali değil birden fazla radikali detoksifiye eder (Reiter ve ark., 2018).



Şekil 1. *Melatoninin yapısı ve ROT ve RNT'leri detoksifiye eden metabolitlerinin şematik gösterimi. Radikallerle olan reaksiyonlar sonucunda melatonin metabolitlerinin ardışık olarak oluşması melatoninin antioksidan kaskadı olarak adlandırılır (Reiter ve ark., 2018 makalesinden modifiye edilmiştir). AFMK:* N*1-asetil-*N2*-formil-5-metoksikinuramin, AMK:* N*1-asetil-5-metoksikinuramin*

Yağda çözünürlüğü yüksek olan melatoninin, hücre zarından basit difüzyon yoluyla geçtiği düşünülmektedir. Hücre içine kolayca girdiği için mitokondriyi de kolayca hedefler. Bu yüzden melatonin mitokondri-

yi hedefleyen bir antioksidan olarak kabul edilir. Ayrıca vücuttaki ROT üretiminin ana kaynağı mitokondri olduğu için melatoninin, mitokondriyal matriksteki ROT'ları temizlemesi oksidatif strese karşı savunmada önemli bir faktördür. Fakat yaş ilerledikçe melatonin sentezinin azalmasına bağlı olarak kandaki melatonin düzeyi de azalır. Bu yüzden yaşlılarda oksidatif hasar oluşumu daha kolay meydana gelir (Reiter ve ark., 2018). Serbest radikallere karşı diğer savunma mekanizması da melatonin tarafından sirtuin 3 (SIRT 3) 'ün uyarılması ve prooksidatif bir enzim olan nitrik oksit (NO) sentazın inhibisyonuyla gerçekleşir (Aydoğan ve ark., 2006). SIRT 3, sirtuinler denilen bir protein sınıfına aittir. Bu sınıf; yaşlanma, apoptoz ve gen ifadelerinin düzenlenmesi gibi pek çok mekanizmayı etkiler. Melatonin SIRT 3'ü uyararak SOD2'nin deasetilasyonunu ve aktifleştirilmesini sağlar. Sonuçta mitokondrideki oksidaif stres azalır ve SIRT 3'ün uyarılmasıyla yağ asidi oksidasyonu kontrol altına alınır. Ayrıca SIRT 3, izositrat dehidrojenaz 2 (IDH2) aktivitesini artırarak nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) üretimini artırır ve GR aktivitesi de artar. IDH2, enerji üretiminde rol oynayan metabolik bir enzimdir. Sonuç olarak GSH/GSSG oranı düzenlenerek oksidatif dengenin bozulması önlenir (Yu ve ark., 2012, Reiter ve ark., 2018).



Şekil 2. *Melatonin, SIRT 3'ü uyararak SOD2'nin aktifleştirilmsesini sağlar(Reiter 2018). SIRT 3, IDH2 aktivitesini artırır ve artan NADPH üretimiyle GR aktivitesi de artar. GSH/GSSG oranının düzenlenmesi oksidatif dengeyi korur. Prooksidatif bir enzim olan NO sentaz melatonin tarafından inhibe edilir. Bu üç mekanizma sonucunda oksidatif stres azalır (Aydoğan ve ark., 2006, Yu ve ark., 2012 makalelerinden yararlanılarak modifiye edilmiştir). NO: Nitrik oksit, SIRT3: Sirtüin 3, IDH2: İzsositrat dehidrogenaz 2, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, GR: Glutatyon redüktaz, SOD2: Süperoksit dismutaz 2, GSH: Glutatyon, GSSG: Okside glutatyon*

B.2. Glutatyon(GSH): Glutatyon sistein içeren bir tripeptittir. Oksidatif stres meydana geldiğinde GPx ve GST enzimleri için kofaktör görevi yapar (Gérard-Monnier ve ark., 1996). GSH'a bağımlı detoksifikasyonda iki temel mekanizma mevcuttur. Birincisi, ROT ile direkt olarak veya kendiliğinden gerçekleşen reaksiyonlar, ikincisi ise GPx tarafından katalizlenen reaksiyonlardır. GSH, GPx'in katalitik etkisiyle lipit peroksitleri ve hidrojen peroksiti detoksifiye eder. Her iki reaksiyonun sonunda da okside GSH meydana gelir (Sen ve Packer, 2000).

B.3. Seruloplazmin: Seruloplazmin bir plazma proteinidir. Eritrosit membranlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerini ROT hasarından korur. Fenton reaksiyonunun oluşmasını engellediği için hidroksil radi-

kalinin oluşmasını da engeller (Karabulut ve Gülay, 2016).

B.4. Ürik Asit: Ürik asit insanda pürin katabolizmasının son ürünüdür. Hidroksil radikali, singlet oksijen ve süperoksit radikalini etkisiz hale getirebilir. Ayrıca Fe ve Cu gibi metal iyonlarını şelatlayarak, serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarı önler (Kumar ve ark., 2015).

B.5. Koenzim Q10: Koenzim Q10, lipit ve proteinlerin peroksidasyonunu baskılar ve böylelikle serbest radikal hasarını önler. α-tokoferol ile birlikte sinerjistik etkilidir (Gürkan ve Bozdağ-Dündar, 2005). Hidrojen peroksit ve singlet oksijen gibi ROT'lara karşı etkili bir savunma sağlar. Ubikinol ise koenzim Q10'nun indirgenmiş formudur ve elektron vererek serbest haldeki oksidanları nötralize eder (Karabulut ve Gülay, 2016).

B.6. Bilirubin: Bilirubin hem katabolizmasının son ürünüdür. Yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etkiliyken düşük konsantrasyonlarda antioksidan etkiye sahiptir (Stocker ve ark., 1987). İn vitro çalışmalara göre, bilirubinin RNT'leri, peroksil ve hidroksil radikallerini temizlediği, bu şekilde lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Stocker, 2004, Zelenka ve ark., 2012). Farelerde yapılan bir çalışmada, bilirubinden yoksun farelerin süperoksit radikaline karşı savunmasız oldukları bulunmuştur (Vasavda ve ark., 2019). Ürik asit, bilirubin ve albümin gibi moleküller, kan plazmasında hücre dışı antioksidan savunmayı oluştururlar.

B.7. Selenyum: Selenyum vücuttaki pek çok enzimin kofaktörüdür ve vücut için esansiyel bir mineraldir. E vitaminiyle birlikte çalışır. Selenyum GPx aktivitesini artırarak ROT oluşumunu baskılar ve antioksidan etki gösterir (Kim ve ark., 2014). Selenyum başlıca sarımsak, soğan, soya fasulyesi, fındık, karaciğer, et ve deniz ürünlerinde bulunur. Ayrıca toprakta ve suda da bulunabilir (Willcox ve ark., 2004).

2. Ekzojen Kaynaklı Antioksidanlar

2.1. E Vitamini: E vitamini, insan vücudu için esansiyel bir antioksidandır. Bu nedenle dışarıdan alınması gerekmektedir. Hidrofobik bir antioksidandır, yağda çözünebilir. E vitamininin insanlardaki biyoaktif formu α-tokoferoldür. α-tokoferol, LDL'yi oksidasyona karşı korur. Ana fonksiyonu membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu ve hücre membranlarının hasar görmesini önlenmektir. E vitamini serbest radikalleri sabit hale getirerek peroksidasyon zincirini kırar ve C vitaminiyle birlikte sinerjistik etki gösterir. Oksidatif modifikasyonu engeller (Pham-Huy

ve ark., 2008, Sadowska-Bartosz ve ark., 2014). E vitamini kaynakları arasında bitkisel yağlar, hurma yağı, pirinç kepeği, buğday tohumu, zeytin, arpa, soya fasulyesi, tahıllar ve kuruyemişler sayılabilir. E vitamini antioksidan etkinin yanında antienflamatuvar etki de gösterir (Mohd Zaffarin ve ark., 2020).

2.2. C Vitamini: C vitamini, hidrofilik bir antioksidandır. Askorbik asit olarak da bilinir. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Hücre DNA'sını serbest radikallere karşı korur. Peroksil radikallerini, nitrik oksit radikallerini, hidrojen peroksiti etkisiz hale getirir. LDL oksidayonunu önler. Hücresiz sistemlerde askorbatın LDL oksidayonunu α-tokoferole göre daha güçlü bir şekilde önlediği gözlemlenmiştir. Askorbik asit ve LDL'nin oksidatif koşullarda inkübe edilmesinin LDL oksidasyonunu engellediği ve LDL'deki endojen antioksidanları koruduğu gösterilmiştir (Kumar ve ark., 2015). C vitamini, vücuttan idrarla atılır ve depolanamaz. Diyetle alınımı yeşil yapraklı sebzeler, domates, patates ve suda çözünen turunçgiller tüketilerek sağlanır (Çaylak, 2011).

2.3. Beta karoten: Beta-karoten karotenoidler grubuna dâhil yağda çözünebilen bir antioksidandır. Aktif şekli olan A vitaminine dönüşebildiği için provitamin olarak kabul edilir (Pham-Huy ve ark., 2008). Antioksidan aktivite, singlet oksijeni yakalama, serbest radikalleri temizleme ve hücre membranı lipitlerini oksidatif dejenerasyona karşı koruma şeklinde gerçekleşir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda pro-oksidan olarak davranabilir. Beta karoten kaynakları arasında ıspanak, kabak, havuç gibi sebzeler, birçok meyve ve tahıllar bulunur (Willcox ve ark., 2004).

2.4. Flavonoidler: Bitkilerde bulunan polifenolik yapıda bileşiklerdir. İzoflavonlar, flavonlar, kateşinler ve antosiyaninler gibi grupları vardır (Pham-Huy ve ark., 2008). Bunlardan kateşinlerin hem doğrudan hem de dolaylı olarak antioksidan aktivitesi mevcuttur. ROT'ları temizleyerek, metal iyonlarını şelatlayarak doğrudan etki, antioksidan enzimleri indükleyip pro-oksidan enzimleri inhibe ederek de dolaylı etki gösterirler. Örneğin, içme suyunda % 0,2 kateşin verilen farelerde SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde önemli ölçüde artış gözlemlenmiştir (Khan ve ark., 1992). Flavanol, flavanon ve antosiyanin tipi flavonoidler bakımından zengin diyet kaynaklarına örnek olarak çilek, turunçgiller, elma, armut, çay, kakao ve şarap verilebilir (Jäger ve ark., 2011).

3. Sentetik Antioksidanlar

Sentetik antioksidanlar çoğunlukla gıda sektöründe gıda katkı maddesi olarak yaygın bir şekilde kullanılırlar. Genelde fenolik yapıya sa-

hiptirler. Fenolik hidroksit gruplarından hidrojen vererek oksidasyonu önlerler. Sentetik antioksidanların insan sağlığı için güvenilir olmadığı düşünüldüğünden doğal antioksidanlar, sentetik olanlara tercih edilmektedir. Sentetik antioksidanlar doğal antioksidanların sadece bir analogunu oluştururlar. Doğal antioksidanlardaki en etkin analogu taklit edebilecek şekilde geliştirilmeleri amaçlanır (Yavaşer, 2011).

3.1. Bütillenmiş Hidroksitoluen (BHT): BHT suda çözünmeyen, yağda iyi çözünen ve gıda antioksidanı olarak kullanılan sentetik bir antioksidandır. Gıdalardaki otooksidasyonu yavaşlatır böylece gıda maddelerinde renk ve lezzet değişimini önlemeye yardımcı olur. BHT, yağ asitlerinin oksidasyonunda okside olmuş lipidlerle verdiği reaksiyon sonucunda peroksit radikallerinin etkisini yok edebilir (Yavaşer, 2011).

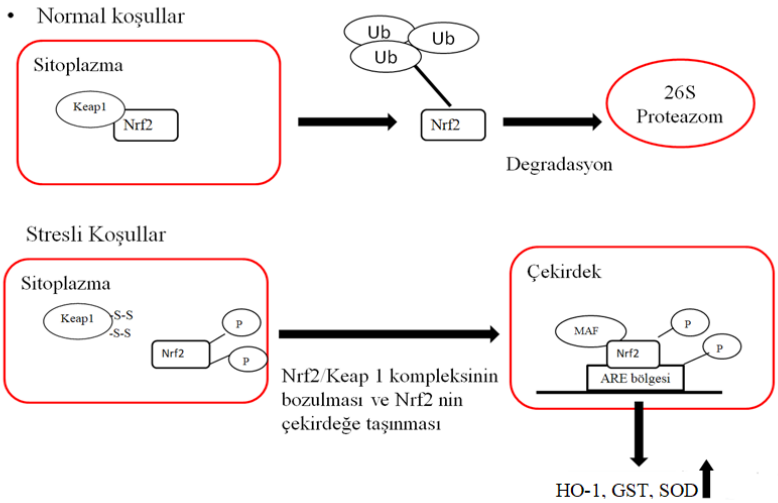
3.2. Bütillenmiş Hidroksianisol (BHA): BHA, hem bitkisel hem de hayvansal yağlarda kolayca çözünebilir. İlave edildiği maddeye hiçbir koku bırakmaz. Gıdalarda %0.02 oranında kullanılır. Hayvansal yağlarla yapılan bisküvi ve pastalarda tercih edilen sentetik bir antioksidandır (Özdemir Şimşek, 2011).

3.3. Tersiyer Bütilhidroksikinon (TBHQ): TBHQ, gıdaların raf ömrünü uzatmak için kullanılan fenolik yapıda sentetik bir antioksidandır. Yağlarda orta düzeyde suda ise çok az miktarda çözünür. TBHQ, tek başına ya da BHA/BHT kombinasyonları ile birlikte kullanılabilir (Li ve ark., 2014).

Nrf2 Mekanizması ve Antioksidan Sistem

Nükleer faktör eritroid 2 (NFE2) ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) bir transkripsiyon faktörüdür. Nrf2, antioksidan proteinleri kodlayan genlerin ekpresyonunu ve indüksiyonunu kontrol eder. Bu yüzden oksidatif strese karşı hücresel savunmada Nrf2 mekanizması kritik bir yolaktır. Ayrıca Nrf2, oksidatif stres dengesini algılayabilir ve bu şekilde hücre savunmasında rol oynar (Ağca, 2013). Nrf2 aktivitesi, Keap1 (Kelch benzeri ECH-ilişkili protein 1) etkileşimi yoluyla düzenlenir. Keap1, sistein bakımından zengin bir proteindir. Bazal koşullarda, Nrf2'ye bağımlı transkripsiyon, Keap1 tarafından bastırılır. Stresli koşullarda ise Keap1'deki –SH gruplarının modifikasyonu veya Nrf2'nin fosforilasyonuyla Nrf2 Keap1'den ayrılır. Hücre oksidatif strese maruz kaldığında Nrf2, Keap1 aracılı baskılamadan kurtulur ve hücredeki redoks dengesini sürdürmek için antioksidan duyarlı element (ARE) bağımlı gen ekspresyonunu aktifleştirir. ARE, oksidasyona uğrayan hücrelerde antioksidan moleküllerin genlerinin aktifleştirilmesini sağlayan bölgedir. Memelilerdeki pek

çok gen ARE bağlantılıdır. Kısaca oksidatif stres koşullarında, Keap1 Nrf2'yi tutamaz ve Nrf2 serbest hale geçer. Serbest Nrf2 nükleusta Maf (musküloaponörotik sarkoma) ile heterodimer bir yapı oluşturur ve ARE bölgesine bağlanır. Sonuç olarak, Keap1-Nrf2-ARE sinyali hücrelerin oksidatif stresten korunmasında önemli bir role sahiptir. Yaşlanmayla birlikte, Nrf2 aktivitesinde bozulmalar meydana gelir. Nrf2'nin negatif düzenleyicisi olan Keap1 yaşla birlikte artar. Birçok antioksidan gen indüksiyonunun yaşlılarda daha az olması buna bağlanabilir. Nrf2 ile düzenlenen antioksidan enzimlere örnek olarak hem oksijenaz-1 (HO-1), GST, GPx, SOD 1verilebilir. HO-1, hem katabolizasyonunda görevlidir ve antioksidan özellikteki bilirubinin oluşmasına aracılık eder. GST, GPx ve SOD ise enzimatik antioksidanlardır (Loboda ve ark., 2016).



Şekil 3. *Nrf2-Keap1 yolunun şematik gösterimi. Normal koşullar altında, Nrf2, Keap1 tarafından sitoplâzmada tutulur. Stresli koşullarda Keap1'deki –SH gruplarının modifikasyonu veya Nrf2'nin fosforilasyonu, Nrf2'nin Keap1'den ayrılmasını ve ayrıca Nrf2'nin çekirdeğe yer değiştirmesini kolaylaştırır. Maf proteinlerini bağladıktan sonra, Nrf2, antioksidan yanıt elemanını (ARE) etkinleştirir ve Nrf2 ile düzenlenen genlerin (örneğin HO-1, GST, NQO-1) transkripsiyonunu arttırır (Loboda ve ark., 2016 makalesinden modifiye edilmiştir).*

Yaşlanmayı Önleyici Bitkisel Antioksidanlar

Yapılan çalışmalarda pek çok bitkisel ürün takviyesinin oksidatif stresi azaltarak, yaşlanmayı önlediği ve yaşam süresini uzattığı ileri sürülmektedir. Bunlar arasında zerdeçal, yeşil çay, elma, yaban mersini

ve siyah pirinç sayılabilir (Arts ve ark., 2001, Chiang ve ark., 2006, Niu ve ark., 2013, Riso ve ark., 2013, Roh ve ark., 2017, Chen ve ark., 2018).

1. Zerdeçal

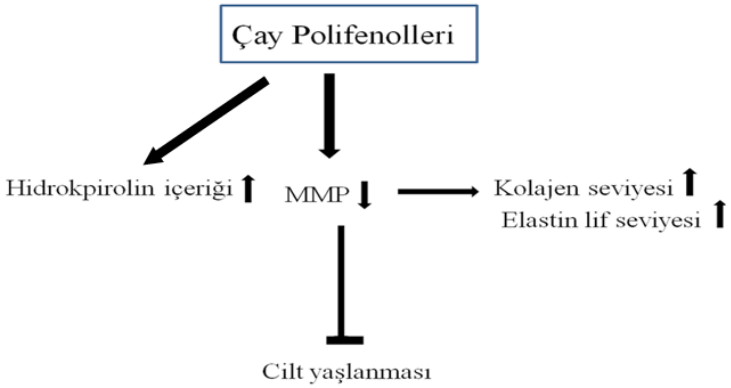
Zerdeçal, anavatanı Güney Asya olan ve Hint Safranı olarak da bilinen zencefilgiller familyasına ait bir bitkidir. Kurkumin zerdeçalın önemli bir bileşenidir, vücutta tetrahidrokumarine (THC) metabolize olur. Antioksidan özelliği güçlüdür. Kurkumin antioksidan protein üretimini artırır, enflamatuvar sitokinleri ve transkripsiyonel faktörleri etkiler. Böylece THC yaşlanma sürecini geciktirebilir (Sadowska-Bartosz ve ark., 2014). Kurkumin ve THC, nematod yuvarlak kurdu, meyve sineği ve farenin ortalama ömrünü uzattığı gösterilmiştir. Kurkumin içeren ortamda yetiştirilen nematodlar, ROT üretimini azaltarak önemli derecede artan bir ömür sergilemişlerdir (Shen ve ark., 2013). Ayrıca kurkumin takviyesi termal toleransı artırarak Drosophila'nın hayatta kalma olasılığını artırmaktadır (Chen ve ark., 2018). Araştırmalar, kurkumindeki elektron verici grupların antioksidan aktiviteye büyük katkı sağladığını göstermiştir (Zheng ve ark., 2017). Kurkumin serbest radikalleri temizler, ROT üretimini önler ve bu şekilde antioksidan aktivite gösterir. İnfluenza A virüsü ile indüklenmiş, oksidatif strese sahip olan A549 hücrelerinde uygulanan kurkumin tedavisinin ROT üretimini inhibe ettiği saptanmıştır (Dai ve ark., 2017).

2. Yeşil Çay

Yeşil çay, *Camellia Sinensis* bitkisinin yapraklarından elde edilir. Antioksidanlar bakımından kateşinler, C vitamini, E vitamini, selenyum ve çinko içerir. İçeriğindeki kateşinler 4 grupta incelenebilir. Bunlar epikateşin (EC), epigallokateşin (EGC), epikateşin-3-gallat (EKG) ve epigallokateşin-3-gallattır (EGCG). EGCG, yeşil çayda en fazla bulunan kateşin grubudur. Antioksidan, antikanser, antienflamatuvar etkilere sahiptir. Fe^{+2} aracılı DNA hasarını önler ve beyinde bulunan mitokondri zarlarını lipid peroksidasyonuna karşı korur. Bu yüzden yaşlılıkta görülen Alzhemier, Parkinson gibi hastalıklarda nöroprotektif etkilidir (Sadowska-Bartosz ve ark., 2014). Çalışmalar yeşil çay polifenollerinin, u.v. ışınlarına bağlı cilt yaşlanmasına karşı koruyucu olduğunu, ciltte kırışıklık önleyici özelliğinin yanı sıra antioksidan ve antienflamatuvar özelliklerinin de bulunduğunu göstermiştir (Roh ve ark., 2017).

Kollajen ciltteki elastikiyeti sağlayan bir proteindir ve yaşlandıkça vücutta üretimi azalır. Bu yüzden cilt yaşlanır ve ciltte oluşan hasar sonucu kırışıklık meydana gelebilir. Tüysüz fareler üzerinde yapılan bir

çalışmada, çay polifenollerinin ciltte kırışıklık önleyici etkileri olduğu saptanmıştır. Sonuçlara göre bu polifenoller, ciltteki kollajen ve elastin seviyesini artırmış, kollajeni parçalayan matriks metalloproteinaz 3 (MMP-3) enzimini azaltmıştır. Ayrıca diğer çalışmalarda çay polifenollernin kollajeni meydana getiren aminoasitlerden biri olan hidroksipirolin içeriğini artırdığı bulunmuştur (Lee ve ark., 2014, Prasanth ve ark., 2019).



Şekil 4. *Çay polifenollerinin cilt yaşlanmasını engelleyen mekanizmalarının şematik gösterimi. Polifenoller, kollajeni parçalayan matriks metalloproteinaz 3 (MMP-3) enzimini azaltarak, kollajenin parçalanmasını önler. Kollajen seviyesi ve elastin lif seviyesi artar. Kollajeni oluşturan hidroksipirolin içeriği de polifenoller tarafından artırılır. Böylece cilt yaşlanması önlenir. (Prasanth ve ark., 2019 makalesinden modifiye edilerek alınmıştır).*

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalara göre, günde ortalama 1-6 fincan yeşil veya siyah çay tüketilirse, çay tüketiminden yaklaşık 1 saat sonra plazma antioksidan kapasitesinde artış olduğu saptanmıştır (Rietveld ve ark., 2003). Wistar sıçanlarında yapılan başka bir çalışmaya göre, sıçanlar rastgele olarak EGCG ve kontrol grubu olarak ayrılmış, ortalama ömürde bir değişiklik olup olmadığına bakılmıştır. Kontrol grubunun ortalama ömrü 92,5 haftayken EGCG ortalama ömrü 105 haftaya kadar çıkarmıştır. Sonuçlara göre sağlıklı sıçanların ölümü EGCG ile 8-12 hafta gecikmiştir (Niu ve ark., 2013).

3. Elma

Elma klorojenik asit, floretin, proantosiyanidin B2, epikateşin ve kateşin gibi güçlü antioksidan aktivitelere sahip polifenoller olmak üzere çok sayıda fitokimyasal içerir. Elma LDL oksidasyonunu inhibe etmektedir (Peng ve ark., 2014). Yaklaşık 35.000 kadın üzerinde yapılan Iowa Kadın Çalışması'na göre elma tüketme ile postmenopozal kadın-

larda koroner kalp hastalıklarının neden olduğu ölüm arasında ters orantı olduğunu ortaya koymuştur (Arts ve ark., 2001).

4. Yaban Mersini

Ayı üzümü adıyla da bilinen yaban mersini, flavonoidler, fenolik bileşikler, antosiyaninler ve karotenler bakımından zengin, antioksidan özellikte bir meyvedir. Yaban mersininin ana antioksidan bileşiği pterostilbendir. Pterostilben, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonunun üretimini ve oksidatif stresi azaltır. Çalışmalara göre, 6 hafta boyunca yaban mersini içeceğinin tüketilmesi sonucunda oksitlenmiş DNA bazlarının düzeyinde azalma olduğu ve oksidasyon sonucunda meydana gelen DNA hasarına karşı direncin artığı tespit edilmiştir (Riso ve ark., 2013).

Diyabetli çocuklara iki ay boyunca yaban mersini konsantresi verildiğinde, eritrositlerde SOD ve GPx aktivitesinin önemli derecede arttığı bulunmuştur (Nemes-Nagy ve ark., 2008). Yaban mersininde bulunan diğer önemli bileşik resveratroldür. Resveratrol ayrıca siyah üzüm, kızılcık, yer fıstığı ve kırmızı şarapta da bulunur. Dokuz adet sağlıklı erkek ve kadında yapılan bir çalışmada 28 gün boyunca günde 1g resveratrol kapsülü deneklere verilmiş ve plazma antioksidan kapasitesinin arttığı görülmüştür (Espinoza ve ark., 2017).

5. Siyah Pirinç

Siyah pirinç, beyaz pirince oranla çok daha fazla miktarda antioksidan içeren, siyah rengini antosiyanin denilen pigmentten alan pirinç türüdür. Bol miktarda E vitamini içerir. Yapılan bir çalışmada siyah pirinç verilen grupta süperoksit anyonu ve ROT'nin baskılandığı, ayrıca bu grupta SOD aktivitesinde % 161,6, CAT aktivitesinde % 73,4 oranında artış olduğu gözlemlenmiştir (Chiang ve ark., 2006).

Antioksidan Takviyesinin Yaşam Süresi Üzerine Etkileri

Caenorhabditis elegans (C.elegans) iplik kurdu olarak bilinen yuvarlak bir solucan türüdür. Özellikle yaşlanma ve yaşlanma karşıtı ilaçların değerlendirilmesi için çalışmalarda sıklıkla model olarak kullanılır. Yapılan bir çalışmada, kateşinin *C. Elegans*'ın ömrü üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bunun için *C. elegans'*ın transgenik suşlarına EGCG takviyesi yapılmıştır. Sonuçlara göre, günde 220µmol EGCG takviyesi N2 ve FEM-1 (HC17) suşlarında ortalama yaşam süresini sırasıyla %10,14 ve %14,27 oranında, MEV-1 (KN1) suşunda ise %16,11 oranında artırmıştır (Abbas ve ark., 2009). *C. elegans*'ta yapılan diğer bir çalışmada, polidatin takviyesi araştırılmıştır. Polidatin, doğal bir resveratrol gliko-

zitidir ve doğada en fazla bulunan resveratrol şeklidir. Geleneksel Çin tıbbında önemli bir yere sahiptir. Deneyin sonuçlarına göre, polidatin, *C. elegans*'ta normal koşullarda bile ortalama ömrü %30,7 oranında artırmıştır. Akut stres koşullarında, ortalama ömürde %62,1'e kadar uzama sağlamıştır (Wen ve ark., 2014).

Yaşlanma karşıtı etkileri araştırılan diğer bileşiklerden biri elma polifenollerinde bulunan prosiyanidinler (PC) dir. Prosiyanidinler, epikateşinler ve kateşinlerden oluşur. *C. elegans*'ta 65 ug/mL PC ile tedavi sonrasında, yabani tip N2 ve FEM-1 kurtlarının ortalama ömrünün sırasıyla %12,1 ve %8,4 oranında uzadığı saptanmıştır. Aynı solucanlara elma polifenolleriyle 100 ug/mL takviye yapıldığında ortalama ömrün N2 kurtlarında %12, FEM-1 kurtlarında %5,3 oranında uzadığı bildirilmiştir. Fakat EC ile yapılan takviye bu sonuçları desteklememiş ve solucanların ömründe herhangi bir uzama sağlamamıştır (Sunagawa ve ark., 2011).

Antioksidan takviyesinin model organizmaların yaşam süresini uzattığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. *Antioksidan Takviyesinin Model Organizmaların Yaşam Süresine Etkileri*

Organizma	Katkı	Parametre	Etki	Referans
Caenorhabditis elegans	**Epigallokateşin gallat (220 nM)**	**Ortalama ömür**	**%10 artış**	**Abbas ve ark., 2009**
Caenorhabditis elegans	**Polidatin, resveratrol-3-O-β-mono-D-glukozit**	**Ortalama ömür**	**Normal ve akut stres koşullarında artış (sırasıyla%31 ve%62'ye kadar)**	**Wen ve ark., 2014**
Caenorhabditis elegans	**Elmalardan elde edilen prosiyanidinler (Malus pumila, 65 µg/mL)**	**Ortalama ömür**	**Ortalama ömürde artma**	**Sunagawa ve ark., 2011**
Drosophila melanogaster	**Diyetteki 5 mg/mL yaban mersini özleri**	**Ortalama ömür**	**Ortalama ömürde %10 oranında önemli ölçüde uzama**	**Peng ve ark., 2012**

Drosophila melanogaster	**Günlük 100 µg/ml konsantrasyonda melatonin**	**Ömür**	**Maksimum yaşam süresi kontrollerde 61,2 gün ve melatoninle beslenen sineklerde 81,5 gündür.**	**Bonilla ve ark., 2002**
Drosophila melanogaster	**Kurkumin, 0.5 ve 1.0 mg/g**	**Ömür**	**Dişilerde %6 ve %26, Erkeklerde %16 ve %13 artış**	**Shen ve ark., 2013**
Drosophila melanogaster	**10 mg Longjing yeşil çay kateşin özütü (GTC) / mL**	**Ömür ve Ortalama ömür**	**Normalde %50 olan hayatta kalma süresini %36 daha artırdığı ve ortalama ömrü %16 uzatabileceği gözlemlenmiştir.**	**Li ve ark., 2007**
Drosophila melanogaster	**Siyah pirinç özü 30 mg/ml**	**Ömür**	**Yaklaşık % 14 artış**	**Zuo ve ark.,201**

Drosophila melanogaster (D.*melanogaster*), yaşlanma ve ömür uzunluğuyla ilgili çalışmalarda kullanılan başka bir türdür. Bu yüzden moleküler genetik alanında çok önemli bir yere sahiptir. Sirke sineği veya meyve sineği olarak bilinir. C. *elegans'ta* olduğu gibi yaşlanma ve yaşam süresiyle ilgili pek çok deneyde fikir yürütülmesine yardımcı olur. Yaban mersini özlerinin meyve sineklerinde ömrü uzatıp uzatmadığını araştırmak için yapılan çalışmada meyve sineklerine diyetle 5 mg/ml yaban mersini özleri verilmiştir. Yaban mersini özlerinin, ortalama ömürde %10 oranında uzama sağladığı ortaya çıkmış, ayrıca endojen antioksidan enzimler olan SOD ve CAT ile etkileşime girerek bu etkiye neden olduğu düşünülmüştür (Peng ve ark., 2012).

*D. melanogaster'*e melatonin takviyesiyle yaşam süresi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, günlük olarak besi ortamına 100µg/ml konsantrasyonda melatonin eklenmiştir. Sonuçlara göre, kontrol grubunda maksimum yaşam süresi 61,2 gün bulunurken, melatonin takviyesi yapılan meyve sineklerinde yaşam süresi 81,5 gün bulunmuştur. Ayrıca melatoninle beslenen sineklerde kontrollere kıyasla maksimum yaşam süresinde %33,2 ortalama yaşam süresinde ise %13,5 oranında artış olduğu gözlemlenmiştir (Bonilla ve ark., 2002).

Zerdeçalda buluna kurkumin güçlü bir antioksidan özelliğe sahiptir. Kurkuminin meyve sineklerinin ömrünü uzatıp uzatmadığının araştırıldığı bir deneyde, dişi ve erkek meyve sineklerine hiç kurkumin içermeyen diyet, 0,5 mg/gve 1,0 mg/g kurkumin ile desteklenmiş diyet olmak üzere üç tip diyet uygulaması yapılmıştır. 0,5 mg/g ve 1,0 mg/g takviye kurkumin içeren diyet ile beslenen dişi meyve sineklerinin, kurkumin almayan gruba göre ortalama yaşam süresinin sırasıyla %6,2 ve %25,8 oranında arttığı bulunmuştur. Diğer sonuçlara göre, kurkumin ile desteklenmiş diyetle beslenen meyve sineklerinde cinsiyet fark etmeksizin malondialdehit düzeyinin önemli ölçüde azaldığı ve SOD aktivitesinin artığı bulunmuştur (Shen ve ark., 2013).

Önemli antioksidan kaynaklarından biri de Longjing yeşil çayıdır. Longjing yeşil çay kateşin ekstresine (GTC), HPLC analizi yapılarak %62 EGCG, %19 epigallokateşin, %19 epikateşin galat ve %7 oranında epikateşin içerdiği tespit edilmiştir. D. *melanogaster*'e GTC takviyesi yapılmış ve ortalama yaşam süresini %16 oranında artırdığı ortaya çıkmıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre takviye yapılan grupta, toplam vücut lipid hidroperoksit düzeyinde %17 azalma olduğu ve SOD ve CAT enzimlerinin faaliyetlerinde sırasıyla %40 ve %19 oranında artış olduğu gözlemlenmiştir (Li ve ark., 2007).

Siyah pirinç, antosiyaninler bakımından zengin olan bir besindir. Siyah pirinç ekstrelerinin D. *melanogaster*'deki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, iki adet diyet grubu oluşturuldu. Birinci grup kontrol grubuyken, ikinci gruba 10mg/ml ya da 30mg/ml siyah pirinç ekstreleri takviyesi yapıldı. Sonuçlara göre, 30 mg/ml takviye içeren grupta SOD1, SOD2, CAT enzimlerinin regülâsyonlarının artığı ve meyve sineklerinin ortalama ömrünün %14 oranına kadar uzadığı gösterilmiştir (Zuo ve ark., 2012).

Sonuç olarak, antioksidanlar yaşlanmayı yavaşlatmada etkili bileşiklerdir. Bitkisel antioksidan takviyelerinin insan ömrünü uzatmada ve yaşam kalitesini artırmada etkili bileşikler olduğu bilinmektedir. Ancak insanlarda yaşam süresine antioksidan takviyelerin etkisinin araştırıldığı çalışmalar oldukça uzun süren, sonuçların ölçümü zor ve meşakkatli çalışmalardır. Bu nedenle bu derlemede *C. elegans* ve *D.melanogaster* gibi organizmalar üzerinde antioksidan takviyesinin sonuçlarını içeren çalışmalar hakkında verdiğimiz bilgilerle ileride insanlar üzerinde uygulanması düşünülen daha geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacağımızı düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1.**Karabulut, H. ve Gülay, M.Ş. (2016). Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi.** *Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 4(1), 50-59 Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/227277.

2. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 26;13:757-772 doi: 10.2147/CIA.S158513.

3. Chandrasekaran, A., Idelchik, M., & Melendez, J. A. (2017). Redox control of senescence and age-related disease. *Redox biology*. *11*, 91–102 doi:10.1016/j.redox.2016.11.005.

4. Poljšak, B. and Fink, R. (2014). The p rotective role of antioxidants in the defence against ROS/RNS-mediated environmental pollution. *Oxidative Med. Cell. Longevity.* doi: 10.1155/2014/671539.

5. Peng, C., Wang, X., Chen, J., Jiao, R., Wang, L., Li, Y. M., Zuo, Y., Liu, Y., Lei, L., Ma, K. Y., Huang, Y., & Chen, Z. Y. (2014). Biology of ageing and role of dietary antioxidants. *BioMed research international*. doi: 10.1155/2014/831841.

6. Gutteridge, J.M. and Halliwell, B. (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 899:136-47 doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06182.x.

7. Sohal, R.S., Weindruch, R. (1996). Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science.* 5;273(5271) ,59-63 doi: 10.1126/science.273.5271.59.

8. Wallace, D.C. (2005). A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 39:359-407 doi: 10.1146/annurev.genet.39.110304.095751.

9. Lee, F.K.M., Wong, A.K.Y., Lee, Y.W., Wan, O.W., Edwin Chan, H.Y., Chung, K.K.K. (2009). The role of ubiquitin linkages on alpha-synuclein induced-toxicity in a Drosophila model of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 110(1), 208-19 doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06124.x.

10. Merksamer, P.I., Liu, Y., He, W., Hirschey, M.D., Chen, D., Verdin, E. (2013). The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging (Albany NY).* 5(3),144-50 doi:10.18632/aging.100544.

11. Liu, J., Head, E., Gharib, A.M., Yuan, W., Ingersoll, R.T., Hagen, T.M., Cotman, C.W., Ames, B.N. (2002). Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 19; 99 (4): 2356-61 doi: 10.1073/pnas.261709299.

12. Kryston, T.B., Georgiev, A.B., Pissis, P., Georgakilas, A.G. (2011). Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res.* 711(1-2), 193-201 doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.12.016.

13. Matés, J.M., Sánchez-Jiménez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front Biosci.* 15;4:D339-45 doi: 10.2741/mates.

14. Yıldız, O. (2011). *Bir gıda maddesi olarak kestane poleninin kimyasal bileşimi, biyoaktif özellikleri ve karaciğer hasarını önlemedeki rolü.* (Doktora tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Trabzon.

15. Pinto, A.F., Rodrigues, J.V., Teixeria, M. (2010). Reductive elimination of superoxide: Structure and mechanism of superoxide reductases. *Biochim Biophys Acta.* 1804(2), 285-97 doi: 10.1016/j.bbapap.2009.10.011.

16. Miller, A.F. (2012). Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights. *FEBS Lett.* 586(5), 585-95 doi: 10.1016/j.febslet.2011.10.048.

17. Zelko, I.N., Mariani, T.J., Folz, R.J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*. 33(3), 337-49 doi: 10.1016/s0891-5849(02)00905-x.

18. Young, I.S., Woodside, J.V. (2001). Antioxidants in Health and Disease. *J Clin Pathol.* 54(3), 176-86 doi: 10.1136/jcp.54.3.176.

19. Ighodaro, O.M. ve Akinloye, O.A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine.* 54(4), 287–293. Erişim adresi: https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001

20. Kirkman, H.N., Gaetani, G.F., (2007). Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends Biochem Sci.* 32(1), 44-50 doi: 10.1016/j.tibs.2006.11.003.

21. Scibior, D., Czeczot, H. (2006). Catalase: structure, properties, functions. Postepy Hig Med Dosw (Online). 60:170-80.

22. Reiter, R.J., Melchiorri, D., Sewerynek, E., Poeggeler, B., Barlow-Walden, L., Chuang, J., Ortiz, G.G., Acuña-Castroviejo, D. (1995). A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res.* 18(1), 1-11 doi: 10.1111/j.1600-079x.1995.tb00133.x.

23. Cnubben, N.H., Rietjens, I.M., Wortelboer, H., Van-Zanden, J., Van Bladeren, P.J. (2001). The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environ Toxicol Pharmacol.* 10(4), 141-52 doi: 10.1016/s1382-6689(01)00077-1.

24. Tekeli, H. (2012). *Karbon tetraklorür ile oluşturulan karaciğer hasarında glutatyon (GSH) ve glutatyon s-transferaz (GST)*

aktivitesi üzerine n-asetil sisteinin etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

25. Miyamoto,Young., Ho Koh,Y., Seek Park, Y., Fujiwara, N., Sakiyama, H., Misonou, Y., Ookawara, T., Suzuki, K., Honke, K., Taniguchi, N. (2003). Oxidative stress caused by inactivation of glutathione peroxidase and adaptive responses. Biol Chem. 384(4), 567-74 doi: 10.1515/BC.2003.064.

26. Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y.S.R. ve De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 3(1), 91-100. Erişim adresi:https://www.researchgate.net/publication/261912585_Free_radicals_antioxidants_Diseases_and_phytomedicines_Current_status_and_Future_prospect

27. Candas, R., Sohal, R.S., Radyuk, S.N., Klickhko, V.I., Orr, W.C. (1997). Molecular organization of the glutathione reductase gene in Drosophila melanogaster. *Arch Biochem Biophys.* 339(2), 323-34 doi: 10.1006/abbi.1996.9872.

28. Hayes, J.D., Flanagan, J.U., Jowsey, I.R. (2005). Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol* Toxicol. 45:51-88 doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.

29. Gyamfi, M.A., Ohtani, I.I., Shinno, E., Aniya, Y. (2004). Inhibition of glutathione stransferases by Thonningianin A, isolated from the African medicinal herb, Thonningia sanguinea, in vitro. *Food Chemical Toxicology*. 42(9), 1401-8 doi: 10.1016/j.fct.2004.04.001.

30. Yalçın, A.S. 1998. Antioksidanlar, Klinik Gelişim, 11, 342-6. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/282807424_Antioksidanlar

31. Reiter, R.J., Acuña-Castroviejo, D., Tan, D.X., Burkhardt, S. (2001). Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* 939:200-15.

32. Reiter, R.J., Tan, D.X., Rosales-Corral, S., Galano, A., Zhou, X.J., Xu, B. (2018). Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules.* 23(2), 509 doi: 10.3390/molecules23020509.

33. Aydogan, S., Yerer, M.B., Goktas, A. (2006). Melatonin and nitric oxide. *J Endocrinol Invest*. 29(3), 281-7 doi: 10.1007/BF03345555.

34. Yu, W., Dittenhafer-Reed, K. E., & Denu, J. M. (2012). SIRT3 protein deacetylates isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) and regulates mitochondrial redox status. *The Journal of biological chemistry*.

35. Gérard-Monnier, D., Chaudiere, J. (1996). Metabolism and antioxidant function of glutathione. *Pathol Biol (Paris).* 44(1), 77-85.

36. Sen, C.K., Packer, L. (2000). Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr.* 72(2 Suppl), 653S-69S doi: 10.1093/ajcn/72.2.653S.

37. Karabulut, H. ve Gülay, M.Ş. (2016). Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg*. 1 (1), Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/227284

38. Kumar, A.N., Aruna, P., Naidu, J.N., Kumar, R., Srivastava, A.K. (2015). Review of Concepts and Controversies of Uric Acid as Antioxidant and Pro-Oxidant. *Archives Medical Review Journal.* 24(1), 19-40. Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/en/pub/aktd/issue/2236/29506

39. Gürkan, A.S., Bozdağ-Dündar, O. (2005). Coenzyme Q10. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. *3*4(2), 129 – 154 Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/424515

40. Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A.F., Glazer, A.N., Ames, B.N. (1987). Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science.* 235(4792), 1043-6 doi: 10.1126/science.3029864.

41. Stocker, R. (2004). Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal.* 6(5), 841-9 doi: 10.1089/ars.2004.6.841.

42. Zelenka, J., Muchova, L., Zelenkova, M., Vanova, K., J Vreman, H., J Wong, R., Vitek, L. (2012). Intracellular accumulation of bilirubin as a defense mechanism against increased oxidative stres. *Biochimie.* 94(8), 1821-7 doi: 10.1016/j.biochi.2012.04.026.

43. Vasavda, C., Kothari, R., Malla, A.P., Tokhunts, R., Lin, A., Ji, M., Ricco, C., Xu, R., Saavedra, H.G., Sbodio, J.I., Snowman, A.M., Albacarys, L., Hester, L., Sedlak, T.W., Paul, B.D., Snyder, S.H. (2019). Bilirubin Links Heme Metabolism to Neuroprotection by Scavenging Superoxide. *Cell Chem Biol.* 26(10), 1450-1460.e7 doi: 10.1016/j.chembiol.2019.07.006.

44. Kim, Y., Kim, D. C., Cho, E. S., Ko, S. O., Kwon, W. Y., Suh, G. J., & Shin, H. K. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. *Journal of inflammation (London, England)*. *11*(1), 36. doi: 10.1186/s12950-014-0036-1.

45. Willcox, J.K., Ash, S.L., Catignani, G.L. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 44(4), 275-95 doi: 10.1080/10408690490468489.

46. Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huyc, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 4(2), 89-96.

47. Sadowska-Bartosz, I., Bartosz, G. (2014). Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *Biomed Res Int.* 404680 doi: 10.1155/2014/404680.

48. Mohd Zaffarin, A.S., Ng, S.F., Ng, M.H., Hassan, H., Alias, E. (2020). Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to

Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine.* 15:9961-9974 doi: 10.2147/IJN.S276355.

49. Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. Tıp Araştırmaları Dergisi, 9(1), 73-83.

Erişim adresi: https://www.academia.edu/1599669/Hayvan_ve_bitkilerde_oksidatif_stres_ile_antioksidanlar

50. Khan, S.G., Katiyar, S.K., Agarwal, R., Muhtar, H. (1992). Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: possible role in cancer chemoprevention. *Cancer Res.* 52(14), 4050-2.

51. Jäger, A.K., Saaby, L. (2011). Flavonoids and the CNS. *Molecules.* 16(2), 1471-85 doi: 10.3390/molecules16021471

52. Yavaşer, R. (2011). *Doğal ve sentetik antioksidan bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması.* (Yüksek Lisans Tezi). Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Aydın.

53. Özdemir Şimşek, F. (2011). *Gypsophila Arrostıı Guss. Var. Nebulosa Boıss & Heldr. Bark. Bitkisinin Kimyasal ve Biyokimyasak Özellikleri.* (Yüksek Lisans Tezi). Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Isparta.

54. Li, S., Li, J., Shen, C., Zhang, X., Sun, S., Cho, M., Sun, C., & Song, Z. (2014). tert-Butylhydroquinone (tBHQ) protects hepatocytes against lipotoxicity via inducing autophagy independently of Nrf2 activation. *Biochimica et biophysica acta*. *1841*(1), 22–33. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.004.

55. Ağca, C.A. (2013*). Diyabetik nöropati oluşturulan ratlarda taurinin Nrf2/HO-1 sinyal yolağı üzerine etkisi.* (Doktora Tezi). Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Elazığ.

56. Loboda, A., Damulewicz, M., Pyza, E., Jozkowicz, A., Dulak, J. (2016). Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci.* 73(17), 3221-47 doi: 10.1007/s00018-016-2223-0

57. Arts, I.C., Jacobs DR, Jr., Harnack, L.J, Brüt, M., Folsom, A.R. (2001). Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. *Epidemiology.* 12(6) , 668-75 doi: 10.1097/00001648-200111000-00015.

58. Chiang, A., Wu, H.L., Yeh, H.I., Chu, C.S., Lin, H.C., Lee, W.C. (2006). Antioxidant effects of black rice extract through the induction of superoxide dismutase and catalase activities. *Lipids.* 41(8), 797-803 doi: 10.1007/s11745-006-5033-6.

59. Niu, Y., Na, L., Feng, R., Gong, L., Zhao, Y,, L,i Q., Li, Y., Sun, C. (2013). The phytochemical, EGCG, extends lifespan by reducing liver and kidney function damage and improving age-associated inflammation and

oxidative stress in healthy rats. *Aging Cell.* 12(6), 1041-9 doi: 10.1111/acel.12133.

60. Riso, P., Klimis-Zacas, D., Del Bo', C., Martini, D., Campolo, J., Vendrame, S., Møller, P., Loft, S., De Maria, R., Porrini, M. (2013). Effect of a wild blueberry (Vaccinium angustifolium) drink intervention on markers of oxidative stress, inflammation and endothelial function in humans with cardiovascular risk factors. *Eur J Nutr*.

61. Roh, E., Kim, J.E., Kwon, Y.E., Park, J.S., Bode, A.M., Dong, Z., Lee, K.W. (2017). Molecular mechanisms of green tea polyphenols with protective effects against skin photoaging. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 57(8), 1631-1637 doi: 10.1080/10408398.2014.1003365.

62. Chen, Y., Liu, X., Jiang, C., Liu, L., Ordovas, J.M., Lai, C.Q., Shen, L. (2018). Curcumin supplementation increases survival and lifespan in Drosophila under heat stress conditions. *Biofactors.* doi: 10.1002/biof.1454.

63. Shen, L.R., Parnell, L.D., Ordovas, J.M., Lai, C.Q. (2013). Curcumin and aging. *Biofactors.* 39(1), 133-40 doi: 10.1002/biof.1086.

64. Zheng, Q.T., Yang, Z.H., Yu, L.Y., Ren, Y.Y., Huang, Q.X., Liu, Q., Ma, X.Y., Chen, Z.K., Wang, Z.B., Zheng, X. (2017). Synthesis and antioxidant activity of curcumin analogs. *J Asian Nat Prod Res.* 19(5), 489-503 doi: 10.1080/10286020.2016.1235562.

65. Dai, J., Gu, L., Su, Y., Wang, Q., Zhao, Y., Chen, X., Deng, H., Li, W., Wang, G., Li, K. (2018). Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF-κB pathways. *Int Immunopharmacol.* 54:177-187 doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.009.

66. Lee, K.O., Kim, S.N., Kim, G.C. (2014). Anti-wrinkle Effects of Water Extracts of Teas in Hairless Mouse. *Toxicol Res.* 30(4), 283-9 doi: 10.5487/TR.2014.30.4.283.

67. Prasanth, M.I., Sivamaruthi, B.S., Chaiyasut, C., Tencomnao, T. (2019). A Review of the Role of Green Tea (Camellia sinensis) in Antiphotoaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients.* 11(2), 474 doi: 10.3390/nu11020474

68. Rietveld, A., Wiseman, S. (2003). Antioxidant effects of tea: evidence from human clinical trials. *J Nutr.* 133(10), 3285S-3292S doi: 10.1093/jn/133.10.3285S.

69. Nemes-Nagy, E., Szocs-Molnár, T., Dunca, B., Balogh-Sămărghiţan, V., Hobai, S., Morar, R.,, Pusta, D.L., Crăciun, E.C. (2008). Effect of a dietary supplement containing blueberry and sea buckthorn concentrate on antioxidant capacity in type 1 diabetic children. *Acta Physiologica Hungarica,* 95(4), 383-93 doi: 10.1556/APhysiol.95.2008.4.5. Erişim adresi: https://europepmc.org/article/med/19009913

70. Espinoza, J.L., Trung, L.Q., Inaoka, P.T., Yamada, K., An, D.T., Mizuno, S., Nakao, S., Takami, A. (2017). The Repeated Administration of Resveratrol Has Measurable Effects on Circulating T-Cell Subsets in Humans. *Oxid Med Cell Longev.* :6781872 doi: 10.1155/2017/6781872.

71. Abbas, S., Wink, M. (2009). Epigallocatechin gallate from green tea (Camellia sinensis) increases lifespan and stress resistance in Caenorhabditis elegans. *Planta Med.* 75(3), 216-21 doi: 10.1055/s-0028-1088378.

72. Wen, H., Gao, X., Qin, J. (2014). Probing the anti-aging role of polydatin in Caenorhabditis elegans on a chip. *Integr Biol (Camb).* 6(1), 35-43 doi: 10.1039/c3ib40191j.

73. Sunagawa, T., Shimizu, T., Kanda, T., Tagashira, M., Sami, M., Shirasawa, T. (2011). Procyanidins from apples (Malus pumila Mill.) extend the lifespan of Caenorhabditis elegans. *Planta Med.* 77(2), 122-7 doi: 10.1055/s-0030-1250204.

74. Peng, C., Zuo, Y., Kwan, K.M., Liang,, Y., Ma, K.Y., Chan, H.Y.E., Huang, Y., Yu, H., Chen, Z.Y. (2012). Blueberry extract prolongs lifespan of Drosophila melanogaster. *Exp Gerontol*. 47(2), 170-8 doi: 10.1016/j.exger.2011.12.001.

75. Bonilla, E., Medina-Leendertz, S., Díaz, S. (2002). Extension of life span and stress resistance of Drosophila melanogaster by long-term supplementation with melatonin. *Exp Gerontol.* 37(5), 629-38 doi: 10.1016/s0531-5565(01)00229-7.

76. Shen, L.R., Xiao, F., Yuan, P., Chen, Y., Gao, Q.K., Parnell, L.D., Meydani, M., Ordovas, J.M., Li, D., Lai, C.Q. (2013). Curcumin-supplemented diets increase superoxide dismutase activity and mean lifespan in Drosophila. *Age (Dordr).* 35(4):1133-42. doi: 10.1007/s11357-012-9438-2.

77. Li, Y.M., Chan, H.Y.E., Huang, Y., Chen, Z.Y. (2007). Green tea catechins upregulate superoxide dismutase and catalase in fruit flies. *Mol Nutr Food Res.* 51(5), 546-54 doi: 10.1002/mnfr.200600238.

78. Zuo, Y., Peng, C., Liang, Y., Ma, K.Y., Yu, H., Chan, H.Y.E., Chen, Z.Y. (2012). Black rice extract extends the lifespan of fruit flies. *Food Funct.* 3(12), 1271-9 doi: 10.1039/c2fo30135k.