SAĞLIK BİLİMLERİNDE TEORİ VE ARAŞTIRMALAR II

CILT 2

EDİTOR: PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU

gece kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

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

Editör / Editor • Prof. Dr. Cem Evereklioğlu

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2020

ISBN • 9978-625-7319-25-6

© 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 Teori ve Araştırmalar II

Cilt 2

Editörler

PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU[1]

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, everekliogl u@erciyes.edu.tr

gece kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 26
DİŞ HEKİMLİĞİ'NDE KULLANILAN CAD/CAM SİSTEMLERİ VE MATERYALLER
Hakan Yasin GÖNDER & Ceyda ÖZAKSAN 1

BÖLÜM 27
AMİLOİDOZ
Saime Gül BARUT 21

BÖLÜM 28
EŞCİNSEL EBEVEYNLİĞİN ÇOCUK SAĞLIĞI BOYUTU
Müge SEVAL & Sümeyye ÖZDEMİR..... 37

BÖLÜM 29
mTOR SİNYAL YOLAĞI VE KANSERLE İLİŞKİSİ
Mustafa MAKAV & Hatice BEŞEREN & Volkan GELEN 55

BÖLÜM 30
YAŞLANMA VE PERİODONTAL DURUM
Fatma UÇAN YARKAÇ & Ümmühan TEKIN ATAY..... 65

BÖLÜM 31
SAĞLIK UYGULAMALARINDA BİYOİSTATİSTİĞE GİRİŞ
Eray YURTSEVEN 83

BÖLÜM 32
BENİGN VOKAL KORD LEZYONLARINDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI
Engin BAŞER 101

BÖLÜM 33
VESTİBÜLER MİGRENDE SON GELİŞMELER
Demet AYGÜN 115

BÖLÜM 34
ANNE-BEBEK BAĞLANMASI VE EBELİK BAKIMI
Elif Tuğçe ÇITIL 137

BÖLÜM 35
SAĞLIK BAKIM KALİTESİNİN ÖLÇÜMÜ
Zülfiye BIKMAZ & Ebru DERELI 153

BÖLÜM36
BÖBREK NAKLİ'NİN TARİHÇESİ
Cenk ŞIMŞEK 185

BÖLÜM 37
OSTEOARTRİT VE HEMŞİRELİK BAKIMI
Gamze ÜNVER 203

BÖLÜM 38
SİSTEMİK İLAÇ TEDAVİSİ VE KANITA DAYALI UYGULAMALAR
Gamze ÜNER 217

BÖLÜM 39
ENDODONTİDE DOĞRU BİLİNEN YANLIŞLAR
Melike ÖZBEK & Asiye Nur DİNÇER 227

BÖLÜM 40
DIŞ KULAK YOLU ENFEKSİYONLARI
Zülküf Burak ERDUR 259

BÖLÜM 41
LİNGUAL ORTODONTİ
Derya Dursun 271

BÖLÜM 42
TİP 2 DİYABET HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ VE KALSİYUMUN ROLÜ
Kübra GÜLTEKIN & Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU 293

BÖLÜM 43
ANAL BÖLGE KANSERLERİ ÜZERİNE BİR GÜNCELLEME
Uğur TOPAL 313

BÖLÜM 44
İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE KÜRESEL ISINMA
Rıfat PAMUK & Dilek ÖZTAŞ 333

BÖLÜM 45
ÇÖREK OTU'NUN (NIGELLA SATIVA) ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ
Tuncay TUFAN 349

BÖLÜM 46
PREPTİN HORMONUNA GÜNCEL BAKIŞ
Kıvanç İRAK..... 363

BÖLÜM 47
UYKU ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN ANKET VE ÖLÇEKLER
Gonca İNANÇ 375

BÖLÜM 48
ÇOCUK VE KRONİK HASTALIKLAR
Burcu COŞANAY GÜLEY & Ayşegül ULUTAŞ KESKİNKILIÇ &
Oğuz EMRE..... 389

BÖLÜM 49
SAĞLIK ALANINDA GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİ ÜRÜNLERİ
Selma BÜYÜKGÖZE & Ebru DERELİ..... 411

BÖLÜM 50
SAĞLIK ÇALIŞANLARI COVİD 19 KORKUSUNUN PSİKOLOJİK SÖZLEŞME ALGISINA ETKİSİ
Zuhal KINIŞ..... 427

BÖLÜM 51
ATP DUYARLI POTASYUM (KATP) KANALLARININ FİZYOLOJİSİ, MOLEKÜLER YAPISI VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNDEKİ ROLÜ

Hayriye SOYTÜRK & Cansu ÖNAL 437

BÖLÜM 52
ANTİ EPİLEPTİK İLAÇLAR

Numan TAŞPINAR..... 457

BÖLÜM 53
EVCİL GÜVERCİNLERDE (COLUMBA LİVİA DOMESTİCA) TRİCHOMONAS GALLİNAE (RİVOLTA, 1878) İZOLATLARININ ITS1 / 5.8S RRNA / ITS2 BÖLGESİNİN MOLEKÜLER ANALİZİ

Ali Bilgin YILMAZ 487

BÖLÜM 55
DOĞAL BİR ANTİOKSİDAN OLARAK PROPOLİS TEDAVİSİNİN KORUYUCU ETKİLERİ

Abdulsamed KÜKÜRT 501

Bölüm 26

DİŞ HEKİMLİĞİ'NDE KULLANILAN CAD/CAM SİSTEMLERİ VE MATERYALLER

Hakan Yasin GÖNDER[1]
Ceyda ÖZAKSAN[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi Hakan Yasin GÖNDER Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi A.B.D.
2 Arş. Gör. Ceyda ÖZ AKSAN Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi A.B.D.

CAD/CAM sistemlerinde, "Computer Aided Design (CAD)" ifadesi optik sistem yardımıyla taranan ve preparasyonu gerçekleşen dişin, bilgisayar destekli tasarımı yapılması; "Computer Aided Manufacturing (CAM)" ifadesi ise bunu gerçeğe dönüştürecek makine yardımıyla bilgisayar destekli üretim anlamını taşımaktadır. CAD/CAM sistemlerinin geliştirilmesinin amacı, daha yüksek kaliteli ve daha kısa sürede üretilen restorasyonların elde edilmesidir.(Tinschert, Natt, Hassenpflug, & Spiekermann, 2004)

Diş hekimliğinde CADCAM uygulamaları 1970li yıllarda başlamıştır, İsviçre'de Werner Mörmann ve Marco Brandestini, Amerika'da Bruce Altschuler, Fransa'da Francois Duret CAD/CAM teknolojisinin öncü araştırmacılarındandır.(Rosenstiel & Land, 2015) 1983 yılında Dr. Duret ilk CAD/CAM restorasyonunu üretmiş ve asıl amacının endüstriyel teknolojiyi diş hekimliği uygulamalarına transfer ederek, restorasyon sürecinde harcanan enerjiyi azaltarak maliyeti düşürmek olduğunu belirtmiş, bu sistemi Fransız Diş Hekimliği Derneği'nin Uluslararası Kongresi'nde, karısına bir saatten az bir zamanda bir posterior kuron restorasyonu üreterek uygulamıştır.(Priest, 2005) CEREC sistemi ile ilk ticari CAD/CAM sisteminin geliştiricisi ise Dr. Moermann'dır, kaviteleri ağız içi kamera yardımıyla tarayıp elde edilen veriler ile seramik bloklardan inley yapıların tasarımı ve kazı işlemleri sonucu restorasyonu üretmeyi başaran Cerec sistemi, hekimler arasında bu şekilde yaygınlaşmaya başlamıştır.(Miyazaki, Hotta, Kunii, Kuriyama, & Tamaki, 2009) Yüksek hassasiyet ile diş kuronlarının üretiminde kullanılan Procera yönteminin geliştiricisi ise Dr. Anderson'dır. Dr. Anderson ayrıca kompozit veneer restorasyonların üretiminde CAD/CAM cihazını kullanan ilk kişi olmuştur. Bu yöntem yüksek hassasiyetli diş kuronlarının üretiminde kullanılmaktadır.(Andersson, Carlsson, Persson, & Bergman, 1996)

1984'ten günümüze Duret, Cerec, Procera, Celay, Cercon, Cicero ve Lava sistemler gibi CAD/CAM sistemleri geliştirilmiş ve diş hekimliğinde CAD/CAM sistemlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. CAD/CAM sistemlerinin inley, onley, laminate veneer, kuron-köprü protezleri, hareketli bölümlü protez ve hibrit protez alt yapı tasarımı, stent tasarımı ve üretilmesi, maksillofasiyal protezlerin hazırlanması, implant destekli protezlerde abutmentların tasarımı gibi çok geniş kullanım alanları bulunmaktadır.(Marchack, 2007; Sjögren, Molin, & Van Dijken, 2004; Williams, Bibb, Eggbeer, & Collis, 2006)

CAD/CAM Sistemlerinin Avantajları

CAD/CAM sistemleri restorasyonlar için gereken geleneksel ölçü alma yöntemlerini ve geçici restorasyon ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Bu şekilde, klinikte harcanan sürenin kısaltılmasını ve işlemlerin tek seansta tamamlanabilmesine olanak sağlamıştır. (Duret & Preston, 1991; Mormann, 1989) Ayrıca indirekt restorasyonlarda ortaya çıkabilecek çapraz enfeksiyon riskini de elimine etmiştir. (Liu, 2005)

Alt yapılar ve restorasyonlar CAD yazılımları ile dizayn edildiklerinden teknisyenlerin işini kolaylaştırmış, böylece tasarımın daha hızlı yapılabilmesine klinik iş akışının hızlanmasına olanak sağlamıştır. Tüm taramalar bilgisayar ortamında saklanabildiği için arşivleme işlemini kolaylaştırmıştır. (Birnbaum & Aaronson, 2008; Feuerstein, 2004)

CAD/CAM Sistemlerinin Dezavantajları

CAD/CAM ile üretilen restorasyonların kullanımını sınırlandıran faktörlerin başında üretim maliyeti gelmektedir. Geliştirilen birçok yeni sisteme rağmen maliyet sorunu henüz çözülememiştir. Monokromatik blokların kullanılması doğal dişle renk uyumunun ayarlanmasını zorlaştırarak estetik beklentilerin istenilen düzeyde karşılanamamasına neden olmaktadır. Ancak zamanla geliştirilen farklı renklerde bloklar ile bu sorun aşılmaya başlanmıştır. CAD/CAM sistemlerinin diğer bir dezavantajı, derin subgingival marjinlere sahip dişlerin kaydı yapılırken ağız sıvılarının ve yumuşak dokunun kaydı olumsuz etkilemesidir. Bu sorun bilgisayara aktarılma sırasında dişeti retraksiyonunu zorunlu kılmaktadır.(CHRISTENSEN, 2001)

CAD/CAM sistemlerinin bileşenleri

CAD/CAM sistemlerinin temelini 3 yapı oluşturmaktadır:

Birincisi diş preparasyonu verilerini intraoral veya ekstraoral olarak kaydeden ve bilgisayar tarafından işlenebilen dijital verilere dönüştüren bir tarayıcıdır. İkinci yapı ise bilgisayar ortamında restorasyonun 3 boyutlu olarak planlanması ve tasarımını sağlayan bir veri seti CAD bileşenedir. Üçüncü yapı olan CAM ise bilgisayar ortamında tasarlanmış veriyi istenen ürüne dönüştüren bir üretim teknolojisidir.(KARAALİOĞLU & DUYMUŞ, 2008)

Tarayıcı

Tarayıcı üç boyutlu çene ve diş yapılarını, prepare edilmiş dişi, restorasyona komşu restorasyonla okluzyon ilişkisinde olan dişleri ve çevre dokunun intra ve ekstraoral olarak taranmasını sağlar. Optik ve mekanik olmak üzere temelde iki farklı tarama tipi vardır. Optik tarayıcı ile, alçı model üzerinden beyaz ışık, renkli ışık ve lazer kullanılarak prepare edilen dişlerin üç boyutlu görüntüsünün elde edilmesini sağlanır. Mekanik tarayıcı ile alçı model üzerinde iğne ucu, küre ya da pin kullanarak 3 boyutlu ölçümler yapılır, ana modelin mekanik olarak taranmasıyla oluşur.(KALAYCI & BAYINDIR)

Yazılım

Firmalar tarafından kendi tasarımlarına sanal ortamda planlama ve tasarım oluşturulmasını sağlayan yazılımlar üretilmiştir. Bu yazılımlar sayesinde sabit protezlerin alt yapılarının üretimi, anatomik ve bölümlü kuronlar, inleyler, adeziv sabit bölümlü protezler ve teleskop primer kuronların

tasarımı yapılabilmektedir. Bu yazılımlar sürekli iyileştirilmekte ve geliştirilmektedir.(Beuer, Schweiger, & Edelhoff, 2008)

Donanım

Tasarımı yapılan parçaların bilgisayar kontrolünde frezeleme kısmını oluşturur ve bu sayede de restorasyon ortaya çıkartılır. Sonrasında yapılması gereken renklendirme, cila ve final düzeltme, veneerleme işlemi teknisyen tarafından gerçekleştirilir.(Strub, Rekow, & Witkowski, 2006; Tinschert et al., 2004)

Üretimde kullanılan blok materyalleri restorasyonun tipine, ağızdaki konumuna, hastaların sosyoekonomik durumuna ve beklentilerine, hekimin tercihine göre çeşitlilik göstermektedir.

Bu materyaller şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Metaller
2. Cam seramikler
   - ✓ Feldspatik seramikler
   - ✓ Lösit ile güçlendirilmiş cam seramikler
   - ✓ Lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramikler
3. Cam infiltre seramikler
4. Sinterlenen Oksit seramikler
   - ✓ Alüminyum Oksit
   - ✓ Zirkonyum Oksit
5. Nanoseramikler
6. Hibrit seramikler
7. Kompozitler

1.Metaller

Saf titanyum, titanyum alaşımları ve krom-kobalt diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan materyallerdir. Titanyum; yoğunluğu düşük aynı zamanda yüksek dirençli ve biyouyumluluğu kusursuz olan bir metaldir. Sabit ya da hareketli protezlerin yapımında, sabit protezlerin altyapıları ile hareketli protezlerin iskelet yapım aşamalarında dökümle ve CAD/CAM yöntemiyle kullanılmaktadır. Titanyumun diş hekimliğinde yaygın kullanımının sebebi diğer metallerin oluşturduğu alerjik reaksiyon ve galvanik akıma sebep olmamasıdır. (UZUN & BAYINDIR, 2010) Bu materyallerden üretilmiş bloklar döküm işleminde görülebilen büzülmeler ve marjinal uyumsuzlukları elimine etmek ve restorasyonlarda pasif uyumunu sağlayabilmek amacıyla tercih edilmektedir. Malzeme maliyetlerinin fazla ve

yüksek metal yıpranmasına neden olması sebebiyle değerli metal alaşımlarının frezelenmesi çok ilgi görmemektedir.(Beuer et al., 2008)

Procera AllTitan (Nobel. Biocare, Göteborg, İsveç) bu gruba örnek gösterilebilir. (Tablo 1)

2.Cam Seramikler

Cam seramikler; feldspatik cam seramikler, lösit ile güçlendirilen cam seramikler ve lityum disilikat ile güçlendirilen cam seramikler olmak üzere üç gruptan oluşmaktadır. Bu materyaller okluzal kuvvetlerin çok yoğun olmadığı ve estetik beklentinin yüksek olduğu bölgelerde tercih edilirler. Genellikle tek restorasyonlarda tercih edilmekle birlikte kullanım alanları arasında inley, onley, veneer kuron, parsiyel kuron ve tam kuron restorasyonlar bulunmaktadır.(J. Sorensen et al., 1999) **C**am seramiklerin ışık geçirgenliklerinin doğal dişle uyumlu olması sebebiyle estetik sonuçları tatmin edicidir. Tek renkten oluşan monokromatik cam seramik CAD/CAM blokların dezavantajını ortadan kaldırmak için son yıllarda polikromatik bloklar da piyasaya sunulmuştur. (J. Sorensen, Choi, Fanuscu, & Mito, 1998)

2.1 Feldspatik Seramikler

Diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmış ilk bloklar feldspatik bloklardır. Kırılma dirençleri 150 Mpa olan felspatik seramikler cam martisleri içerinde 3-4 nm boyutlarında feldspatik partiküller barındırır, bu partiküller homojen dağılım göstermektedir.(Fasbinder, 2012) Monokromatik, dikromatik ve polikromatik olamak üzere 3 farklı gruba ayrılırlar.

Dikromatik bloklarda 3 boyutlu olarak bir yay şeklinde hazırlanan renk geçişi bu şekilde dentin ve mineyi taklit etmektedir. Polikromatik bloklar ise farklı renk doygunluğu ve ışık geçirgenliklerine sahip olduğundan dolayı doğal dişi taklit etme yetenekleri daha iyi gelişmiştir. Bu durum doğal dişler ile restorasyonun bir bütün oluşturmasını sağlamaktadır.(Reich & Hornberger, 2002) Kullanım alanları inley, onley, laminate veneer, parsiyel kuron ve full kuron bulunmaktadır. Yüksek estetik özelliklere rağmen düşük mekanik özelliklere sahiptirler.(Conrad, Seong, & Pesun, 2007) Yetersiz kırılma direncine sahip olmaları nedeniyle tek üyeli restorasyonlarda tercih ediliyor olup çok üyeli ve endokuron restorasyonlarında kullanılması tavsiye edilmemektedir.

CerecBlocs C In (Sirona, NY, ABD), Vitablocks Mark II (VITA, Bad-Sackingen, Almanya) bu gruba örnek gösterilebilir. (Tablo 1)

2.2 Lösit ile Güçlendirilmiş Cam Seramikler

Günümüzde kullanılan lösit ile güçlendirilmiş cam seramikler cam matriks üzerinde kontrollü kristalizasyon yöntemiyle çok aşamalı fabrikasyon yöntemleriyle elde edilmiştir. Lösit içerikli cam seramik materyalin

içeriğinde silisyum oksit (SiO2), alüminyum oksit (Al2O3) ve potasyum oksit (K2O) bulunmaktadır.(Pröbster, Geis-Gerstorfer, Kirchner, & Kanjantra, 1997) Bükülme dayanımı 160Mpa olan bu materyalin hacminin %30-40 kadarını 1-5 µm büyüklükte lösit kristal fazı meydana getirmektedir.(RA Giordano, 1996; Kelly, Nishimura, & Campbell, 1996) Lösit kristalleri, ısı ve basınç sonrası şekillenmesi nedeniyle çatlak oluşumunu engelleyerek, seramiğin büzülmesini de kontrol altına almaktadır.(Wildgoose, Johnson, & Winstanley, 2004) Mineye benzer nitelikte aşınma katsayısı ile ışık geçirgenliği gösteren bu materyalin, gösterdiği yarı şeffaf özellik ile estetik olarak dişe benzer özelliğe sahip restorasyonlar üretilebilmektedir.(Cattell, Chadwick, Knowles, Clarke, & Lynch, 2001) Fakat ışık geçirgenliğinin fazla olması temasta olduğu dişte renklenme veya kor varlığında estetik sorunlara sebep olabilmektedir.(Heffernan et al., 2002a, 2002b)

IPS Empress CAD (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Lihtenştayn) bu gruba örnek olarak gösterilebilir.

2.3 Lityum Disilikat ile Güçlendirilmiş Cam Seramikler

Lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramikler içerisinde %70 oranında lityum disilikat kristalleri bulunmaktadır. Bu oran lösit ile güçlendirilmiş cam seramiklere kıyasla daha yüksek olup feldspatik seramiklere göre kırılma direncini arttıran ve birbirine daha sıkı kenetli bir yapı oluşturmaktadır.(Pagniano Jr, Seghi, Rosenstiel, Wang, & Katsube, 2005) Lityum disilikat materyalinin freze edilmesi çok zordur. Materyal kırılgan yapıda olup üretimi sırasında seramik, parsiyel olarak kristalize edilmektedir. Bu şekilde <600 °C sıcaklıklarda kimyasal ve mekanik dayanıklılığı düşük olan lityum metasilikat ile başlangıç kristalizasyonu meydana gelir ve bloklar daha rahat freze edilme özelliği kazanmış olur. Daha sonra 800 ºC'de meydana gelen kristalizasyon işlemi ile lityum metasilikat lityum disilikata dönüşür ve daha dirençli ve daha estetik bir yapı oluşur.(Rampf, Dittmer, Ritzberger, Schweiger, & Höland, 2015) Lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramik CAD/CAM bloklar ışık geçirgenliği bakımından 3 farklı çeşide ayrılırlar. Yüksek translusent bloklar, bukalemun etkisi olarak adlandırılan çevre dokuların rengini absorbe etme özelliğine sahiptir. Bu sebeple estetik özellikleriyle inley, onley restorasyonlarda sıklıkla tercih edilirler. Çeşitli renk seçeneklerine sahip düşük translusent bloklar ise full anatomik restorasyonlarda kullanılırlar. Renklenmiş dişlerde tabakalama tekniği ile multi bloklar kullanılırken daha estetik bölgelerde üst yapı porseleni kullanılarak cut-back tekniği uygulanabilir.(Guess et al., 2010)

Lityum disilikat bazlı materyallerin felspatik ve lösit yapıda olanlara göre mekanik özellikleri daha gelişmiştir ve dayanıklılıkları daha yüksektir bu yüzden hem anterior hem posterior bölgedeki restorasyonlarda kullanılabilirler ancak üç üyeden uzun köprü ve özelikle bruksist hastalarda kullanımları kontrendikedir. 360 MPa gibi yüksek dayanıklılık değerlerine

sahip olmaları nedeniyle, lityum disilikat bazlı seramik bloklar cam seramikler içinde özellikle önemli bir yere sahiptir.(J. Sorensen et al., 1998; J. Sorensen et al., 1999)

IPS e.max CAD (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Lihtenştayn) bu gruba örnek gösterilebilir. (Tablo 1)

3. Cam İnfiltre Seramikler

InCeram porselen grubundan (InCeram Alumina, Spinell and Zirconia; Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) oluşan bu sistemler kuru presleme ve cam infiltrasyonu yöntemi ile üretilirler.(Apholt, Bindl, Lüthy, & Mörmann, 2001) In-Ceram Spinell, In-Ceram Alumina ve In-Ceram Zirconia olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.(Magne & Belser, 1997) (Tablo 1)

In-Ceram Alumina anterior ve posterior bölge kuronlarında ve üç üyeli anterior bölge restorasyonlarında altyapı malzemesi olarak kullanılıyor olup; düşük viskoziteli sodyum lanthan oksitin yüksek oranda sinterlenmiş pöröz alumina altyapı materyaline oksit cam infiltrasyonu ile elde edilmiştir.(J. A. Sorensen, Kang, Torres, & Knode, 1998)

In-Ceram Spinell materyali In-Ceram Alumina'ya alternatif olarak piyasaya çıkmış, %25 daha az bükülme direnci ve 2 kat fazla translusensliği ile estetik açıdan daha başarılı sonuçlar ortaya koymuştur. Bu sebeple, estetik beklentinin yüksek olduğu anterior bölge restorasyonlarında kullanılabilirler.(Fradeani & Redemagni, 2002; Magne & Belser, 1997)

InCeram Zirconia, alüminyum oksite ek olarak cam infiltre edilmiş zirkonya ile güçlendirilmiş ve bu sayede grubun en dayanıklı materyaldir. (Chong, Chai, Takahashi, & Wozniak, 2002) Ancak opak yapıya sahip zirkonya sebebiyle estetik beklentinin fazla olduğu ön bölgelerde tercih edilmeyip sadece kuron alt yapısı ve posterior bölgedeki köprülerde kullanım alanı bulmaktadır.(Heffernan et al., 2002b)

4. Sinterlenen Oksit Seramikler

4.1 Alüminyum Oksit Seramikler

Alüminyum oksit esaslı bloklar 500 MPa'dan fazla dayanıma sahiptir ve alüminyum oksit kristalleri içerirler. Presinterize fazdayken freze işlemi yapılır, sonrasında 1520 C' de fırınlanırlar ve frezeleme işlemi sonrasında cam infiltrasyonu gerektirmezler. Monokromatik şekilde bulunmalarına rağmen, sonrasında üzerlerine yığılacak porselen rengine göre renklendirici solüsyonla renklendirilebilirler. Estetik özellikleri cam seramiklerle kıyasla yeterli değildir. Tek kuron ve 3 üyeli sabit protez restorasyonlarında alt yapı malzemesi olarak kullanılırlar.

Procera AllCeram (Nobel Biocare, İsveç), Vita InCeram AL bloklar (Vita, Zahnfabrik, Almanya) bu gruba örnek olarak gösterilebilir.(Della

Bona, Donassollo, Demarco, Barrett, & Mecholsky Jr, 2007; Guazzato, Albakry, Ringer, & Swain, 2004)

4.2 Zirkonyum oksit seramikler

Zirkonyum oksit günümüzde tam porselen restorasyonların alt yapılarında en çok kullanılan materyal olup, mekanik direncinin yüksek olması, kimyasal ve boyutsal stabilitesi ile öne çıkmaktadır.(Conrad et al., 2007) Üretim şekillerine göre sinterlenmemiş, yarı sinterlenmiş ve tam sinterlenmiş olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Sinterlenmemiş zirkonyum dioksit bloklar üretimi sırasında zirkonyum oksit tozu sinterlenmeden basınçsız bir şekilde preslenir ve bu şekilde bloklar elde edilir.(Beuer et al., 2008) Yarı sinterlenmiş zirkonyum dioksit blokların üretimi sırasında ısı uygulamadan basınçla sıkıştırılan ve 1350-1550˚C'de ön sinterleme işlemi uygulanan zirkonyum dioksit tozu yapı içerisine bağlayıcı madde olarak eklenir ve preslenip blok haline getirilir.(Denry & Kelly, 2008) Tam sinterlenmiş zirkonyum dioksit blokların üretimi 1300˚C'de sinterlenip %95 yoğunluğa ulaşmasıyla yapılır. Ancak oluşan yapı çok sert olduğundan aşındırma işlemi zaman alıcıdır.(Beuer et al., 2008)

Standart zirkonyum blokların içerisinde dayanıklılığını arttırmasına rağmen optik özelliklerini olumsuz etkileyen organik bağlayıcılar bulunması doğrultusunda alümina içeriği %0,01'e kadar indirilerek monolitik zirkonyum bloklar geliştirilmesine sebep olmuştur. Monolitik zirkonyum blokların içinde organik bağlayıcı olmaması atomların birbiri içine geçip yüksek dayanıklılık ve translusentlik özelliği göstermesine sebep olmaktadır. Yapısında bulunan nanopartiküller sayesinde pörözite içermemesi ve alümina içeriğinin %0,01'e kadar indirilmesi ışık geçirgenliğinin artmasını sağlamaktadır.(Von Steyern, Carlson, & Nilner, 2005; Zimmermanna, Mehlb, & Reichc, 2013) Monolitik zirkonyum blokların endikasyonları arasında anterior ve posterior köprüler, tek kuronlar, implant üstü kuronlar, post-core, abutment yapımı inley ve onleyler yer almaktadır.

InCoris TZI (Sirona, Bensheim, Almanya), Bruxzir Solid Zirconia (Glidewell, ABD), Lava Plus High Translucency Zirconia (3M Espe, Almanya) ve Ceramill Zolid (Girbach, Almanya) gibi çeşitli markalar bu gruba örnek olarak gösterilebilir.(Denry & Kelly, 2008; Sorrentino et al., 2016)

5. Nanoseramikler

Nanoseramikleri UDMA içeren reçine matriks ve nano boyuttaki seramik partikülleri oluşturmaktadır. Yapı içerisinde bulunan 20 nm boyutunda silika nanomerler ve 4-11 nm boyutunda zirkonya nanomerler bulunmaktadır. Blokların üretim aşamasında içerisine katılan silan, recine matriks ve nanomer arası kimyasal bağlantı oluşumu sağlamaktadır.(Fradeani, D'Amelio, Redemagni, & Corrado, 2005) Materyalin %80"i polimerik bir

matriks içine gömülü birbirine bağlı 20 nm çapında silika, 4-11 nm çapında zirkonyum dioksit nano partikülleri barındırır. Nanoseramik materyal dentine yakın 10-20 Mpa elastisite modülü gösterdiği için cam seramiklere göre stresi daha fazla absorbe ettiği belirtilmiştir. Kırılma direnci 204 MPa'dır; feldspatik, lösit ve kompozit bloklardan yüksek, lityum disilikatla güçlendirilmiş bloklara yakındır.(Zhang, Lee, Srikanth, & Lawn, 2013) Nanoseramikler şok absorbe edebilme özelliği gösteriyor olup implant üstü restorasyonlarda seramiklere oranla daha başarılı sonuçlar vermektedirler. Bununla birlikte cam seramiklere oranla karşı dişte çok daha az aşınma meydana getirmektedirler.(Raigrodski, 2004a)

Cerasmart blokları (GC Corp., Tokyo, Japonya) ve Lava Ultimate (3M ESPE, Almanya) bu gruba örnek olarak gösterilebilir. (Tablo 1)

6.Hibrit Seramikler

Hibrit seramikler kompozite ve seramiğe ait birtakım dezavantajları ortadan kaldırmak için kompozit ve seramik materyallerinin üstün fiziksel özelliklerinin birleştirilmesi ile elde edilen yeni malzemelerdir. Genellikle, hacimce %75'i, ağırlıkça %86'sı seramik yapıdan oluşmaktadır. Hibrit seramiklerin içeriğinde baskın olan seramik materyali, birbiri içerisinde homojen bir dağılım gösteren polimer ağ (yüzeyi modifiye edilmiş polimetilmetakrilattan (PMMA) ile güçlendirilmiştir. Bu polimer ağ sayesinde seramik materyalinde yüksek oranda karşılaşılan çatlak yapının ilerlemesi azaltılmıştır.(Raigrodski, 2004a)

Yeni nesil hibrit seramikler, cam seramiklerden daha az kırılgan ve çiğneme sırasında kırılma, atma veya çatlama gibi yapısal bozulmalara karşı daha dirençlidir. Ayrıca hibrit seramikler; fırınlamaya ihtiyaç duymamaları, kolayca parlatılmaları ve restorasyonların daha kolay tamamlanmasını sağlamaları gibi önemli avantajlara sahiptir.(Fasbinder & Neiva, 2016) Laboratuvarda ışık, ışık-vakum veya ışık-ısı, basınç-ısı ile polimerizasyonu tamamlanan hibrit restorasyonlar, konvansiyonel kompozit rezin ile hazırlanan restorasyonlara göre daha düzenli bir yapıya sahiptirler. Ağız dışında uygulanan post-curing ve ek ısı işlemleri materyalin dayanıklılığını ve mekanik özelliklerini arttırır. Aşınma dirençleri mineye benzer nitelikte olup karşıt dişte sebep oldukları aşınma miktarı fazla değildir. Seramik restorasyonlarla karşılaştırıldıklarında ise okluzal yükleri daha iyi absorbe edebilirler.(Dietschi, Magne, & Holz, 1994) Yükleme kapasiteleri yüksek olması nedeniyle özellikle posterior bölgede yapılacak kuron restorasyonlarında kullanılırlar.(Raigrodski, 2004a)

Gözenekleri bir polimer malzeme ile doldurulmuş olan sinterlenmiş seramik matrisinden oluşan bu materyallere örnek olarak Vita Enamic (Vita, Almanya) ve Cerasmart (GC, Belçika) gösterilebilir.(Sorrentino et al., 2016) (Tablo 1)

7.Kompozitler

Porselen bloklara alternatif olarak kolay aşındırılabilen kompozit içerikli malzemeden üretilen bloklar 2000 yılında piyasaya sürülmüştür. (Russell Giordano, 2006) Rezin içerikli CAD/CAM bloklar nanoseramikler ve kompozit infiltre edilen cam seramikler olarak iki gruba ayrılırlar. (Fradeani et al., 2005; He & Swain, 2011) Bu sınıflamaya ek olarak son zamanlarda rezin içerikli CAD/CAM malzeme sınıflamasına rezin matriks içerisine gömülen zirkonya-silika seramiklerde eklenmiştir. Nanoseramik materyallere LAVA Ultimate; kompozit infiltre edilen cam seramiklere ise VITA Enamic, Cerasmart örnek olarak verilebilir. Nano-seramik materyaller kompozit yapıya; kompozit infiltre edilen cam seramikler ise seramik yapıya daha yakındır. Bu nedenle, kompozit infiltre edilen cam seramikler nano-seramiklere göre daha kırılgan bir yapı göstermektedir. Nanoseramik bloklarda rezin matriks ve nanoseramik parçacıkları kuvvetli çapraz bağlanma ile birbirine bağlanır ve seramik matriks içinde nanopartiküller ile doldurulmuş homojen bir yapı oluşturur, farklı olarak kompozit infiltre edilen cam seramiklerde ise alümina ve feldspar yapıdan oluşan, gözenekli bir yapı oluşturan seramik bir ağ vardır. Polimer rezin bu ağ içine intfiltre edilir. Nano seramikler nano parçacıklardan, kompozit infiltre edilen cam seramikler ise makro parçacıklardan oluşmaktadır. Kompozit infiltre edilen cam seramiklerin içerisinde %20-23 alüminyum bulunur. Ayrıca feldspar yapı da içerir. Nanoseramiklerde ise alüminyumdan oluşan bir ağ bulunmaz.(Acar, Yilmaz, Altintas, Chandrasekaran, & Johnston, 2016) Nano-seramik bloklarda translüsensi seçeneği HT (high translucence) ve LT (light translucence) olmak üzere ikiye ayrılır, farklı renk seçenekleri de mevcuttur. Farklı renk tonlarında farklı kalınlıklarda üretilen rezin içerikli CAD/CAM malzemeleride renk farklılıkları oluşmaktadır.(Egilmez, Ergun, Cekic-Nagas, Vallittu, & Lassila, 2018)

Kompozit CAD/CAM blokları frezeleme sonrası kabul edilebilir bir dayanıklılık elde etmek için lityum disilikat bazlı materyalde olduğu gibi ısıl bir işlem gerektirmez. Bu durum klinisyene zaman tasarrufu sağlar. (Lawson, Bansal, & Burgess, 2016) Rezin içerikli CAD/CAM blokların sertlik ve elastik modülü seramiklere göre daha düşük olduğundan kırılma dayanıklılıkları daha gelişmiştir. Bu sayede, frezelemeye bağlı hasar ve materyal içerisinde çatlak oluşumuna karşı daha fazla direnç gösterir. Rezin içerikli CAD/CAM bloklarda frezeleme işlemi sırasında daha az talaş ve frezeleme sonrası daha düzgün kenar bitimi oluşur.(Kassem, Atta, & El-Mowafy, 2012; Ruse & Sadoun, 2014) Kompozit rezin bloklar sinterleme veya kristalizasyon işlemi gerektirmediğinden bitim, cila ve üretim işlemleri tam seramik olanlara göre daha kolaydır ve ilave bir teknisyen aşaması gerektirmez.(Kamonkhantikul, Arksornnukit, Lauvahutanon, & Takahashi, 2016) Rezin içerikli CAD/CAM bloklarla üretilen restorasyonların onarımı kompozit direkt dolgu materyalleriyle ağız içinde yapılabilir.

Bu yüzden seramiklere göre daha kolay tamir edilebilme avantajına sahiptir.(LAUVAHUTANON et al., 2014; Nguyen, Migonney, Ruse, & Sadoun, 2012; Rocca, Bonnafous, Rizcalla, & Krejci, 2010) Rezin içerikli CAD/CAM malzemeleri, dentine yakın sertlik ve elastik modül değerlerine sahiptir. 200 MPa gibi yüksek bir esneme dayanımı gösterirler ve reziliens özellikleriyle şok absorbe etme yeteneğine sahiptirler.(Chen, Trindade, de Jager, Kleverlaan, & Feilzer, 2014) Kompozit bloklar feldspatik ve lösit içerikli bloklara göre karşıt dişte daha az abrazyona sebep olup çiğneme kuvvetlerini absorbe etmeleri nedeniyle bruksizmli hastalarda tercih edilebilmektedirler.(LAUVAHUTANON et al., 2014) Kompozit CAD/CAM bloklarla üretilen restorasyonlar direkt kompozit restorasyonlarla karşılaştırıldığında, proksimal temas noktalarının ve konturların, okluzal morfolojinin, marjinal bitimin ve anatomik formun daha başarılı olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca uygun bir rezin siman sistemiyle kullanıldıklarında uzun dönem klinik başarı sergilemektedirler.(Hwang & Jang, 2012; Wang, Charbeneau, Gregory, & Dennison, 1989)

Paradigm MZ100 (3M ESPE, Almanya) CAD/CAM sistemleri için ilk üretilen kompozit bloktur. Organik matriks içerisinde %85 zirkon-silika doldurucuları içermektedir.(Lucsanszky, 2019) Bu kompozit bloklar inley, onley, laminate veneer ve tam kuron restorasyonlarında ve çiğneme kuvvetlerini absorbe etme özelliğinden dolayı bruksizm hastalarında kullanılabilmektedir. (Höland, Schweiger, Frank, & Rheinberger, 2000) (Tablo 1)

Paradigm MZ100 (3M ESPE, Almanya)'den sonra, Lava Ultimate (3M ESPE, Almanya) tanıtılmıştır. %79 oranında seramik partiküller ve matriks içerisinde farklı boyutlarda dağılmış silika ve zirkon partikülleri içeren Lava Ultimate; içeriğindeki polimer ağ yapısı sayesinde seramik restorasyonlarda görülen çatlak oluşumunun ilerlemesi problemi azaltmıştır.(Raigrodski, 2004b) İnley, onley, veneerlerde kullanılabilen Lava Ultimate yüksek translüsensi (LT), düşük translüsensi (HT) ve 8 farklı renk seçeneği bulundurmakta ancak desimantasyon sorunundan dolayı tek kuron endikasyonunu kaldırmıştır.(3M.ESPE, 2020)

KAYNAKÇA

3M.ESPE. (2020, 2020). *Lava Ultimate CAD/CAM restorativetechnical product profile.* .

Acar, O., Yilmaz, B., Altintas, S. H., Chandrasekaran, I., & Johnston, W. M. (2016). Color stainability of CAD/CAM and nanocomposite resin materials. *The Journal of prosthetic dentistry, 115*(1), 71-75.

Andersson, M., Carlsson, L., Persson, M., & Bergman, B. (1996). Accuracy of machine milling and spark erosion with a CAD/CAM system. *The Journal of prosthetic dentistry, 76*(2), 187-193.

Apholt, W., Bindl, A., Lüthy, H., & Mörmann, W. (2001). Flexural strength of Cerec 2 machined and jointed InCeram-Alumina and InCeram-Zirconia bars. *Dental Materials, 17*(3), 260-267.

Beuer, F., Schweiger, J., & Edelhoff, D. (2008). Digital dentistry: an overview of recent developments for CAD/CAM generated restorations. *British dental journal, 204*(9), 505-511.

Birnbaum, N. S., & Aaronson, H. B. (2008). Dental impressions using 3D digital scanners: virtual becomes reality. *Compend contin educ dent, 29*(8), 494-496.

Cattell, M., Chadwick, T., Knowles, J., Clarke, R., & Lynch, E. (2001). Flexural strength optimisation of a leucite reinforced glass ceramic. *Dental Materials, 17*(1), 21-33.

Chen, C., Trindade, F. Z., de Jager, N., Kleverlaan, C. J., & Feilzer, A. J. (2014). The fracture resistance of a CAD/CAM Resin Nano Ceramic (RNC) and a CAD ceramic at different thicknesses. *Dental Materials, 30*(9), 954-962.

Chong, K.-H., Chai, J., Takahashi, Y., & Wozniak, W. (2002). Flexural strength of In-Ceram alumina and In-Ceram zirconia core materials. *International Journal of Prosthodontics, 15*(2).

CHRISTENSEN, G. J. (2001). Computerized restorative dentistry: state of the art. *The Journal of the American Dental Association, 132*(9), 1301-1303.

Conrad, H. J., Seong, W.-J., & Pesun, I. J. (2007). Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry, 98*(5), 389-404.

Della Bona, A., Donassollo, T. A., Demarco, F. F., Barrett, A. A., & Mecholsky Jr, J. J. (2007). Characterization and surface treatment effects on topography of a glass-infiltrated alumina/zirconia-reinforced ceramic. *Dental Materials, 23*(6), 769-775.

Denry, I., & Kelly, J. R. (2008). State of the art of zirconia for dental applications. *Dental Materials, 24*(3), 299-307.

Dietschi, D., Magne, P., & Holz, J. (1994). Recent trends in esthetic restorations for posterior teeth. *Quintessence international, 25*(10).

Duret, F., & Preston, J. (1991). CAD/CAM imaging in dentistry. *Current opinion in dentistry, 1*(2), 150-154.

Egilmez, F., Ergun, G., Cekic-Nagas, I., Vallittu, P. K., & Lassila, L. V. J. (2018). Comparative color and surface parameters of current esthetic restorative CAD/CAM materials. *The journal of advanced prosthodontics, 10*(1), 32-42.

Fasbinder, D. J. (2012). Chairside CAD/CAM: an overview of restorative material options. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995), 33*(1), 50, 52-58.

Fasbinder, D. J., & Neiva, G. F. (2016). Surface evaluation of polishing techniques for new resilient CAD/CAM restorative materials. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 28*(1), 56-66.

Feuerstein, P. (2004). Can technology help dentists deliver better patient care? *The Journal of the American Dental Association, 135*, 11S-16S.

Fradeani, M., D'Amelio, M., Redemagni, M., & Corrado, M. (2005). Five-year follow-up with Procera all-ceramic crowns. *Quintessence international, 36*(2).

Fradeani, M., & Redemagni, M. (2002). An 11-year clinical evaluation of leucite-reinforced glass-ceramic crowns: A retrospective study. *Quintessence international, 33*(7).

Giordano, R. (1996). Dental ceramic restorative systems. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995), 17*(8), 779-782, 784-776 passim; quiz 794.

Giordano, R. (2006). Materials for chairside CAD/CAM–produced restorations. *The Journal of the American Dental Association, 137*, 14S-21S.

Guazzato, M., Albakry, M., Ringer, S. P., & Swain, M. V. (2004). Strength, fracture toughness and microstructure of a selection of all-ceramic materials. Part II. Zirconia-based dental ceramics. *Dental Materials, 20*(5), 449-456.

Guess, P. C., Zavanelli, R. A., Silva, N. R., Bonfante, E. A., Coelho, P. G., & Thompson, V. P. (2010). Monolithic CAD/CAM lithium disilicate versus veneered Y-TZP crowns: comparison of failure modes and reliability after fatigue. *International Journal of Prosthodontics, 23*(5).

He, L.-H., & Swain, M. (2011). A novel polymer infiltrated ceramic dental material. *Dental Materials, 27*(6), 527-534.

Heffernan, M. J., Aquilino, S. A., Diaz-Arnold, A. M., Haselton, D. R., Stanford, C. M., & Vargas, M. A. (2002a). Relative translucency of six all-ceramic systems. Part I: core materials. *The Journal of prosthetic dentistry, 88*(1), 4-9.

Heffernan, M. J., Aquilino, S. A., Diaz-Arnold, A. M., Haselton, D. R., Stanford, C. M., & Vargas, M. A. (2002b). Relative translucency of six all-ceramic systems. Part II: core and veneer materials. *The Journal of prosthetic dentistry, 88*(1), 10-15.

Höland, W., Schweiger, M., Frank, M., & Rheinberger, V. (2000). A comparison of the microstructure and properties of the IPS Empress® 2 and the IPS Empress® glass-ceramics. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 53*(4), 297-303.

Hwang, I.-N., & Jang, J.-H. (2012). Indirect Composite Restoration. *The journal of the Korean dental association, 50*(7), 368-376.

KALAYCI, B. B., & BAYINDIR, F. GÜNCEL DENTAL BİLGİSAYAR DESTEKLİ TASARIM/BİLGİSAYAR DESTEKLİ ÜRETİM SİSTEMLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 25*, 129-136.

Kamonkhantikul, K., Arksornnukit, M., Lauvahutanon, S., & Takahashi, H. (2016). Toothbrushing alters the surface roughness and gloss of composite resin CAD/CAM blocks. *Dental materials journal, 35*(2), 225-232.

KARAALİOĞLU, A. G. D. O. F., & DUYMUŞ, Z. Y. (2008). Diş hekimliğinde uygulanan CAD/CAM sistemleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2008*(1), 25-32.

Kassem, A. S., Atta, O., & El-Mowafy, O. (2012). Fatigue resistance and microleakage of CAD/CAM ceramic and composite molar crowns. *Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry, 21*(1), 28-32.

Kelly, J. R., Nishimura, I., & Campbell, S. D. (1996). Ceramics in dentistry: historical roots and current perspectives. *The Journal of prosthetic dentistry, 75*(1), 18-32.

LAUVAHUTANON, S., Takahashi, H., Shiozawa, M., Iwasaki, N., ASAKAWA, Y., Oki, M., . . . Arksornnukit, M. (2014). Mechanical properties of composite resin blocks for CAD/CAM. *Dental materials journal, 33*(5), 705-710.

Lawson, N. C., Bansal, R., & Burgess, J. O. (2016). Wear, strength, modulus and hardness of CAD/CAM restorative materials. *Dental Materials, 32*(11), e275-e283.

Liu, P.-R. (2005). A panorama of dental CAD/CAM restorative systems. *Compendium, 26*(7), 507-513.

Lucsanszky, I. J. R. (2019). *Fracture toughness, flexural strength and flexural modulus of new resin-composite CAD/CAM blocks.* University of British Columbia.

Magne, P., & Belser, U. (1997). Esthetic improvements and in vitro testing of In-Ceram Alumina and Spinell ceramic. *International Journal of Prosthodontics, 10*(5).

Marchack, C. B. (2007). CAD/CAM-guided implant surgery and fabrication of an immediately loaded prosthesis for a partially edentulous patient. *The Journal of prosthetic dentistry, 97*(6), 389-394.

Miyazaki, T., Hotta, Y., Kunii, J., Kuriyama, S., & Tamaki, Y. (2009). A review of dental CAD/CAM: current status and future perspectives from 20 years of experience. *Dental materials journal, 28*(1), 44-56.

Mormann, W. (1989). Chairside computer-aided direct ceramic inlays. *Quintessence Int, 20*, 329-339.

Nguyen, J.-F., Migonney, V., Ruse, N. D., & Sadoun, M. (2012). Resin composite blocks via high-pressure high-temperature polymerization. *Dental Materials, 28*(5), 529-534.

Pagniano Jr, R. P., Seghi, R. R., Rosenstiel, S. F., Wang, R., & Katsube, N. (2005). The effect of a layer of resin luting agent on the biaxial flexure strength of two all-ceramic systems. *The Journal of prosthetic dentistry, 93*(5), 459-466.

Priest, G. (2005). Virtual-designed and computer-milled implant abutments. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 63*(9), 22-32.

Pröbster, L., Geis-Gerstorfer, J., Kirchner, E., & Kanjantra, P. (1997). In vitro evaluation of a glass–ceramic restorative material. *Journal of oral rehabilitation, 24*(9), 636-645.

Raigrodski, A. J. (2004a). Contemporary all-ceramic fixed partial dentures: a review. *Dental clinics of north america, 48*(2), viii, 531-544.

Raigrodski, A. J. (2004b). Contemporary materials and technologies for all-ceramic fixed partial dentures: a review of the literature. *The Journal of prosthetic dentistry, 92*(6), 557-562.

Rampf, M., Dittmer, M., Ritzberger, C., Schweiger, M., & Höland, W. (2015). Properties and crystallization phenomena in Li2Si2O5–Ca5 (PO4) 3F and Li2Si2O5–Sr5 (PO4) 3F glass–ceramics via twofold internal crystallization. *Frontiers in bioengineering and biotechnology, 3*, 122.

Reich, S., & Hornberger, H. (2002). The effect of multicolored machinable ceramics on the esthetics of all-ceramic crowns. *The Journal of prosthetic dentistry, 88*(1), 44-49.

Rocca, G. T., Bonnafous, F., Rizcalla, N., & Krejci, I. (2010). A technique to improve the esthetic aspects of CAD/CAM composite resin restorations. *The Journal of prosthetic dentistry, 104*(4), 273-275.

Rosenstiel, S. F., & Land, M. F. (2015). *Contemporary Fixed Prosthodontics-E-Book*: Elsevier Health Sciences.

Ruse, N., & Sadoun, M. (2014). Resin-composite blocks for dental CAD/CAM applications. *Journal of dental research, 93*(12), 1232-1234.

Sjögren, G., Molin, M., & Van Dijken, J. W. (2004). A 10-year prospective evaluation of CAD/CAM-manufactured (Cerec) ceramic inlays cemented with a chemically cured or dual-cured resin composite. *International Journal of Prosthodontics, 17*(2).

Sorensen, J., Choi, C., Fanuscu, M., & Mito, W. (1998). IPS Empress crown system: three-year clinical trial results. *Journal of the California Dental Association, 26*(2), 130-136.

Sorensen, J., Cruz, M., Mito, W., Raffeiner, O., Meredith, H., & Foser, H. (1999). A clinical investigation on three-unit fixed partial dentures fabricated with a lithium disilicate glass-ceramic. *Practical periodontics and aesthetic dentistry: PPAD, 11*(1), 95-106; quiz 108.

Sorensen, J. A., Kang, S.-K., Torres, T. J., & Knode, H. (1998). In-Ceram fixed partial dentures: three-year clinical trial results. *Journal of the California Dental Association, 26*(3), 207-214.

Sorrentino, R., Triulzio, C., Tricarico, M. G., Bonadeo, G., Gherlone, E. F., & Ferrari, M. (2016). In vitro analysis of the fracture resistance of CAD–CAM monolithic zirconia molar crowns with different occlusal thickness. *journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 61*, 328-333.

Strub, J. R., Rekow, E. D., & Witkowski, S. (2006). Computer-aided design and fabrication of dental restorations: current systems and future possibilities. *The Journal of the American Dental Association, 137*(9), 1289-1296.

Tinschert, J., Natt, G., Hassenpflug, S., & Spiekermann, H. (2004). Status of current CAD/CAM technology in dental medicine. *International journal of computerized dentistry, 7*(1), 25-45.

UZUN, İ. H., & BAYINDIR, F. (2010). Dental uygulamalarda titanyum ve özellikleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2010*(3), 213-220.

Von Steyern, P. V., Carlson, P., & Nilner, K. (2005). All-ceramic fixed partial dentures designed according to the DC-Zirkon® technique. A 2-year clinical study. *Journal of oral rehabilitation, 32*(3), 180-187.

Wang, J.-C., Charbeneau, G., Gregory, W., & Dennison, J. (1989). Quantitative evaluation of approximal contacts in Class 2 composite resin restorations: a clinical study. *Operative dentistry, 14*(4), 193-202.

Wildgoose, D. G., Johnson, A., & Winstanley, R. B. (2004). Glass/ceramic/refractory techniques, their development and introduction into dentistry: A historical literature review. *The Journal of prosthetic dentistry, 91*(2), 136-143.

Williams, R., Bibb, R., Eggbeer, D., & Collis, J. (2006). Use of CAD/CAM technology to fabricate a removable partial denture framework. *The Journal of prosthetic dentistry, 96*(2), 96-99.

Zhang, Y., Lee, J. J.-W., Srikanth, R., & Lawn, B. R. (2013). Edge chipping and flexural resistance of monolithic ceramics. *Dental Materials, 29*(12), 1201-1208.

Zimmermanna, M., Mehlb, A., & Reichc, S. (2013). New CAD/CAM Materials and Blocks for Chairside Procedures Neue CAD/CAM-Werkstoffe und-Blöcke für das Chairside-Verfahren. *International journal of computerized dentistry, 16*, 173-181.

TABLO 1

	Materyal	Üretici Firma	Kullanım Alanları
Metal	Procera AllTitan	Nobel Biocare	Sabit ya da hareketli protezler, sabit protezlerin altyapıları, hareketli protezlerin iskelet yapımı
Feldspatik Porselen	Vitablocs Mark II Sirona CEREC Blocs	VITA Dentsply, Sirona	Inley, onley, veneer, anterior, lateral parsiyel ve full kuronlar
Lösit ile Güçlendirilmiş Cam Seramik	IPS Empress CAD	Ivoclar Vivadent	Tek diş restorasyonlar
Lityum Disilikat ile Güçlendirilmiş Cam Seramik	IPS e.max CAD	Ivoclar Vivadent	Teleskop kuron, full kuron, inley, onley, ön ve arka bölge kuronlar, implant üstü kuronları
Cam infiltre Oksit Seramikler	In-Ceram Spinell In-Ceram Alumina In-Ceram Zirkonia	VITA VITA VITA	Ön bölge kuronlar Tek diş ön ve arka bölge kuronlar Kuron alt yapısı ve arka bölge köprüler
Alüminyum Oksit Seramikler	Procera AllCeram	Nobel Biocare	Laminate yapımı, ön ve arka bölge tek kuronlar
Zirkonyum Oksit Seramikler	In-Ceram YZ Cubes Z-Blanks InCoris TZI	Sirona Kavo Sirona	Ön ve arka bölge kuron köprüler, implant, implant abutmentı, endodontik post, ortodontik braket.
Nanoseramikler	Lava Ultimate Cerasmart	3M ESPE GC	inley, onley, laminate veneer, kuron ve implant üstü kuron
Hibrit Seramikler	Vita Enamic Cerasmart	VITA GC	İmplant üstü kuron, onley, inley, preparasyon işlemi yapılmadan hazırlanan veneerler ve kuron restorasyonlarında
Kompozit Rezin	Paradigm	3M ESPE	Uzun süreli geçici restorasyonlarda, inley, onley ve tek diş kuron

Bölüm 27

AMİLOİDOZ

Saime Gül BARUT[1]

1 Patoloji Uzmanı, SBÜ Haseki EAH Patoloji kliniği

Amiloidoz, doku hasarına neden olan ağır ve sinsi gidişli, ölümle sonuçlanabilen kalıtsal ve inflamatuar bir hastalıktır. Doku hasarına anormal yapıda fibriler protein birikimleri neden olmaktadır. Bu birikimler ekstrasellüler yapıda birikerek doku hasarına, organlarda beslenme bozukluğuna ve fonksiyon kaybına neden olurlar. Amiloid fibrilleri, insolubl, proteolize dirençli olup fizyolojik ortamlarda erimezler. Amiloid birikimlerinin lokalizasyonuna ve yoğunluğuna göre farklı semptomlar oluştururlar. Köken aldığı protein farklı da olsa tüm amiloid birikimlerinin karakteristik ortak özellikleri:

- Fiziksel olarak tümü karakteristik Beta tabakalanma yapısı gösterir,
- Kongo kırmızısı boyası ile polarize ışık mikroskopu altında yeşil çift kırma özelliği gösterir,
- Fibriller ultrastrüktürel olarak iğne yığını şeklinde dallanmayan yapıdadırlar.

Amiloid fibrillerin formasyonu, yıkıma direnci, birikimi konusundaki mekanizmalar günümüzde dahi tartışmalı olsa da bu hastalığın varlığı 150 yıldır bilinmektedir(1,2,3,4,5).

Tarihçe

1842 Rokitanski otopsi materyalinde “Balmumu dejenerasyonu” olarak tanımladı.

1854 Virchow otopsi materyalinden elde ettiği böbrekte dokularının iyot ve sülfürik asit ile boyanma özelliklerine dayanarak nişasta benzeri madde olabileceğini düşündü ve nişasta benzeri (Amiloz) anlamında “Amiloid” adını verdi.

1859 Friedreich ve Kekule amiloidin protein yapısı keşfettiler.

1920 Schmiederberg amiloid A.A yapısının serum immünglobulin yapısında olduğunu keşfetti.

1922 Bennhold kongo kırmızısı boyasını buldu.

1927 Divry polarize ışık mikroskopu altında çift kırma özelliğini saptadı.

1932 Magnus-Levy amiloid ile Bence-Jones proteinürisi arasındaki ilişkiyi keşfetti.

1959 Cohen ve Calkins amiloidin dallanmayan fibriler yapısının elektron mikroskopik görüntüsünü saptadı.

1965 Amiloid A.A proteinin kobay modeli geliştirildi.

1968 Eanes ve Glenner amiloid beta tabakalanma yapısını x-ray difraksiyon yöntemi ile gösterdi.

1971 Glenner Multipl Myelom amiloidin primer yapısını analiz etti.

1972 Ein ve Glenner kronik inflamatuar hastalıklar ile ilişkili amiloidin primer yapısını analiz etti.

1980 Hastalıkların biyokimyasal klasifikasyonu yapıldı.

1984 Glenner serebrovasküler A Beta amiloidi açıkladı.

2002 Chapman bakteriyel amiloidi saptadı.

2007 İlk klinik seri AA amiloidoz yayınlandı.

2011 Başarılı küçük molekül amiloid inhibitörü (Tafamidis) geliştirildi(1,2).

Yapı

Amiloid adlandırması karbonhidrat özelliğini vurgulamakta ise de günümüzde bu birikimlerin protein yapısında olduğunu biliyoruz. Protein içerikleri farklı da olsa tüm amiloid birikimleri dallanmayan 7,5-10 nm çapında fibrillerden oluşur. Bazı tip amiloid proteinleri minör yapısal varyasyonlar gösterebilir. Örneğin Alzheimer hastalığı nörofibriler yumakları 18 nm çiftli helikal flamanlardan oluşur. Tüm amiloid fibrilleri fiziksel olarak Alfa-heliks zincir ve Beta-tabakalanma yapısı gösterirler. Bu fiziksel yapı, birikimlere Kongo kırmızısı boyası bağlanma afinitesi ile polarize ışık mikroskopu altında elma yeşili renginde çift kırma özelliği verir(2). Fibril içeriğini %95 oranda fibrin proteinleri, %5 oranında serum P komponenti ve glikoproteinler oluşturur. Bunlar glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar, heparan sulfat, dermatan sulfat gibi bileşiklerdir ve fibril stabilizasyonu ile direncine katkıda bulunurlar.

Günümüzde 20 veya daha fazla amiloid fibrili oluşturan protein tanımlanmıştır(4,7).

TABLO 1: İnsan amiloid fibril proteinleri ve prekürsörleri

Amiloid protein	Prekürsör	Sistemik (S) Lokalize (L)	Sendrom veya tutulan doku
AL	İg hafif zincir	S,L	Primer, myeloma ilişkili
AH	İg ağır zincir	S,L	Primer, myeloma ilişkili
Aß2M	Beta 2 Mikroglobulin	S	Hemodiyaliz ilişkili
ATTR	Transtretin	S	Familyal, senil sistemik

Amiloid protein	Prekürsör	Sistemik (S) Lokalize (L)	Sendrom veya tutulan doku
AA	SAA	S	Sekonder, reaktif
AApoAI	Apolipoprotein AI	S	Familyal, Aort menisküs (L)
AApoAII	Apolipoprotein AII	S	Familyal
AApoAIV	Apolipoprotein AIV	S	Sporadik, yaşlanma
AGel	Gelsolin	S	Familyal (Fin tipi)
ALys	Lizozim	S	Familyal
AFib	Fibrinojen Alfa zincir	S	Familyal
ACys	Sistatin C	S	Familyal
ABri	ABriPP	S	Familyal demans (British tipi)
ADan	ADanPP	L	Familyal demans (Danish tipi)
Aß	Protein prekürsör (ABetaPP)	L	Alzheimer hastalığı, yaşlanma
APrP	Prion protein	L	Spongiform ensefalopatiler
ACal	(Pro)kalsitonin	L	C hücreli tiroit tümörleri
AIAPP	IAPP	L	Langerhans adaları, İnsülinomalar
AANF	Atrial natriüretik faktör	L	Kardiak atrium
APro	Prolaktin	L	Hipofizer yaşlanma, prolaktinomalar
AIns	İnsülin	L	İatrojenik

Amiloid protein	Prekürsör	Sistemik (S) Lokalize (L)	Sendrom veya tutulan doku
AMed	Laktadherin	L	Senil aortik
AKer	Keratin	L	Kornea, familyal
ALac	Laktoferrin	L	Kornea
AOaap	Ameloblast asosiye protein	L	Odontojenik tümörler
ASemI	Semenogelin I	L	Vezikula seminalis
ATau	Tau	L	Alzheimer hastalığı, yaşlanma
ALect2	Lökosit kemotaktik faktor 2	L	Böbrekte sınırlı (Nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği)

Adlandırmada başta amiloidi gösteren büyük A, sonra da oluşturan proteinin kısaltması yazılır. AA, AL, APrP… gibi.

Protein içeriği farklı da olsa tüm amiloid fibrilleri aynı karakteristik görünüm ve boyanma özellikleri gösterirler. Protein komponenti dışında fibrile eşlik eden en önemli eleman P komponenti dediğimiz pentraksin ailesinden normal bir serum plazma proteinidir. SAP, (Serum amiloid P) plazmada 1µmol/lt oranında bulunan spesifik, kalsiyum bağımlı bir protein olup tüm amiloid fibrillere reversibl bağlanma özelliği gösterir. SAP ayrıca ekstrasellüler matriks ve elastik fibrillerin mikrofibriler kılıfında ve glomerül bazal membranında da bulunur. Bu protein, fibrili proteazlardan ve fagositik hücrelerden koruyarak fibrilin stabilizasyonunu sağlar(11).

İn vitro olarak SAP amiloid fibrilogenezi stimule eder, bununla birlikte amiloid formasyonu için SAP gerekli değildir. Tüm amiloid protein birikimlerin yapısında bulunması bu P proteininin sintigrafi, immün ve histokimyasal doku boyaları ile saptanabilmesi, izlenebilmesi ile amiloidoz tanı ve takibinde önemli rol üstlenmesine neden olmaktadır(2,4).

SAP kadar çok olmasa da amiloid depositlerinde apolipoprotein E gibi diğer bazı plazma proteinleri de bulunur. Apolipoprotein E, insan amiloid depositlerinde kobay amiloid depositlerine göre 30 kat fazla bulunur(2).

Amiloidoza yol açan fibril birikintilerini oluşturan primer proteinler, aşırı yapılan, fizyolojik yıkımı azalmış veya normal yapılan fakat mutant proteinlerden oluşur. Aşırı yapılmış prekürsör fibril proteinlerin bir kısmı, aynı şekilde fizyolojik yıkımı azalmış proteinler ile genetik ve edinsel

kökenli hatalı protein mekanizmaları ile ortaya çıkan mutant proteinler, kimyasal yapısının değişmesi ve ardından fiziksel yapının da değişmesi ile düzensiz katlantılar oluşturur. Yapısı değişen bu proteinler enzimatik sindirime de direnç kazanır. Bu prosesi dokulardaki mikroskobik çalışmalar ve in vitro çalışmalar ile biliyoruz(2,4).

İn vivo çalışmalarda normal yapıda ve normal konsantrasyonda bazı proteinlerin amiloidojenik olduğu gösterilmiştir. Bazıları ise sadece suprafizyolojik konsantrasyonlarda amiloidojenik özellik kazanır. İn vitro çalışmalarda doğal halinde protein polipeptidlerinin denatürasyondan sonra geri döndüğünde beta katlantı yapısı oluşturacak şekilde kümelenme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Elbette bu sürece etki eden promotor ve inhibitor mekanizmalar da bulunmaktadır. Amiloid formu stabil düşük enerjili konumdadır. Defektif proteinler normalde proteazlar ve fagositik hücreler ile sindirilir. Prekürsör proteinler azaldığında amiloid depositlerin regrese olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı amiloid depositleri olduğu gibi kalır. Bunun diğer biyolojik moleküller (SAP, glikozaminoglikanlar) ile ilişkisi stabiliteyi, diğer protektif mekanizmalardan kaçışı sağlıyor olabilir. Bu teori fagositik hücreler yüzeyinde SAP reseptörü olmamasının saptanması ile desteklenmektedir(2,4).

Klinik

Amiloidotik birikimin klinik olarak ortaya çıkması uzun bir inkübasyon dönemi gerektirir. Dolayısıyla amiloidoz orta ve ileri yaş hastalığıdır. Pediyatrik yaş gurubunda çok enderdir. Amiloid fibrili oluşturan protein, inflamatuar proseslerde ortaya çıkan SAA (Serum amiloid asosiye) protein, tiroksin ve retinol bağlayan ve transport eden transtretin gibi normal serum proteinleri yanısıra, keratin, kazein, Tau gibi yapısal proteinler, peptid hormonlar, monoklonal B hücreleri ve plazma hücrelerinin ürettiği hafif ve ağır zincir kökenli v.b. olabilir.

Birikimler ekstrasellüler aralıkta, bazal membranlarda tek bir organ veya dokuda sınırlı veya sistemik olabilir, herhangi bir klinik manifestasyon yapmadan beklenmeyen bir anatomik bölgede ortaya çıkabilir, nonspesifik klinik bulgular, tutulan organa ilişkin bulgular veya işlev kaybı ortaya çıkabilir, yavaş ve sinsice ilerleyerek ağır bir klinik tablo ile ölüme götürebilir.

Klinik olarak sistemik tutulum, güçsüzlük, başarısı, ağırlık kaybı, senkop gibi nonspesifik özellikler gösterir. Sistemik veya spesifik organ tutulumları ise organa özel bulgular verirler.

- Renal tutulum, proteinüri ve nefrotik sendroma yol açar; böbrek yetmezliği en sık ölüm nedenidir.

- Kardiak tutulum, aritmi, senkop, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomyopati yapar

- Gastrointestinal tutulum, makroglossi, diyare ve malabsorbsiyona yol açabilir.

- Karaciğer tutulumu portal hipertansiyon ve sarılığa neden olabilir.

- Periferik ve otonomik sinir tutulumu karpal tunel sendromu nedeni olabilir.

- Vasküler tutulum masif kanamaya yol açabilir.

En sık görülen amiloidoz formu, tek organ veya dokuda sınırlı lokal amiloidozdur. Deri, respiratuar sistem ve ürogenital sistemde sık görülür. Mikroskopik görülebilen kitleler veya büyük nodüler kitleler oluşturur. Deride primer protein keratin, diğerlerinde monoklonal B veya plazma hücrelerinin oluşturduğu immünglobulin kısa zincir AL kökenlidir.

Ayrıca diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar veya insülinomalarda Langerhans adalarında, adrenal feokromositomada ve tiroit meduller karsinomunda (Prokalsitonin) peptid hormon kökenli lokal amiloid birikimleri görülür(5).

Amiloidozun sistemik tutulumu yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan bir klinik durumdur. En sık görülen sistemik formlardan bazıları aşağıdaki gibidir;

AL amiloidoz

Önceleri primer amiloidoz olarak bilinen sistemik AL amiloidoz, klinik amiloidozun en sık formlarından biridir. Genellikle düşük dereceli monoklonal gammopati ile veya multiple nmyelom ve diğer klonal B hücreli neoplazilere sekonder olarak gelişir. Fibril protein içeriği çoğunlukla immünglobulin kappa veya lambda hafif zincirlerinden veya her ikisinden oluşur. Birikimler beyin dışında birçok doku ve organda çeşitli klinik prezantasyon oluşturacak şekilde görülürler. Nefropati, kardiyak yetmezlik, hepatik ve splenik büyüme ile organ yetmezliği, periferik veya otonomik nöropati görülür. Bunların bir kısmı veya tamamı makroglossi ile birlikte ise AL amiloidoz için tanısaldır(10).

AA amiloidoz

Sekonder amiloidoz olarak da bilinen reaktif sistemik AA amiloidoz inflamatuar ve kronik enfeksiyonlara sekonder olarak gelişir, Burada rol oynayan protein serum amiloid A protein (SAA) olarak adlandırılan, C-reaktif protein ile inflamatuar süreçlerde ortaya çıkan bir akut faz reaktanıdır. SAA, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler ile karaciğerde üretilerek HDL ile taşınan bir apoproteindir. Sağlıklı erişkinde 5 mg\lt altında iken akut faz cevabında 2000 mg\lt üstüne çıkabilir. İnflamatuar etyoloji devam ettikçe SAA yüksekliği devam edecektir. Yüksek SAA olgularının %10'u amiloidoz geliştirecektir.

AA amiloidoz ilişkili hastalıklar antibiyotik tedaviler öncesi kronik osteomyelit, tüberküloz gibi hastalıklar iken günümüzde, ülkemizde de çok görülen, ailevi Akdeniz ateşi, romatoid artrit, Crohn hastalığı gibi oto-inflamatuar hastalıklardır.

AA amiloidozlu küçük bir grup hastada klinik inflamatuar hastalık olmamasına karşın, amiloidoz gelişir. Bunlardaki amiloidoz kalıtsal, genetik temellidir(3).

AA amiloidoz ile ilişkili hastalıklar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

TABLO 2: AA amiloidoz ilişkili hastalıklar	
Herediter otoinflamatuar hastalıklar	Ailevi akdeniz ateşi (FMF) TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) Muckle-Wells sendromu NOMİD/CINCA sendromu Hiper-IgD sendromu
Herediter ve edinsel immün yetmezlikler	Common variable immün yetmezlik Hipogammaglobulinemi X ‘e bağlı agammaglobulinemi Siklik nötropeni HIV/AIDS
İnflamatuar artritler	Romatoid artrit Ankilozan spondilit Erişkin Still hastalığı Juvenil idiopatik artrit Psöriatik artrit Gut
İnflamatuar barsak hastalıkları	Crohn hastalığı Ülseratif kolit
Kronik enfeksiyonlar	Bronşiektazi Osteomyelit Tüberküloz Kronik pyelonefrit Lepra Whipple hastalığı Kronik kutanöz ülserler Hepatit B (?)
Kronik enfeksiyonlara yatkın durumlar	Kistik fibrozis Epidermolizis bülloza İntravenöz ilaç kullanımı Jejuno-ileal bypass Parapleji

TABLO 2: AA amiloidoz ilişkili hastalıklar	
Neoplastik hastalıklar	Castleman hastalığı Hodgkin hastalığı Waldenstrom makroglobulinemisi Hairy hücreli lösemi Hepatik adenom Böbrek hücreli Karsinom Akciğer adenokarsinomu Gastrointestinal sistem kanserleri Mezotelyoma
Sistemik vaskülitler	Behçet hastalığı Poliarteritis nodosa Dev hücreli arterit Takayasu arteriti Polimyalijya romatika
Diğer	Obezite (?) Sarkoidoz SAPHO sendromu Schnitzler sendromu

Herediter sistemik amiloidoz

Çok çeşitli herediter amiloidoz tipleri tarif edilmiştir. Bunlar genellikle fetal, tedaviye dirençli fakat nadir görülen hastalıklardır. Bunlar en sık otozomal dominant, mutant TTR (Transtretin) birikimi ile oluşur. TTR retinol ve tiroksin bağlayan ve transport eden bir proteindir. Nativ formları ileri yaşta kalp kası, böbrek ve respiratuar sistemde birikir. Kalpte kontraksiyonu bozarak restriktif kardiyomyopatiye neden olur. Senil kardiak amiloidoz ileri yaşta kolayca koroner arter hastalığı ile karıştırılır. Tanı kardiyak Eko, düşük voltaj ekokardiyogram ile konur, kardiyak biyopsi ile konfirme edilir. Tek tedavi kalp transplantasyonudur. TTR bir kısım herediter amiloid polinöropati ve tenosinovyal birikim ile de ilişkilidir. Herediter tip amilodoz ile ilişkili TTR dışında da bir çok fibril proteini vardır. Bunlar Apoprotein Al, All, AlV, fibrinojen A-alfa, gelsolin, lizozim, sistatin C gibi moleküllerdir(3,6).

Hemodiyaliz ile ilişkili amiloidoz

Geçmişte uzun dönem hemodiyaliz uygulanan böbrek yetmezliği hastalarında görülen Beta 2-mikroglobulin kaynaklı amiloid birikimleri günümüzde gelişmiş membran filtreleri nedeniyle oldukça azalmıştır. Beta 2- mikroglobulin, MHC Class 1 molekülünün bir komponenti olan normal serum proteinidir. Böbrekte katabolize olur ve terminal böbrek yetmezliğinde konsantrasyonu artar. Kemik ve eklemlerde, seröz yüzeylerde birikir. Bu formun klasik klinik özellikleri, karpal tünel sendromu, elde fleksör tenosinovit ve skapulohumoral periartrit üçlüsüdür(4).

Alzheimer hastalığında Aß ve Tau amiloidoz

Lokal veya sistemik amiloid depositleri yaşlı erişkinde bilinenden çok daha fazladır. Yaş ile ilişkili patolojilerde önemli etkileri vardır. Bunlardan A Beta protein ve Tau proteini, yaşlı nüfusun artması ile sıklığı giderek artan demansiyel sendromlarda önem kazanır. Bunlardan Alzheimer hastalığı, güncelliği, sıklığı ve etyopatogenezindeki bilinmezlikleri ile özel bir ilgiyi haketmektedir. Alzheimer hastalığında amiloid, Beta proteinin solubl, değişken agregasyonu, patognomotik fibril formunda oluşuna bakılmaksızın tarif edilir.

Bunlarda A Beta ve Tau proteinleri beynin belli bölgelerinde plaklar ve yumaklar halinde birikir. Plaklar nöropilde kümelenmiş A Beta peptidlerdir. Bu nöron ölümü, nöronal disfonksiyon ve inflamatuar reaksiyon doğurur. Yumaklar ise hücre dışında gelişen ama nöron ölümünden sonra hücre dışında devam eden mikrotubül bağlayıcı Tau agregatlarıdır. Süreçlerin ayrıntıları henüz bilinmemektedir. A Beta prokürsör protein kodlayan gendeki mutasyon ve kopya sayısı değişiklikleri Alzheimer hastalığı riskini artırır. Tau mutasyonları frontotemporal lobar dejenerasyona yol açar. Alzheimer hastalığında rol alan A Beta peptit oluşumu transmembran prekürsör proteinin (APP) sırasıyla Beta amiloid konverting enzim ve Gamma sekretaz ile parçalanması ile oluşur. APP ayrıca Alfa sekretaz ve Gamma sekretaz ile de kırılabilir ama bu yolla oluşan peptidler amiloidojenik değildir. A Beta bir kez sentezlendiğinde kümelenmeye çok eğilimlidir. Önce küçük oligomerler oluşturan A Beta, bundan sonra büyük kümeler ve fibriller yapar. Beyinde plak olarak görülenler bu kümelerdir.

A Beta kümelenmesinin varolan sinapsların sayısını azalttığı ve kalan sinapsların fonksiyonlarını değiştirdiği, bunun sonucunda öğrenme ve hafıza ile ilgili süreçleri bozduğu düşünülür. Nörofibril yumakları Tau proteini içerir. Tau normalde aksonlarda bulunan mikrotubuller ile ilişkilidir. Yumaklar geliştiğinde Tau hiperfosforile olur ve mikrotubule bağlanma yeteneğini kaybeder. Bu yolla Tau mikrotubul stabilize etme fonksiyonu kaybı veya agregatlarının stres yanıtı oluşturarak inflamatuar yanıt ile hücre toksisitesi ve hücre ölümüne neden olur. Tau agregatlarının sinapslar üzerinden bir nörondan diğerine geçebildiği gösterilmiştir.

APP geni 21. kromozomdadır ve trizomi 21 (Down sendromu) gibi, APP bin ekstra kopyasının bulunduğu bireylerde A Beta yapımındaki artış nedeni ile Alzheimer hastalığı riski yüksektir(5,13).

Tanı

Amiloidozun diğer hastalıklardan farklı olarak patognomonik bir testi yoktur. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Tanı, tutulan organda histopatolojik olarak amiloid gösterilmesine dayanır. Amiloidoz bu yönden anatomik ve klinik olarak iki kategoriye ayrılır. Lokalize amiloidozda

amiloid bir doku veya organa sınırlıdır. Dolayısı ile hedef organa biyopsi yapılır. Sistemik amiloidozda amiloid, sistemik olarak, kan damarları, viseral organlar, bağ dokusunda depolanır. Tanı için kolay ulaşılabilir dokular, rektal gingival biyopsiler, abdominal yağ aspirasyonları (düşük sensitivite nedeniyle artık pek tercih edilmemektedir) kullanılır. Gastrointesitinal biyopsiler içinde duodenal biyopsiler rektal ve kolonik biyopsilere göre daha yüksek sensitivite taşırlar. AL amiloidoz için serum ve idrar protein elektroforezi ve immün elektroforez yardımcı olur. Viseral organ biyopsileri yüksek sensitif olmakla birlikte vasküler amiloid birikimi nedeniyle kanama komplikasyonu riski taşırlar(3).

Amiloid birikimlerinin gösterilebilir hacime ulaşması ile klinik hastalık belirtileri ortaya çıkar. Klinik manifestasyonlar amiloid yükün ağırlığı ile yakın ilişkilidir. Görüntüleme yöntemleri ile önce fibril birikimleri ile viseral organlarda organomegali, daha sonra vasküler yapının bozulması ile beslenme bozukluğu ve basınç atrofisi ile parankim kaybı nedeni ile küçülme görülür. Doppler ekokardiyografi kardiyak amiloid depositlerinin yayılımı ve progresyonunu takipte yararlıdır. Manyetik rezonans inceleme de hastalığın ağırlığının değerlendirilmesine katkıda bulunur.Tüm amiloidlerin yapısına giren P komponentinin sintigrafik incelemesi tanıda ve takipte yararlı bir yöntemdir(8).

Doku biyopsilerinin histopatolojik olarak incelenmesinde amiloid birikimleri Hematoksilen-Eozin boyası ile amorf, asellüler, homojen eozinofilik birikimler olarak görülürler. Bu görünüm histopatolojik olarak kollajen, keratin v.b diğer hyalen birikimlerle karışır. Amiloid depositlerini bu gibi diğer birikimlerden ayırmak için spesifik histokimyasal boyalar kullanılır. Bunlar içinde en spesifik ve sensitif olanı Kongo kırmızısıdır. Kongo kırmızısı ile amiloid depositleri kırmızıya dönük pembe boyanır ve polarize ışık altında elma yeşili renginde çift kırma gösterir. Bu amiloidin fiziksel yapısı ile ilişkilidir ve kesin tanı için spesifiktir. Amiloid ayrıca Metilen mavi, Toluidin mavi gibi boyalar ile metakromatik boyanma gösterir. Pozitif sonuçlar Kongo kırmızısı boyası ile konfirme edilmelidir. Günümüzde protein içeriği ve Amiloid P komponentine karşı üretilmiş antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal yöntem ile de amiloid saptanabilir(9). Bu yöntem AA, AL için ve prokalsitonin gibi hormonal içerikli birikimler için sıkça kullanılmaktadır. Kesin tanı için ise her zaman Kongo kırmızısı ile polarize ışık altında elma yeşili renkte çift kırma özelliğinin gösterilmesi gerekir(1,5).

Histolojik görünüm

Mikroskopik olarak amiloid depositleri ekstrasellüler, bazal membranlar ile yakın ilişkidedir. Dalakta erken amiloid depositleri kapiller damarlar ile ve lenfoid folliküllerin marjinal zonunda mononükleer fagositik sistem ile ilişkidedir ve hipersplenizme yol açar. Hepatik depositler sent-

rolobüler bölge Disse aralığından başlar; organomegali, portal hipertansiyon ve sarılık ile ilişkilidir. İlk renal depositler glomerüler kapillerler subendotelyal zonunda ve mezengiumda belirir. İleri dönemde yoğun olarak mezengiumda ve parankimal damarlarda izlenir. İleri renal olgularda böbreğin tüm kompartmanları tutulur. Renal amiloidoz hastalığın en sık ve en ciddi organ tutulumu şeklidir. Dolayısıyla bu hastalık tanı ve tedavisi ile nefrologların uğraşması şaşırtıcı değildir. Klinik süreç proteinüri, nefrotik sendrom ve kronik renal yetmezlik ile sonuçlanır. Böbrek, FMF (Ailevi Akdeniz ateşi) gibi bir çok otoinflamatuar hastalıkta ilk tutulan organdır. AL veya A Beta2 amiloidozda birikimler sinovyum, tendon kılıfları, perinöral dokuda izlenir ve karpal tünel sendromuna yol açar. Kalpte ise interstisyal birikim miyokardial lifleri çevreler, kapakçıklar ve koroner arterlerde izlenir. Genel olarak yavaş ve sinsice gelişen bu süreçte organ disfonksiyonu meydana gelene dek yoğun, yaygın birikim meydana gelmiş olur. Bu kalpte ileti bozukluğuna, ve diğer organlarda kalp ile birlikte normal vasküler sirkülasyonun bozulması ile beslenme bozukluklarına yol açar. İskemi ilerleyen dönemde parankimal atrofiye yol açacaktır(5).

Prognoz

Ağır sistemik amiloidozda prognoz kötüdür. Ortalama 1-4 yıllık yaşam beklentisi bulunur. Ölüm nedenleri, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmi ya da gastrointestinal hemoraji olabilir. Bunda AL proteinlerin Faktör X gibi bazı pıhtılaşma faktörlerini inaktivasyonu da rol oynar. Sistemik AL amiloidozda multiple myelom, kalp yetmezliği, kronik renal yetmezlik, hepatik yetmezlik ve enfeksiyonlar da olaya katılırsa yaşam beklentisi daha az olup ortalama bir yıldır(3).

Tedavi

Lokal amilodoz kitleleri yalnızca cerrahi olarak tedavi edilir. Sistemik amiloidozun yönetiminde iki önemli amaç:

1- Amiloid fibril prekürsör protein kaynağının engellenmesi,

2- Hemodiyaliz ve gerekirse organ nakli dahil olmak üzere iyi bir genel bakım ile hastaların azaltılan fibril proteinlerinden yararlanmaları için canlı tutulmasıdır.

Normalde hatalı proteinler proteazlar ve fagositik hücreler ile sindirilerek bertaraf edilebilmektedir. Eğer fibril prekürsör proteinleri azalırsa amiloid depositleri regrese olabilir. Bazı amiloid depositleri ise olduğu gibi kalır. Bunu SAP sağlamaktadır. Fagositik hücreler üzerinde SAP reseptörü yoktur. Hemen tüm amiloid fibril yapısında bulunan SAP bu şekilde amiloidin fagositozdan kaçmasına neden olur(6).

AA amiloidozdan sorumlu SAA düzeyleri yükselten primer inflamatuar olayın tedavisi ile SAA değerlerinin düşürülmesi (ideal olan normal

serum düzeyi) amiloid depolanmasının durmasına ve depositlerin regresyonuna neden olur. TNF ve IL-1 gibi anahtar inflamatuar medyatörlere karşı üretilen yeni inhibitörler ve antikorlar, romatoid artrit, seronegatif spondilartritler ve Crohn hastalığı gibi hastalıklarda potansiyel akut faz cevabını baskılayarak AA amiloidozu önler, var olanı da tedavi eder. FMF'de Kolşisin tedavisi semptomları tamamen önlemese de AA amiloidoz tedavisinde etkin ve zorunludur. Castleman hastalığında, AA amiloid komplikasyonuna neden olan IL-6 üreten lenf nodu kitlesinin eksizyonu, semptomları iyileştirir ve amiloid regresyonuna neden olur(4,12).

AL amiloidozda, amiloidojenik monoklonal immünglobulin hafif zincir üreten B hücrelerinin kemoterapötik ablasyonu, amiloid birikimini durdurur, bir çok olguda regresyonu sağlar, dolayısıyla organ koruyucu ve sürvi uzatıcı etki gösterir. Serbest monoklonal hafif zincirlerin serum konsantrasyonunun %50 veya daha fazla supresyonu yüksek sürvi sağlar. Bazı klonlar ise tüm tedavilere direnç gösterirler. Yüksek doz kemoterapi, periferik kök hücre transplantasyonu bu klonları suprese etse de yüksek amiloid yükü, kalp ve böbrek hasarı olan yaşlı bireylerde fatal olur.

Tutulmuş organların transplantasyonu yanısıra herediter sitemik amiloidozda TTR gibi amiloidojenik proteinlerin kaynağı karaciğer olmasından dolayı, tutulmamış olsa dahi karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır.

Amiloid birikimini önlemek ve\veya yıkımını kolaylaştırmak için sistemik amiloidoza karşı ilaçlar, SAA ve proteoglikanlar arasında proamiloidojenik ilişkileri bloke eden küçük molekül glikozaminoglikan analogları geliştirilmektedir.

Doğal amiloidojenik proteinleri stabilize eden, fibrilogenezi önleyen, geri çeviren antikorlar, sentetik peptidler ve küçük molekül ilaçlar klinik çalışmalara girmekte ve yeni tedavi ufukları açmaktadır(3,4,12)

Kaynaklar

1. Mircea P. 2008. Amiloidosis, a mysterious disease, still underestimated. J. Med. Life 15: 1(2): 189-197

2. Buxbaum J, Linke RP. 2012. A molecular History of the Amiloidoses. J.Mol. Biol.421: 142-159

3. Obici L, Merlini G. 2012. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. Swiss. Med. Wkly. 142: w13580

4. Pepys MB. 2006. Amyloidosis. Annu. Rev. Med 57:223-41

5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2018 by Elsevier. Robbins Basic Pathology, tenth Edition: 185-186, 875-876

6. GillmoreJD, Lovat LB, Persey MR, ve ark. 2001. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet 358:24-29

7. Sipe JD,Benson MD, Buxbaum JN, ve ark. 2010. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid, 17, 101-104

8. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB, 1990. Evaluation of Systemic amyloidosis by scintigraphy with I-labeled serum amyloid P component. N. Eng. J. Med. 323:508-13

9. Schonland S, Hegenbart U, Bochtler T, ve ark. 2012. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidoses: a systematic investigation of 117 patients. Blood. 119:488-93

10. Glenner GG, Terry W, Harada M, ve ark. 1971. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. Science, 172, 1150-51

11. Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. 1995. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer`s disease and systemic amyloidosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:4299-4303

12. Sacchettini JC, Kelly JW. 2002. Therepeutic strategies for human amyloid diseases. Nat. Rev. Drug Discov. 1: 267-75

13. Selkoe DJ, Hardy J. 2016. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years, EMBO Mol Med 8(6):595-608.

Bölüm 28

EŞCİNSEL EBEVEYNLİĞİN ÇOCUK SAĞLIĞI BOYUTU

Müge SEVAL[1]
Sümeyye ÖZDEMİR[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Zonguldak, Türkiye sevalmuge@gmail.com ORCHID No:0000-0003-1917-285X

2 Uzm. Hem. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Zonguldak, Türkiye esumeyyeozdemir@gmail.com ORCHID No:0000-0003-2518-796X

GİRİŞ

Aile; insanın doğumu ile katıldığı ilk sosyal topluluk olmasıyla toplumun yapı taşı olmuş ve gün geçtikçe değer kazanmıştır (Eyce, 2000) . Aile kavramı günümüzde çeşitli formlarda karşımıza çıkarken, insanlık tarihi boyunca kendi içerisinde yapısal ve biçimsel olarak değişen bir süreç içerisinde ilerlemiştir.

Bu değişimler, aile hukukuna dayanan yeni vakalarla karşı karşıya gelen devletleri, geleneksel aile hukuku kurallarını değiştirme baskısı altında bırakmıştır (Sirmen, 2009). Bununla beraber toplum kuralları perspektifinden de uzaklaşmış olduğunu düşündüğümüz aile yapıları diğer bir deyişle kendi aile düzenini topluma kabul ettirmek isteyen ve bunu başarmış yeni aile düzenleri de günümüz de mevcuttur (Regnerus, 2012)

Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesine göre 18 yaşına kadar her insan çocuk sayılır ve çocuklar, kanunlar tarafından öncelikli ve özel olarak güvence altında tutulmaktadır. Dünyamızda çocuk ve hak kavramı birlikte ele alındığında Ulusal ve Uluslararası tüm sözleşmelerde en önemli husus "çocuğun yüksek yararı" prensibidir. Bu prensip doğrultusunda çocuğun yaşamını olumsuz etkileyecek ya da düşündürecek olan her türlü davranış ve söylem, aile kavramını tartışmaya açık hale getirir. Aile, içinde barındırdığı değeri korumak adına ve sosyokültürel, biyolojik, sosyoekonomik, politik gibi birçok alanda tartışmanın yaşandığı merkezi bir nokta haline gelmesi de mümkündür (Ekşi, 1990; Hallaç & Öz, 2014). Çalışmalara bakıldığında; yeni aile düzenlerinin temelin de ki tartışmalar; çocuğun karı koca yaşamına katılmasıyla körüklenmektedir.

Aile heteronormatif düzenle bütünleşmiş bir kavram. Anne babalık rolleri de kadın-erkek ikiliği üzerinden tanımlanmaktadır.

Yeni aile düzenleri; tek ebeveynli aile düzeni, büyük-anne ve büyük-baba ve çocuk aile düzeni, gönüllü evlat edinme protokolü çevresinde oluşturulan aile düzeni gibi birçok aile düzeni sıralanabilir. Ama bunların içlerinde toplumun kabullenmesi oldukça zor olan bir yeni aile düzeni ise; "Eşcinsel Aile Düzeni"dir.

"Eşcinsel Aile Düzeni", ebeveynleri lezbiyen (kadının kadına ilgi duyma) veya gey (erkek erkeğe ilgi duyma) olan çocuklardan oluşmaktadır (Küçükkaya & Kahyaoğlu Süt, 2018). Sosyolog Mark Regnerus tarafından yapılan Yeni Aile Yapıları Çalışması (NFSS) olarak adlandırılan ulusal temsili rastgele bir örneklem kullanarak oluşturulan çalışmada aynı cinsiyetten bir ilişki içinde olan bir ebeveyne sahip olmakla iki biyolojik ebeveyne sahip olmak karşılaştırıldığında, eşcinsel ebeveynliğe ilişkili bir dizi olumsuz sonucun olduğu bulunmuştur (Regnerus, 2012).

Lezbiyen, biseksüel, kuir ve trans gender bireylerin birçoğu kendini anne-baba olarak tanımaktadır. Stanford Üniversitesi'nden Michael Rosenfeld, 2010 yılında Sosyoloji Bölümü, ABD'nin geniş bir örneklemini analiz etti. Sınıf tekrarının aile tipiyle öneli bir ilişkisinin olduğunu ortaya çıkaran çalışmada heteroseksüel evli çiftlerin çocukları en düşük sınıf tekrarı oranına sahipken(%6.8), lezbiyen annelerin ve gey babaların çocukları sırasıyla %9.5 ve %9.7 sınıf tekrarına sahipti. Birlikte yaşayan heteroseksüel bekar ebeveynlerin çocuklarının sınıf tekrarı oranı %11.7 iken, bekar yalnız ebeveynlerin çocuklarının sınıf tekrarlama oranları % 11.1 ile % 12.6 arasında olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada; birçoğu evlat edinmeyi veya koruyucu ebeveynleri bekleyen grup evlerinde yaşayan çocukların sınıf tekrar oranı %34.4'tür (Rosenfeld, 2010).

2005 yılında Amerikan Psikoloji Birliği (APA) lezbiyen ve gey ebeveynlik hakkında resmi bir bildirge yayınladı (Adams & Light, 2015). Bu bildirge de, "Lezbiyen ya da eşcinsel ebeveynlerin çocuklarının heteroseksüel ebeveynlerin çocuklarına kıyasla dezavantajlı olduğunu gösteren tek bir çalışma bulunmamaktadır" Bu bildirgenin ardından; araştırmacılar çalışmaları tekrar gözden geçirerek, APA'nın bildirgesinin dayandırdığı çalışmaların istatiksel güç eksikliğinin olduğunun, çalışmaların kontrol gruplarının yeterli olmadığının ya da örneklem sayısının yeterli olmadığını belirtmişlerdir (Marks, 2012; Brief for the American Sociological Association, 2013).

Eşcinsel birlikteliklerin çocuklarının yaşadığı psikososyal sorunlar ve toplumsal yapılanmanın olumsuz etkileri yönüne algısı literatür ile birlikte eşcinsel birlikteliklerin çocuklarının; farklı cinsiyet ebeveyn bireylerinin çocuklarına göre aynı seviye de veya daha iyi seviye de refah düzeyleri olduğunu sunmaktadır (Crowl vd., 2008; Gartrell vd., 2010; Maccallum ve Golombok, 2004; Stacey ve Biblarz, 2011). Özellikle, bu konu da araştırmalar çocukların birçok alanına yönelmiş, çocukların iyilik halini karşılaştıran inandırıcı ve metadolojik çalışmalardır.

Türkiye'de eşcinsel ebeveynlik yasadışı ve gizli yollarla dahi olsa varlığını sürdürürken, bu tür oluşumların temelini eşcinsel çiftlerin yakın çevrelerinin çocuklarını evlat edinmesi ile sınırlı kaldığı söylemleri mevcuttur.

Araştırmalarla beraber bilimsel otoritelerin de "normal" olarak kabul ettiği eşcinsel azınlığın hakları birçok ülke tarafından tanınmıyor ve toplumsal baskıdan başlayıp yaşam hakkı dahi tanınmamaktadır. Diğer taraftan insanın doğumu ile varolan homoseksüeliteyi savunan, ayrımcılığa karşı çıkan ve olumsuz tutumun mantık dışı olduğunu savunan ülkeler de mevcuttur.

Eşcinsel çiftlerin çocuk sahibi olması da ayrı bir tartışma ve iki farklı boyut sunmaktadır. Bir tarafta; özellikle sosyal bilimcilerin desteklediği

çocuğu anne-baba rolü etrafında yetiştirilmesi gerektiği, anne-baba karakterlerinden birinin olmaması çocuğun kimlik bozukluğuna neden olabileceği diğer yandan; eşcinsel ailelerin çocuklarının heteroseksüel ailelere göre daha başarılı, sosyobilişsel gelişimleri daha iyi, madde bağımlılık oranı daha az olduğu kesin olmamakla birlikte savunulmaktadır (Manning vd., 2014).

Çalışmalar çocukların refahını; ebeveynlerinin yetkinlik ve güvenlik duygusu ile olan ilişkileri, ailenin toplumsal, ekonomik desteğinin varlığı, cinsiyet veya cinsel yönlendirmeden daha çok etkilediği ortaya koyarken eşcinsel çiftlerin evlenme fırsatı olmaması ailelerin stresini arttırmakta ve bu da tüm ev halklarının sağlığını ve refahını etkilediği öne sürülmüştür (Kille, 2018).

Aile bireyleri, yaşamın ve birlikteliğin her evresinde iç ve dış kaynakları kullanmak zorundadır. İç kaynaklar; aile üyelerini oluşturan bireylerin bulundukları statü ve rol yetenekleri iken, dış kaynaklar da sosyal ilişkiler, ekonomik getiriler olarak adlandırılmaktadır. Aile bireyleri; yaşadıkları güç durumları bu kaynaklardan yararlanarak azaltabiliyorken yine bu kaynakların varlığı ile başta çocukta olmak üzere olumsuz etkileşim ortaya çıkabilmektedir (Gülerce, 1996; Şener, 2002)

Türkiye'de bir aile yapısını en önemli etkileyen unsur dış kaynaklar ve sosyal ilişkilerdir.

Bir çocuğun sağlığı ve refahı; öncelikle ebeveynin sağlığından, refahından başlar. Çocuğun ve ebeveynin sağlığı bir bütün olarak aile sağlığını oluşturur ve bu sağlık iyilikten hastalığa kadar uzanan uzun bir yoldur. Bu uzun yol; yalnızca bir üyenin sağlıklı olmasını ve diğer aile üyeleriyle ilişkilerinin nasıl olduğunu içermez, aynı zamanda ailenin çevresiyle, toplulukla ilişkilerini ve baş etmelerini de içerir.

1. Tarihçe

Eşcinsel ebeveyn aileleri üzerine yapılan ilk çalışmalar, lezbiyen annenin çocuklarının babasından ayrılması veya boşanmasının ardından çocuk velayeti düzenlemeleri hakkındaki anlaşmazlıkları bilgilendirmek için 1970'lerde başlamıştır. Araştırmacılar, aile evinde babasız kadınlar tarafından yetiştirilmesinin çocukların uyumsuzluğuna yol açacağı hipotezini test etmekle ilgilenirken ortaya eşcinsel ebeveynlik tanımlaması çıkmıştır (Farr vd., 2017; L. V. R. Gelderen vd., 2018; L. Van Gelderen vd., 2012).

Diğer yandan 1988 yılında suni döllenme ile evlat edinme hakkı elde eden kadınlar daha sonra baba (erkek birey) olmadan çocuk sahibi olmaya başlamasıyla yeni aile düzenlerinin temelinin atıldığına inanılmaktadır. Ama eşcinsel aile düzeninin temeli nerden geliyor tam olarak bilinmemektedir. Antropologlar bu konu hakkında çalışmalarına hala devam ettirmektedirler.

Eşcinsel ilişkileri kanunen tanıyan ülkeler; İsrail, Réunion, Güney Afrika, Meksika'nın Bazı Eyaletleri, Saint Pierre Et Miquelon, ABD, Guadeloupe, Martinique, Arjantin, Brezilya, Şili, Kolombiya, Ekvador, Fransız Guyanası, Uruguay, Danimarka, Finlandiya, Grönland, Estonya, İzlanda, Norveç, İsveç, Belçika, İngiltere, Hollanda, İrlanda, Almanya, Avusturya, Çek Cumhuriyeti, İsviçre, Macaristan, Litenştayn, Slovenya, Andorra, Hırvatistan, İspanya, Kıbrıs, Yunanistan, Avustralya, Yeni Zelanda, Yeni Kaledonya, Guam, Lüksemburg ve Kanada iken eşcinsel çiftlerin çocuk sahibi olabildiği ülkeler; İsrail, Réunion, Güney Afrika, Meksika'nın Bazı Eyaletleri, Saint Pierre Et Miquelon, ABD, Guadeloupe, Martinique, Arjantin, Brezilya, Şili (sadece yalnız yaşayan eşcinseller), Kolombiya (sadece yalnız yaşayan eşcinseller), Fransız Guyanası, Uruguay, Danimarka, Grönland (sadece üvey çocuk evlat edinilebilir), İzlanda, Norveç, İsveç, Belçika, İngiltere, Hollanda, Almanya (sadece üvey evlat edinilebilir), Avusturya (sadece üvey evlat edinilebilir), Andorra, İspanya, Avustralya (sadece yalnız yaşayan eşcinseller evlat edinebilir), Yeni Zelanda, Yeni Kaledonya, Guam, Lüksemburg ve Kanada olarak karşımıza çıkmaktadır.

1.1. Evlat Edinme Hakkını Yasalaştıran İlk Ülke; İspanya

İspanya Dünya'da ki eşcinsel evlilikleri yasallaştıran 3. ülke, eşcinsel çiftlerin evlat edinme hakkını tanıyan ilk ülkedir.

LGBT (Lezbiyen, Gey, Biseksüel ve Transseksüel) bireyler 21.yy'ın başlarında bu haklar için önemli adımlar atmıştır. Bu adımları atarken; aile kurma ve evlat edinme hakkını elde etmek için toplumun ve yasaların dikkatini; heteroseksüel aile yapısının bozulmasına ve geleneksel aile modellemesini sorgulamaya çekmiştir ve bunda da başarılı olmuşlardır. Sonrasında bu savunmayı birçok Avrupa ve Amerika ülkelerinde de kullanılmıştır.

Başarılı olan bu girişim, yasalar tarafından korunma altına alınmış olsa dahi günümüze kadar uzanan özellikle sosyal bilimcileri düşündürten birçok soruyu da beraberinde getirmektedir. Öncelikle; "Geleneksel aile tipinin önemini savunan sosyal bilimciler; geleneksel aile tipini bozmadan yeni aile modeli toplumda geçerli kılınabilir mi?" sorusuna cevap aramaya başladılar (Cadoret, 2002; Ricard, 2001).

Tüm bu evlat edinebilir oluşların temelinde 1988 yılında suni döllenme ile evlat edinme hakkı elde eden kadınlar yatıyordu. Bir yandan da, suni döllenme yolu ile bilinmeyen bir baba karakterinin var olan çocukların yetişmesi ile ortaya çıkması beklenen ama oluşmayan sosyal sorunlar arasındadır.

Toplum tarafından anne ailenin yuvayı kuran olarak kabul edilmesi Türkiye'de olduğu gibi tüm dünyada da geçerli bir düşüncedir. Bununla birlikte lezbiyen çiftlerin çocuğunun bakımını en iyi şekilde gerçekleştir-

miş olabilmesi mümkündür. Bu durumla gey çiftlerle yapılan çalışmaların da lezbiyen çiftlere göre azlığı söz konusu olmuştur.

Gey çiftlerin evlat edinme durumu taşıyıcı olamaması gibi başlıca unsurlardan dolayı lezbiyen çiftlere göre daha zor ve daha fazla maddiyat gerektirmektedir. Buna rağmen eşcinsel çiftlerin bir aile kurma ve ebeveynlik hakkına sahip olma arzusu giderek çoğalmakta, başta yasalarla yaygın bir desteğe kavuşan eşcinsel çiftler evlat edinme talebini de giderek arttırmaktadır.

LGBT bireylerde uygulanan niteleyici bir çalışma da; dışlanma korkusuna rağmen evlat edinen lezbiyen, gay çiftlerin; sosyal desteğe ilişkin konularda öncelikle aileleri tarafından destek eksikliği görüp hayal kırıklığı ve çiftlerin kendileri arasında ebeveynlik rollerinde çatışma yaşamaları ve son olarak yasal ve politik engellere bağlı; ebeveynliğe geçiş döneminde yoğun stres yaşadıkları belirtilmiştir (Ross vd., 2005). Aynı çalışmada, gey çiftlerin baba olma arzusuyla beraber erkeklerin çocuk bakım ve yetiştirme üzerinde ki olumsuz düşüncelerin somut veriler de ortaya konmuştur.

İstatistiklerde Eşcinsellik, Ebeveynlik

Eşcinsel evliliğin ve ebeveynliğin yasal olarak tanınması dünya çapında güçlü bir kamuoyu tartışması haline gelmiştir. Özellikle çocuğun refahını etkileyen devletler arasında önemli bir eşitsizlik yaratmaktadır.

ABD ve Avrupa birliği verilerine göre 14 milyon çocuk lezbiyen ailede doğmuştur(H. M. W. Bos vd., 2016).

2013'te ABD'de yaklaşık 8.2 milyon yetişkin LGBT olarak kendini tanımladı. 6 milyon çocuk ve yetişkin bir LGBT ebeveyne sahiptir (Gates & Brown, 2015)

İstatistikler, batı dünyasında son yıllarda tek ebeveynli ailelerin yüzdesinin önemli ölçüde arttığını gösterirke eşcinsel çiftler tarafından çok sayıda çocuk büyütüldüğünü de ortaya koymaktadır (Eurostat, 2018).

2005 yılında ABD de 270.000'den fazla çocuk bakım evlerinde eşcinsel çiftler tarafından bakılmış ve 2015'te 120.000' den fazla çocuk eşcinsel çift tarafından büyütülmüştür (Gates & Brown, 2015).

Modelleme

Çocukların psikososyal gelişimi hem ebeveynlerle olan ilişkileriyle hem de yaşadıkları sosyokültürel bağlamla ilişkilendirilmektedir. Geçtiğimiz on yılda, ebeveynlerin cinsel yönelimi ile çocukların duygusal, psikososyal ve davranışsal gelişimi arasında muhtemel bir nedensel ilişki üzerinde çalışmalar yapılmıştır (Golombok vd., 2003).

Barbaro ve ark.'nın (2017) yaptığı bir çalışmada çocukların cinsel yönelimini ve yaşantısını, ebeveynlerin sosyocinsel yönelimi (SSO-Soci-

osexual Orientation) etkilemezken, ebeveynlerin çocuklar arasındaki güvenli bağlanmanın daha ön planda olduğu ortaya çıkmıştır (Barbaro vd., 2017).

Babayla güvenli bir bağlanma oluşturan çocuk; babalarıyla olan ilişkilerinde empatik ve destekleyici olduğu ve sonrasında babanın davranışlarını modellediği de görülmektedir. Aynı şekilde çocuğun annesine bağlandığı zaman da annesini model alması olasıdır (Mallet ve Kindelberger, 2018).

Türk Medeni Kanunu'nda Eşcinsellik

Aile kavramı Türkiye Cumhuriyeti Anayasasında olduğu gibi Avrupa İnsan Haklan Sözleşmesinde, 4721 sayılı Türk Medeni Kanununda, 4320 sayılı Ailenin Korunmasına Dair Kanunda ve Kaynak Kanunda (ZGB. Schweizeriche Zivilgesetzbuch (İsviçre Medeni Kanunu)) tanımlanmadığı gibi aile fertlerinin kimlerden oluştuğuna ilişkin bir düzenlemeye yer verilmemiştir (Çetiner, 2016).

Bu nedenle aile kavramı açısından bir tanımlama sorunundan söz edilebilir. Yalnız; hukuki anlamda Aile kavramının tanımlanması uygulamada bir sorun teşkil etmeyecektir ve bu sorunu yaşayan sadece Türk Medeni Hukuk sistemi değildir. Kavram olarak bu dünyanın her yerinde benzer ve referansı aynı olan bir kavram olması nedeni ile tüm gelişmiş toplumların ortak sorunudur.

Türk Medeni Kanun'a göre ve Evlendirme Yönetmeliği'nin 14. Maddesine göre; On sekiz yaşını doldurmuş, mahkemece vesayet altına alınmamış olan erkek ve kadın başka bir kimsenin rızası veya iznine bağlı olmaksızın evlenir ibaresi aynı şekilde, evliliğin erkek ve kadından oluşma sınırını getirdiğini açıkça ifade ederken aile tanımlamasının içinde bulunduğu fertlerin cinsiyeti hakkında ibare bulunmamaktadır (Türk Medeni Kanun, 1985).

Türkiye kanun ve hükümlerine göre eşcinsel evliliğe herhangi bir durum gözetmeksizin yok saymaktadır. Türkiye'de yapılacak evliliklerin, Türk hukukunun aradığı şekil şartlarına uygun olarak yapılmasını gerektirir. Bu sebepten dolayı; yabancı bir vatandaşın, vatandaşı olduğu ülkede eşcinsel evliliğe izin verilmiş ya da evlenilmiş olsa dahi Türk kanun ve hükümlerine göre evli sayılmamaktadır.

Eşcinsel evlilik Türk toplumsal hukuk kurallarına da uymamaktadır, kamu düzenine aykırı bulunurken, kanunen de geçersiz sayılmaktadır. Kamu düzenine aykırı olması şeklinde açıklanmaktadır ve bu doğrultu da kanunen geçerli sayılmamaktadır (Yasan, 2014).

Eşcinsel yaşamın geçmişine bakılacak olursa yapıcı bir kimliğe başvurması 1988 yılında başlarken; Türk tarihinde zamanlamaya dair henüz

net bir bilgi yoktur. Türkiye Cumhuriyeti sosyal bakımdan "cinsiyet eşitsizliğinin" önüne çıkamamıştır (Demirgöz Bal, 2014). Eşcinsel bireylerin kabullenebilir, öngörülebilir olmaması; bu tür birlikteliklerin yer altı yaşamına itilmesine sebebiyet vermiştir (Özbay, 2015).

Türkiye'de diğer yandan halk önüne çıkabilen farklı LGBTIQA (Lezbiyen, Gey, Biseksüel, Transseksüel, İnterseksüel, Queer ve Ally) bireyler vardır. 1950 yılında Zeki Müren gibi Bülent Ersoy ve Seyfi Dursunoğlu (Huysuz Virjin) gibi bulunduğu kariyer statüsünün avantajlarından faydalanıp gün yüzüne çıkabilen bireyler de vardır. Bu durum Türk toplumunun aslında cinsel yönelimleri farklı olan bireylere karşı tutumu tamamen olumsuz ve yadırgayıcı değildir düşüncesi ortaya çıkmaktadır.

Sağlıkta Eşcinsellik-Multidisipliner Yaklaşım

Günümüzde karşımıza çıkan geleneksel ve geleneksel olmayan aile tiplerini; toplumun normal ve anormal olarak gördüğü ya da benimsediği ve dışladığı aile olarak da düşünebiliriz. Sağlık alanında aile tanımı bugün daha da genişlemiş aile yapısı ve türleriyle daha ileri tanım yapılmış ve "hastanın söylediği ailedir" tanımı yer almaktadır (Allander ve Spradley, 2005).

Çocuğun, fiziksel, ruhsal, bedensel ve zihinsel anlamda iyilik halini sağlamak ve refah düzeyini arttırmakta başlıca görev ailenindir (Ocakçı, 2006). Bununla birlikte sağlık profesyonelleri; aile merkezli bakım protokolü çerçevesinde çocuğu ele alır ve bakımını sağlar.

"Aile Merkezli Bakım" kavramı 1990'lı yıllarda ortaya çıkarak bu çerçeve de "Aileye Odaklanmış Bakım" olarak en çok kullanılan terim olmuştur (Ocakçı, 2006).

Dünya Sağlık Örgütü, "Sağlık 21: 21. Yüzyılda Herkese Sağlık" anlayışını yansıttığı politikalarında hedeflere ulaşmada öngördüğü dört temel strateji içinde aileyi, aile ile bütünleşmiş toplum odaklı bakıma vurgu yaparken aslında bireylerin sağlığını geliştirmede aileyi merkeze almıştır (Öztürk ve Günay, 2000)

Diğer yandan sağlık profesyonellerinin genel anlamda var ettiği yaklaşım değerlendirmelerinde özel grup olarak tek ebeveynli ve eşcinsel ebeveynli ailelerin bakımını verirken oluşabilecek zorlukları koordine edebilmek ve yapılandırılmış ailelerde yetiştirilen çocukların sosyal ve gelişimsel refahını gözetme ve destekleme konusunda önemli bir rol oynamak adına eğitim alması gerekmektedir.

Ebeveynler hemşirelere cinsel yönelimini açıklamamayı tercih ettikleri, bakım konusunda endişe ettikleri görülürken, bir yandan hemşirelerin olumsuz düşüncelere sahipken (Bolderston & Ralph, 2016; Golombok vd., 2003); gey ve lezbiyen ebeveynin; çocuklarının destekleyici ve tatmin edi-

ci hemşirelik bakımı hizmetleri aldıklarını algıladıklarını tespit edilmiştir (Johnson ve O'Connor, 2002).

Bu tür tartışmalara bakılmaksızın, sağlık profesyonelleri çocukların bakıcılarıyla dikkatli bir şekilde iletişime geçmeli; optimum düzeyde fiziksel, zihinsel ve sosyal sağlığı ve esenliği sağlamaya odaklanmalıdır (Bolderston ve Ralph, 2016; Perrin vd., 2004)

Aile kavramını anlamak ve aile ile hastayı bir bütün olarak değerlendirmek hemşire için temel sorumlulukları arasında olup, sağlığı kazandırılmasında ve iyilik halinin devamı için önemlidir. Hemşireliğin temel mesleki değerleri, cinsel azınlık oluşturan ebeveynleri içerenler de dâhil olmak üzere, tüm ailelerin işlerini kolayca yapabilmeleri için yeterli genişliğe ve sağlamlığa sahiptir. Ebeveynlerin ilişki durumu ne olursa olsun, hemşirelik rehberliği ve bakımı her zaman ebeveynlerin ve çocukların bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır (Weber, 2010).

Eşcinsel ebeveynlerle ve çocuklarıyla çalışırken; sağlık personeli olumlu değişiklikler yapmalıdır. Örneğin eşcinsel dostu dergilere yer vermek, cinsiyetçi posterlerin asılmasına izin vermemek (GLMA, 2006), hasta bekleme odaları gibi damgalanmaya maruz kalacak yerlerde iyileştirmeler yapmak (Daniel ve Butkus, 2015), sağlık öyküsünü alınan formlarda iyileştirme yapmak (Hollenbach, Eckstrand vd. 2014), eşcinsel bireylere karşı duyarlaştırma yapmak, aynı zamanda yeni aile düzenleri sağlık eğitiminin bir parçası olmalıdır (Bolderston & Ralph, 2016).

EŞCİNSEL EBEVEYNLİĞİN ÇOCUK SAĞLIĞI BOYUTU

Eşcinsel ebeveynliğin çocuk sağlığına ilişkin etkileri incelendiğinde literatür birkaç ölçütte çocukların daha olumsuz durumda olduğunu gösterse de (Allen vd. 2013 ; Goldberg vd. 2011; Gartrell vd. 2011; Regnerus 2012a, b) birçok çalışma aynı cinsten ve farklı cinsten ebeveyn ailelerinde büyüyen çocuklar arasında hiçbir fark bulunmadığını ortaya çıkarmıştır .

NFSS, annelerinin çocukluklarının bir döneminde aynı cinsiyetten bir ilişki içinde olduğunu bildiren 175 kişiyi ve babaları çocuklukları boyunca böyle bir ilişki içinde olan 73 kişiyi içermektedir. Aynı zamanda katılımcılardan hem çocukluk deneyimleri hem de yetişkin olarak mevcut durumları hakkında bilgiler içeren 18 ve 39 yaşları arasındaki 2.998 yetişkinden oluşan bir örneklem grubu olup aynı zamanda sosyal bilim veri toplama projesidir. Çalışmada, eşcinsel ebeveynlerin 40 farklı sosyal, duygusal ve ilişkisel sonuç değişkenlerini heteroseksüel ebeveyn çocukları ile karşılaştırmaktadır.

Regnerus'un NFSS çalışması uzun yıllardır tartışma söz konusu olan bir çalışmadır[6]. Çalışma heteroseksüel evli çiftlerin çocuklarının eşcinsel ebeveynlerin çocuklarına göre daha sağlıklı, kendilerini daha iyi ifade

edebilen, topluma karşı daha duyarlı olan, saldırganlık düzeyi daha düşük, çevresi ile iletişimde ve kendini ifade etmede daha başarılı bireyler olarak yetiştiklerini savunmaktadır. Çalışma, gerek sosyal bilimciler tarafından gerek istatistikçiler tarafından çalışmanın yanlı olduğuna ve araştırmacının yönlendirmesi ile sonuçların ortaya çıktığına dair tartışmaları da beraberinde getirmiştir (Richwine & Marshall, 2012).

Boss ve arkadaşlarının çalışmalarında; aynı cinsiyet ve farklı cinsiyetten ebeveyn hanelerinde yaşayan çocukların sağlığına ilişkin; eş / partner ilişkilerini ve ebeveyn-çocuk ilişkilerini (aile ilişkileri), ebeveynlik stresini ve çocukların genel sağlığını, duygusal zorlukları, başa çıkma davranışını ve öğrenme davranışını (çocuklara yönelik) incelenmiş olup; Aile ilişkileri veya herhangi bir çocuk sonucu konusunda hane türleri arasında hiçbir farklılık gözlenmediği ortaya çıkmıştır . Aynı cinsiyetten ebeveynlerde ebeveynlik stresinde (% 95 güven aralığı = 2.03–2.30), farklı cinsiyetteki ebeveyn hanelerine göre (% 95 güven aralığı = 1.76–2.03) daha yüksek puan almıştır (p = .006). Herhangi bir çocuk sonucu için hane tipi ile aile ilişkileri veya hane tipi ve ebeveynlik stresi arasında önemli bir etkileşim olmadığı ortaya çıkmıştır (H. M. W. Bos vd., 2016).

Geleneksel aile tipi çocuk sağlığı açısından altın standart olarak kabul edilse de çalışmalar çocukların psikolojik uyumunda ve aile ilişkilerinde heteroseksüel ailelere göre farklılık görmemektedir

İtalya'da aynı cins ebeveynlerin ve farklı cins ebeveynlerin çocuk sağlıklarına ilişkin yapılan bir çalışmada aynı cins ve farklı cins ebeveynlerin erkek çocukların kız çocuklarına göre daha az olumlu sosyal davranış ve daha fazla dışsallaştırma sorunu gösterdiği ortaya çıkarken iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışma eşcinsel ebeveynlerin resmi istatistik olarak ele alınan İtalya'da yaşayan 3-11 yaş arası çocukları olan taşıyıcı annelik yoluyla yetmiş gey baba, donör tohumlama yoluyla 125 lezbiyen anne ve kendiliğinden gebe kalma yoluyla 195 heteroseksüel ebeveyn ile yapılmıştır. Aynı çalışmada Eşcinsel babaların ve lezbiyen annelerin çocuklarının, heteroseksüel ebeveynlerin çocuklarına göre daha az psikolojik sorun gösterdiği bildirilirken; lezbiyen anneler heteroseksüel ebeveynlere göre daha yüksek düzeyde aile uyumu ve esnekliği ortaya çıkmıştır., Çalışmanın bulguları aynı cinsiyetten ebeveynleri olan çocukların hem psikolojik uyum hem de toplum yanlısı davranış açısından iyi performans gösterdiğini ortaya koymaktadır (Baiocco vd., 2018).

Hollanda da yapılan bir çalışmada Aynı cinsten kadın ve aynı cinsten erkek ebeveyn hanelerinde çocukların psikolojik iyilik hallerinin farklı cinsten ebeveyn hanelerine göre herhangi bir değerlendirmesinde önemli bir farklılık bulunmamıştır (Bos vd., 2017).

Literatür incelendiğinde sağlıklı bir çocuk gelişimi için önemli olanın hane halkı yapısı (yani aynı cinsten veya farklı cinsten hane) değil, aile işleyişi ve hane üyelerinin aile stresine ne ölçüde maruz kaldığını gösteren araştırmalar ortaya çıkmaktadır (Bos vd., 2014; Bos vd., 2013; Gelderen vd., 2018).

KAYNAK

Adams, J., & Light, R. (2015). Scientific Consensus, the Law, and Same Sex Parenting Outcomes. Social Science Research, 53, 300–310. https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2015.06.008

Allen, D.W., Pakaluk, C., Price, J. (2013). Nontraditional families and childhood progress through school: A comment on Rosenfeld. Demography, 50, 1–7.

Baiocco, R., Carone, N., Ioverno, S., & Lingiardi, V. (2018). Same-sex and different-sex parent families in Italy: Is parents' sexual orientation associated with child health outcomes and parental dimensions? Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 39(7), 555–563. https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000583

Barbaro, N., Boutwell, B. B., Barnes, J. C. Shackelford, T. K. (2017). Rethinking the transmission gap: What behavioral genetics and evolutionary psychology mean for attachment theory: A comment on Verhage et al. (2016). Psychological Bulletin, 143(1), 107–113. https://doi.org/10.1037/bul0000066

Biblarz, J. T., Stacey J. (2010). How does the gender of parents matter? Journal of Marriage and Family, 72 (1), 3–22.

Bolderston, A., Ralph, S. (2016). Improving the health care experiences of lesbian , gay , bisexual and transgender patients. Radiography, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.radi.2016.04.011

Bos H. M., Gartrell N. K., van Balen, F., Peyser, H., Sandfort, T.G. (2008). Children in planned lesbian families: a cross-cultural comparison between the United States and the Netherlands. Am J Orthopsychiatry; (78), 211-219.

Bos, H. M., Knox, J. R., Gelderen, L. V. R., Gartrell, N. K. (2016). Same-Sex and Different-Sex Parent Households and Child Health Outcomes: Findings from the National Survey of Children's Health. J Dev Behav Pediatr, 37(3), 179–187.

Bos, H. M., Kuyper, L., Gartrell, N. K. (2017). A Population-Based Comparison of Female and Male Same-Sex Parent and Different-Sex Parent Households. Family Process, 57(1), 148–164. https://doi.org/10.1111/famp.12278

Bos, H. M., Gelderen, L. Van, & Gartrell, N. (2014). Lesbian and Heterosexual Two-Parent Families : Adolescent – Parent Relationship Quality and Adolescent Well-Being. https://doi.org/10.1007/s10826-014-9913-8

Bos, Henry, Gartrell, N., Gelderen, L. Van, & Bos, H. M. (2013). Adolescents in Lesbian Families : DSM- Oriented Scale Scores and Stigmatization Adolescents in Lesbian Families : DSM -Oriented Scale Scores and Stigmatization. May, 37–41. https://doi.org/10.1080/10538720.2013.782456

Brief for the American Sociological Association as Amicus Curiae Supporting Respondents. Perry Kristin M., Windsor Respondent Edith Schlain, Hollingsworth Dennis, Perry Kristin M., et al. 133 S.Ct. 2652 (2013) (no. 12-144) United States v. Edith Schlain Windsor, in her capacity as executor of the Estate of Thea Clara Spyer, et al. and Bipartisan Legal Advisory Group of The United States House of Representatives, 133 S.Ct. 2675 (2013) (no. 12-307), 2013 WL 840004.

Cadoret, A. (2002) Des parents comme les autres. Homosexualité et parenté Odile Jacob, Paris.

Cheng, S., Powell, B. (2015). Measurement, methods, and divergent patterns: Reassessing the effects of same-sex parents, Social Science Research, 52, 615-626..

Crowl, A., Ahn, S., & Baker, J. (2008). A Meta-Analysis of Developmental Outcomes for Children of Same-Sex and Heterosexual Parents. Journal of GLBT Family Studies, 4(3), 385–407.

Daniel, H., Butkus, R.. (2015) Lesbian, gay, bisexual, and transgender health disparities: executive summary of a policy position paper from the American College of Physicians. Ann Intern Med, 163(2), 135e7.

Demirgöz Bal, M. Toplumsal Cinsiyet Eşitsizliğine Genel Bakış. KASHED 2014; 1(1), 15-28.

Ekşi, A. (1990). Çocuk, Genç ve Anababalar. Bilgi Yayınevi.

European Commission. EUROSTAT. Statistics explained. Marriage and birth statistics – new ways of living together in the EU. URL: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Marriage_and_birth_statistics_-_new_ways_of_living_together_in_the_EU January 01, 2018.

Eyce, B. (2000). Tarihten Günümüze Türk Aile Yapısı. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi, 4, 223–243.

Farr, R. H., Bruun, S. T., Doss, K. M., & Patterson, C. J. (2017). Children ' s Gender-Typed Behavior from Early to Middle Childhood in Adoptive Families with Lesbian , Gay , and Heterosexual Parents. https://doi.org/10.1007/s11199-017-0812-5

Gartrell, N. , Bos, H. M. W. (2010). US national longitudinal lesbian family study: psychological adjustment of 17-year-old adolescents. Pediatrics, 126 (1), 1–11.

Gartrell, N., Bos, H., Peyser, H., Deck, A., Rodas, C. (2011). Family characteristics, custody arrangements, and adolescent psychological well-being after lesbian mothers break up. Family Relations, 60(5), 572–585.

Gartrell, N., Rodas, C., Deck, A., Peyser, H., Banks, A., Gartrell, N., Rodas, C., Deck, A., Peyser, H., & Banks, A. (2010). Feminism & Psychology. https://doi.org/10.1177/0959-353506062972

Gates, G. J., Brown, T. N. T. Marriage and same-sex couples after Obergefell. Williams Institute, UCLA School of Law. URL: http://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/Marriage-and-Same-sex-Couples-after-Obergefell-November-2015.pdf. June 2, 2016.

Gates, G. J. (2018). LGBT parenting in the United States. Williams Institute, UCLA School of Law. URL: http://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/LGBT-Parenting.pdf.

Gates, G. J., Brown, T. N. T. (2015). Marriage and Same-sex Couples after Obergefell. November, 1–4.

Gelderen, L. V. R., Bos, H. W. M., Jorgensen, T. D., Winstanley, A., Golombok, S., Rubio, B., Gross, M., Vecho, O., & Lamb, M. E. (2018). Wellbeing of gay fathers with children born through surrogacy : a comparison with lesbian-mother families and heterosexual IVF parent families. 33(1), 101–108. https://doi.org/10.1093/humrep/dex339

Gelderen, L. V. R., Bos, H. M. W., Gartrell, N., Hermanns, J., & Perrin, E. C. (2012). Quality of Life of Adolescents Raised from Birth by Lesbian Mothers : The US National Longitudinal Family Study. 33(1), 1–7.

GLMA. Gay and Lesbian Medical Association. Guidelines for care of lesbian, gay, bisexual, and transgender patients. Environment 2006. URL: http://www.qahc.org. au/files/shared/docs/GLMA_guide.pdf.

Goldberg, N. G., Bos, H.W., Gartrell, N. K. (2011). Substance use by adolescents of the USA National Longitudinal Lesbian Family Study. Journal of Health Psychology, 16(8). 1231–1240.

Golombok, S., Perry, B., Burston, A., Murray, C., Mooney-Somers, J., Stevens, M., & Golding, J. (2003). Children with Lesbian Parents: A Community Study. Developmental Psychology, 39(1), 20–33. https://doi.org/10.1037/0012-1649.39.1.20

Gülerce, A. (1996). Türkiye'de Ailelerin Psikolojik Örüntüleri. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Matbaası.

Hallaç, S., Öz, F. (2014). Aile Kavramına Kuramsal Bir Bakış. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 6(2), 142–153.

Hollenbach, A., (2014) Eckstrand K, Dreger A. Implementing curricular and institutional climate changes to improve health care for individuals who are LGBT, gender nonconforming, or born with DSD. A resource for medical educators. 1st Edition.

Johnson, S. M., O'Connor, E. (2002). The gay baby boom: The psychology of gay parenthood. New York: New York University Press.

Kille, L. W., Weigel, M. (2018). .Same-sex marriage and children's well-being: Research roundup Journalist's Resource. URL: https://journalistsresource.org/studies/society/gender-society/same-sex-marriage-children-well-being-research-roundup/ April 6, 2019

Küçükkaya, B., Kahyaoğlu Süt, H. (2018). Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin Lezbiyen, Gey, Biseksüel, Transgender ve İnterseks (LGBTİ) Bireylere İlişkin Tutumları. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED), 27(6), 373–383.

MacCallum. F. Golombok S. (2004). Children raised in fatherless families from infancy: a follow-up of children of lesbian and single heterosexual mothers at early adolescence. Journal of Psychology and Psychiatry 45, 1407–1419.

Mallet, P., Kindelberger, C. (2018). Personality and Individual Di ff erences Adolescents ' sociosexual orientation is related to attachment to their same- sex parent. Personality and Individual Differences, 126(November 2017), 7–11. https://doi.org/10.1016/j.paid.2018.01.013

Manning, W., Fettro, M., & Lamidi, E. (2014). Child Well-Being in Same Sex Parent Families: Review of Research Prepared for American Sociological Association Amicus Brief. Population Research and Policy Review, 33(4), 485–502.

Marks, L., Same-sex parenting and children's outcomes: A closer examination of the American psychological association's brief on lesbian and gay parenting. Social Science Research 2012; 41(4): 735-751

Marks, L. (2012). Same-sex parenting and children ' s outcomes : A closer examination of the American psychological association ' s brief on lesbian and gay parenting. Social Science Research, 41(4), 735–751. https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2012.03.006

Ocakçı, A.F. (2006). Aile merkezli hemşirelik bakımı: Çocuğun aile merkezli bakımı. 1. Baskı. Zonguldak, Dökel Matbaası, s. 8-27.

Özbay, C. (2015) Same-Sex Sexualities in Turkey. International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences, Second Edition, 870–874.

Perrin, E. C., Cohen, K. M., Gold, M., Ryan, C., Savin-williams, R. C., Schorzman, C. M. (2004). Gay and Lesbian Issues in Pediatric Health Care. December, 355–398. https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2004.08.001

Regnerus, M. (2012a). How different are the adult children of parents who have same-sex relationships ? Findings from the New Family Structures Study. Social Science Research, 41(4), 752–770. https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2012.03.009

Regnerus, M. (2012b) Parental same-sex relationships, family instability, and subsequent life outcomes for adult children: Answering critics of the new family structures study with additional analyses. Social Science Research, 41(6), 1367–1377.

Ricard, N. (2001). Maternités lesbiennes. Montreal, Les Éditions du Remue-Ménage and IREF, 189

Richwine, J., Marshall, J. A. (2012). The regnerus study: Social science on new family structures met with intolerance. The Heritage Foundation Leadership for America, 2736.

Rosenfeld, M. (2010). Nontraditional Families and Childhood Progress Through School. Demography, 47, 7555–7775.

Ross, L. E., Steele, L., & Sapiro, B. (2005). Perceptions of Predisposing and Protective Factors for Perinatal Depression in Same-Sex Parents. Journal of Midwifery & Women's Health, 50(6), e65–e70. https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2005.08.002

Sirmen, K. S. (2009). Eşcinsel Birliktelikler ve Bunların Kanunlar İhtilafı Hukukunda Düzenlenişi. Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi, 58(4), 825–880.

Stacey, J., Biblarz, T. J. (2011). (How) Does The Sexual Orıentatıon Of Parents Matter ? 66(2), 159–183.

Şener, A., Terzioğlu, G. (2002). Ailede Eşler Arası Uyuma Etki Eden Faktörlerin Araştırılması. Ankara, Başbakanlık Aile Araştırma Kurumu Başkanlığı.

Türk Medeni Kanun. (1985). Evlendirme Yönetmeliği (pp. 2169–2189).

Weber, S. (2010). Nursing care of families with parents who are lesbian, gay, bisexual, or transgender. Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing, 23(1), 11–16. https://doi.org/10.1111/j.1744-6171.2009.00211.x

Yasan, C. 2014. İstanbul'daki Eşcinsel Düğünü Üzerine Hukuki Bir Değerlendirme. URL: https://m.bianet.org/bianet/lgbti/158835-istanbul-daki-escinsel-dugunu-uzerine-hukuki-bir-degerlendirme. April 05, 2019

Bölüm 29

mTOR SİNYAL YOLAĞI VE KANSERLE İLİŞKİSİ

Mustafa MAKAV[1]
Hatice BEŞEREN[2]
Volkan GELEN[1]

1 Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars
2 Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Kars

Giriş

Karsinogenez sürecinde hücre canlılığı, büyüme kontrolü ve farklılaşma gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonlar yavaş yavaş ortaya çıkar (Figlin vd., 2008). Normal hücrelerdeki sinyal iletim yollarını ve sinyal proteinlerini hedefleyen onkojenik mutasyonlar sonucu meydana gelen değişiklikler, hücre proliferasyonunun veya sağkalımının kontrolünü ortadan kaldırır. Kanserde önemli olduğu tespit edilen sinyal iletim yolları arasında PI3K / AKT kinaz (Fosfatidilinositol 3-kinaz / Akt) yolu, protein kinaz C ailesi (PKC), mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK) ailesi ve Ras / Raf / MEK / ERK, JAKSTAT sinyal zincirleri yer alır (Zhou & Huang, 2010). PI3K / AKT sinyal yolu, çoğu insan kanseri türlerinde kontrolsüz aktivite göstermektedir (Feng, Zhang, Levine, & Jin, 2005; Toschi, Lee, Gadir, Ohh, & Foster, 2008). Foshotidylinositol-3-kinaz (PI3K) yolu, epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok büyüme faktörü tarafından aktive edilebilir ve bir dizi önemli sinyal yolu bileşeninin aktivasyonunu sağlar. Bu bileşenlerden biri rapamisin protein kompleksinin memeli hedefidir (mTOR) (Thomas & Hall, 1997). 'Rapamisinin memeli hedefi' (mTOR) olarak adlandırılan bu hücre içi yol, esasen hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan ve rapamisin tarafından inhibe edilebilen bir serin / treonin protein kinazdır (Laplante & Sabatini, 2012). Bu yolun aktivasyonu, kanser hücrelerinin çoğalması, hayatta kalması, kemoterapi direnci ve anjiyogenez süreçleri ile ilgilidir ve kanser tedavisi için alternatif bir moleküler hedef olarak görülür (Yecies & Manning, 2011).

mTOR kompleksleri

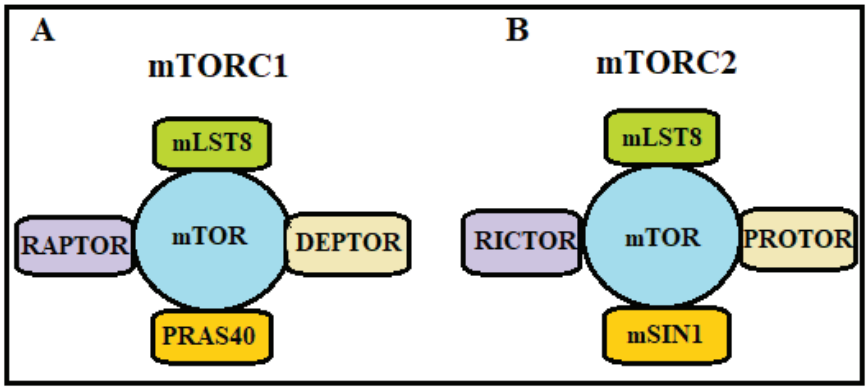
mTOR, yapısal olarak farklı iki kompleksin katalitik alt birimidir: Bu kompleksler mTORC1 ve mTORC2 dir (Kalaany & Sabatini, 2009). Her iki kompleks de farklı hücre altı bölmelere yerleşir, böylece bu alt bölmelerin aktivasyonlarını ve fonksiyonlarını etkiler (Evans, Donnelly, Emslie-Smith, Alessi, & Morris, 2005).

mTORC1

mTOR Kompleksi 1 (mTORC1) mTOR, SEC13 protein 8 (mLST8), RAPTOR, PRAS40 ve DEPTOR çekirdek olmayan bileşenlerden oluşmuştur (Brown, Hunger, Docanto, & Simpson, 2010; Kalender vd., 2010). Bu kompleks hücre büyümesi, hücre çoğalması ve protein sentezini gibi bir çok biyolojik süreci kontrol eder (Kalaany & Sabatini, 2009; Sancak vd., 2007). mTORC1'in aktivitesi rapamisin, insülin, büyüme faktörleri, fosfatidik asit, bazı amino asitler ve bunların türevleri (örneğin, l-lösin ve β-hidroksi β-metilbutirik asit), mekanik uyaranlar, hipoksi ve oksidatif stres gibi bir çok faktör tarafından düzenlenir (Hsieh vd., 2012; Larsson vd., 2012; Thoreen vd., 2012).

mTORC2

mTOR Kompleksi 2 (mTORC2), mTOR, rapamisine duyarsız mTOR (RICTOR), mLST8, PROTOR ve memeli stresle aktive protein kinaz etkileşen protein 1'den (mSIN1) oluştuğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Guertin vd., 2009; Thoreen vd., 2009). mTORC2'nin hücrenin plazma membranında ve bazı hücre organallerine (mitokondride, endoplazmik retikulumda ve lizozom) yerleştiği daha önceden yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir (Betz & Hall, 2013). Yapılan çalışmalar neticesinde mTORC2'nin, F-aktin stres lifleri, paxillin, RhoA, Rac1, Cdc42 ve protein kinaz Ca (PKCa) stimülasyonu yoluyla aktin hücre iskeletinin önemli bir regülatörü olarak işlev gördüğü rapor edilmiştir (Dowling vd., 2010). mTORC2 ayrıca serin / treonin protein kinaz Akt / PKB'yi serin kalıntı Ser473 üzerinde fosforile eder, böylece metabolizmayı ve hayatta kalmayı etkiler (Horie vd., 2004; Menon vd., 2012). Akt'ın serin kalıntısı Ser473'ün mTORC2 tarafından fosforilasyonu, PDK1 tarafından treonin kalıntısı Thr308 üzerinde Akt fosforilasyonunu uyarır ve tam Akt aktivasyonuna yol açar (Guertin vd., 2009; Kim & Guan, 2011). Ek olarak, mTORC2 tirozin protein kinaz aktivitesi sergiler ve tirozin kalıntıları Tyr1131 / 1136 ve Tyr1146 / 1151 üzerinde insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörünü (IGF-IR) ve insülin reseptörünü (InsR) fosforile eder ve IGF'nin tam aktivasyonuna yol açar (Evans vd., 2005).



Şekil1. mTORC1 (A) ve mTORC2 (B) komplekslerinin bileşenleri.

Rapamisin tarafından inhibisyon

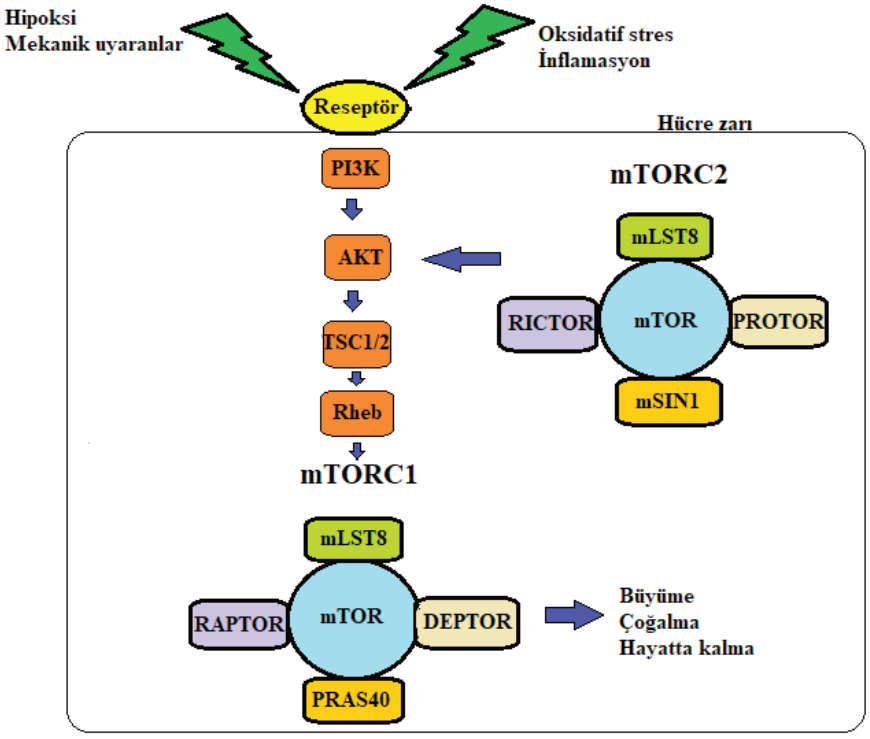
Rapamisin mTORC1'i inhibe eder ve bu ilacın yararlı etkilerinin çoğunu sağlar gibi görünmektedir (hayvan çalışmalarında yaşam süresi uzatması dahil). Rapamisin, mTORC2 üzerinde daha uzun süreli bir maruziyet altında sadece belirli hücre tiplerinde inhibe eder. MTORC2'nin bozulması, azalmış glikoz toleransı ve insüline duyarsızlığın diyabetik benzeri semptomlarını üretir (Kim & Guan, 2011; Pérez-Gómez vd., 2005).

Kanserde mTOR

Çeşitli hastalıkların düzenlenmesinde mTOR yolağının öneminin olduğu daha önceden belirlenmiştir. Kanser bu hastalıkların başında gelmektedir (Brugge, Hung, & Mills, 2007; Guertin & Sabatini, 2007). Kanser ile mTOR aktivasyonu arasındaki ilişkide özellikle mTOR'un negatif düzenleyicilerinin mutasyonları sorumlu olduğu görülmüştür. Yine mTOR sinyallemesinin aşırı aktivasyonu, tümör gelişmesine önemli ölçüde katkıda bulunur. mTOR aktivitesinin meme, prostat, akciğer, melanom, mesane, beyin ve böbrek karsinomları da dahil olmak üzere birçok kanser tipinde deregülasyona uğradığı gözlemlenmiştir (Pérez-Gómez vd., 2005, s.). Tümör baskılayıcı PTEN genindeki mutasyonlar kanser oluşmasını tetikleyen en yaygın nedenlerdendir. Ek olarak, mTOR aktivitesi, PI3K veya Akt aktivitesinin artmasının bir sonucu olarak birçok kanserde düzensizleşir (Tennant, Duran, Boulahbel, & Gottlieb, 2009). Benzer şekilde, aşağı akım mTOR efektörlerinin 4E-BP1, S6K ve eIF4E'nin aşırı ekspresyonu kötü prognozu ile ilişkilidir (Seltzer vd., 2010). Ayrıca, mTOR aktivitesini inhibe eden TSC proteinlerindeki mutasyonlar, benign lezyonlar olarak ortaya çıkan ve renal hücreli karsinom riskini artıran tüberoz skleroz kompleksi adı verilen bir duruma yol açabilir (Wang vd., 2010). Bir başka etki mekanizmasına bakıldığında mTOR aktivitesinin artmasının, temel olarak protein sentezi üzerindeki etkisi sayesinde hücre döngüsü ilerlemesini teşvik ettiği ve hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, aktif mTOR otofajiyi inhibe ederek dolaylı yoldan tümör büyümesini de destekler (Chen vd., 2010). Bunların yanında HIF1A'nın translasyonunu arttırarak ve anjiyogenezi destekleyerek, karsinoma hücrelerine oksijen ve besin maddeleri sağlamada yapısal olarak etkinleştirilmiş mTOR fonksiyonları vardır. mTOR, kanserli hücrelerin başka bir metabolik adaptasyonuna, artmış büyüme hızlarını, glikolitik metabolizmanın aktivasyonunu desteklemek için yardımcı olur. mTOR'un, özellikle mTORC2'nin bir substratı olan Akt2, glikolitik enzim PKM2'nin ekspresyonunu düzenler, böylece Warburg etkisine katkıda bulunur (Kenyon, 2010). Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre mTOR hem hücre büyümesinin hem de metabolizmanın anormal düzenlenmesinin kanser gelişimi ve ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir (Laplante & Sabatini, 2012). Kanser gelişimi sırasında metabolizmada değişiklikler, obezite ve diyabetin kanser için risk faktörleri olduğu ve diyetin tümör büyümesini etkileyebileceği gözlemiyle desteklenmektedir (Feng vd., 2005; Toschi vd., 2008). Diyabet tedavisinde oldukça sık kullanımı olan metforminin kanser insidansını azalttığı görülmüştür (Laplante & Sabatini, 2012; Thomas & Hall, 1997). Görüldüğü gibi, mTOR sinyali metabolizmadada merkezi bir rol oynar. Bir mTOR sinyal kusurunun hem metabolik bozukluklara hem de kansere neden olabilmesi, mTOR'un kanser gelişimini ve metabolizmasını bağladığını gösterir. Bu, metforminin, AMPK ve REDD1'in aktivasyonu

ve rag GTPaz'a duyarlı bir mekanizma ile kanseri azaltmanın yanı sıra mTORC1 sinyalini inhibe ettiği gözlemiyle desteklenmektedir (Dazert & Hall, 2011; Yecies & Manning, 2011). Yakın tarihli bir çalışma, metforminin anti-proliferatif aktivitesinin, translasyondaki 4E-BP kaynaklı azalmaya bağlı olduğunu göstermiştir (Jalving vd., 2010). mTORC1, 4E-BP'nin inhibisyonu yoluyla, pro-onkojenik mRNA'ların 50 terminal oligopirimidin (50 TOP) motifiyle çevirisini aktive ettiği görülmektedir (Evans vd., 2005; Kalaany & Sabatini, 2009). Bu veriler, 4E-BP'nin mTORC1 tarafından düzenlenmesinin özellikle hücre çoğalması ve kanser gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. 4E-BP'nin mTOR bağımlı fosforilasyonunu sadece kısmen inhibe eden rapamisin ve analogları (rapaloglar) kanser tedavisi olarak sadece kısmen başarılıdır (Benjamin, Colombi, Moroni, & Hall, 2011). Öte yandan, mTOR'u (Laplante & Sabatini, 2012) tamamen inhibe eden ve dolayısıyla 4E-BP fosforilasyonunu tamamen durduran ATP rekabetçi mTOR inhibitörü daha güçlü antitümör etkilere sahiptir (Dazert & Hall, 2011). Dowling ve ark. (2010) mTORC1'in hücre çoğalmasını sadece 4E-BP ile kontrol ederken, S6K ile hücre büyümesini düzenlediğini önermiştir. Bu, memeli hücrelerinde hücre boyutu ve hücre döngüsü ilerlemesinin kontrolünün birbirinden bağımsız olduğu anlamına gelir. Bununla birlikte, çoğalmanın hücre büyümesinden bağımsız olarak nasıl meydana gelebileceği henüz netleştirilmemiştir. mTOR'un metabolizma ve kansere bağlandığını, hiperaktif mTORC1 sinyalli LTsc-1KO farelerinin glikoz ve lipit homeostazındaki kusurlar da dâhil olmak üzere metabolik anormallikler gösterdiğini ve daha sonra HCC geliştirdiğini gösteren kanıtlar araştırmalarda rapor edilmiştir (Kalender vd., 2010; Larsson vd., 2012). İlginç bir şekilde, artmış mTORC1 aktivitesi gösteren karaciğere özgü Pten nakavt fareleri, karaciğer kanserinin başlamasından önce hepatik steatoz geliştirir (Hsieh vd., 2012). Tümör baskılayıcı PTEN de mTORC2'nin negatif bir regülatörüdür ve PT kaybının neden olduğu prostat kanserinin gelişimi için mTORC2 gereklidir (Guertin vd., 2009). mTORC2'nin ribozomlarla ilişkisi PTEN eksikliği olan melanom hücre dizilerinde artar ve bu da Akt fosforilasyonunun artmasına neden olur (Thomas & Hall, 1997). Bununla birlikte, ribozomlarla etkileşim üzerine mTORC2'nin etkinleştirildiği mekanizmanın hala açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Glutaminoliz, metabolizma ve kanser arasında mTOR ile ilgili ilginç bir bağlantı sağlar. Yüksek oranda çoğalan kanser hücreleri genellikle glutamin bağımlısıdır ve tümör büyümesi, glutaminolizin ilk aşamasını katalize eden enzim olan glutaminazın (GLS) aktivitesi ile ilişkilidir (Horie vd., 2004; Menon vd., 2012). Tersine, GLS'nin inhibisyonu kanser gelişimini engeller ve bazı gliomalarda büyümeyi yavaşlatır (Guertin vd., 2009; Horie vd., 2004). Bazı çalışmalarla glutaminolizin mTORC1'i aktive ettiğini, böylece hücre büyümesini desteklediğini ve otofajiyi inhibe ettiğini göstermiştir (Kim & Guan, 2011). Bu bulgular glutaminolizin, kısmende olsa mTORC1 aktivasyonu yoluyla kanseri teşvik ettiğini gös-

termektedir. Sonuç olarak mTOR sinyal yolağının etkinliği, bu etkinliğin nasıl gerçekleşeceği ve nasıl baskılanacağı, bunun yanı sıra mTOR sinyal yolağının kanser gelişimi ve kanserin baskılanmasındaki önemi üzerinde durulmuştur.



Şekil 2. Hücrenin büyümesi, çoğalması ve hayatta kalma sürecinde mTORC1 ve mTORC2 ile PI3K/AKT/MTOR sinyal yolunun etkisi.

Kaynaklar

Benjamin, D., Colombi, M., Moroni, C., & Hall, M. N. (2011). Rapamycin passes the torch: A new generation of mTOR inhibitors. *Nature reviews Drug discovery*, *10*(11), 868–880.

Betz, C., & Hall, M. N. (2013). Where is mTOR and what is it doing there? *Journal of Cell Biology*, *203*(4), 563-574. https://doi.org/10.1083/jcb.201306041

Brown, K. A., Hunger, N. I., Docanto, M., & Simpson, E. R. (2010). Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. *Breast Cancer Research and Treatment*, *123*(2), 591-596. https://doi.org/10.1007/s10549-010-0834-y

Brugge, J., Hung, M.-C., & Mills, G. B. (2007). A New Mutational aktivation in the PI3K Pathway. *Cancer Cell*, *12*(2), 104-107. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.07.014

Chen, C.-C., Jeon, S.-M., Bhaskar, P. T., Nogueira, V., Sundararajan, D., Tonic, I., … Hay, N. (2010). FoxOs Inhibit mTORC1 and Activate Akt by Inducing the Expression of Sestrin3 and Rictor. *Developmental Cell*, *18*(4), 592-604. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.03.008

Dazert, E., & Hall, M. N. (2011). MTOR signaling in disease. *Current opinion in cell biology*, *23*(6), 744–755.

Dowling, R. J. O., Topisirovic, I., Alain, T., Bidinosti, M., Fonseca, B. D., Petroulakis, E., … Sonenberg, N. (2010). MTORC1-Mediated Cell Proliferation, But Not Cell Growth, Controlled by the 4E-BPs. *Science*, *328*(5982), 1172-1176. https://doi.org/10.1126/science.1187532

Evans, J. M., Donnelly, L. A., Emslie-Smith, A. M., Alessi, D. R., & Morris, A. D. (2005). Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Bmj*, *330*(7503), 1304–1305.

Feng, Z., Zhang, H., Levine, A. J., & Jin, S. (2005). The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(23), 8204–8209.

Figlin, R. A., Brown, E., Armstrong, A. J., Akerley, W., Benson 3rd, A. B., Burstein, H. J., … Hudes, G. R. (2008). NCCN Task Force Report: MTOR inhibition in solid tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, *6*, S1–20.

Guertin, D. A., & Sabatini, D. M. (2007). Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell*, *12*(1), 9-22. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.05.008

Guertin, D. A., Stevens, D. M., Saitoh, M., Kinkel, S., Crosby, K., Sheen, J.-H., … Sabatini, D. M. (2009). MTOR Complex 2 Is Required for the Development of Prostate Cancer Induced by Pten Loss in Mice. *Cancer Cell*, *15*(2), 148-159. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.12.017

Horie, Y., Suzuki, A., Kataoka, E., Sasaki, T., Hamada, K., Sasaki, J., … Nakano, T. (2004). Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *The Journal of Clinical Investigation*, *113*(12), 1774-1783. https://doi.org/10.1172/JCI20513

Hsieh, A. C., Liu, Y., Edlind, M. P., Ingolia, N. T., Janes, M. R., Sher, A., … Ruggero, D. (2012). The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis. *Nature*, *485*(7396), 55-61. https://doi.org/10.1038/nature10912

Jalving, M., Gietema, J. A., Lefrandt, J. D., de Jong, S., Reyners, A. K., Gans, R. O., & de Vries, E. G. (2010). Metformin: Taking away the candy for cancer? *European journal of cancer*, *46*(13), 2369–2380.

Kalaany, N. Y., & Sabatini, D. M. (2009). Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature*, *458*(7239), 725–731.

Kalender, A., Selvaraj, A., Kim, S. Y., Gulati, P., Brûlé, S., Viollet, B., … Thomas, G. (2010). Metformin, Independent of AMPK, Inhibits mTORC1 in a Rag GTPase-Dependent Manner. *Cell Metabolism*, *11*(5), 390-401. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.014

Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, *464*(7288), 504-512. https://doi.org/10.1038/nature08980

Kim, J., & Guan, K.-L. (2011). Amino Acid Signaling in TOR Activation. *Annual Review of Biochemistry*, *80*(1), 1001-1032. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062209-094414

Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). MTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, *149*(2), 274–293.

Larsson, O., Morita, M., Topisirovic, I., Alain, T., Blouin, M.-J., Pollak, M., & Sonenberg, N. (2012). Distinct perturbation of the translatome by the antidiabetic drug metformin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(23), 8977-8982. https://doi.org/10.1073/pnas.1201689109

Menon, S., Yecies, J. L., Zhang, H. H., Howell, J. J., Nicholatos, J., Harputlugil, E., … Manning, B. D. (2012). Chronic Activation of mTOR Complex 1 Is Sufficient to Cause Hepatocellular Carcinoma in Mice. *Science Signaling*, *5*(217), ra24-ra24. https://doi.org/10.1126/scisignal.2002739

Pérez-Gómez, C., Campos-Sandoval, J. A., Alonso, F. J., Segura, J. A., Manzanares, E., Ruiz-Sánchez, P., … Matés, J. M. (2005). Co-expression of glutaminase K and L isoenzymes in human tumour cells. *Biochemical Journal*, *386*(3), 535-542. https://doi.org/10.1042/BJ20040996

Sancak, Y., Thoreen, C. C., Peterson, T. R., Lindquist, R. A., Kang, S. A., Spooner, E., … Sabatini, D. M. (2007). PRAS40 Is an Insulin-Regulated Inhibitor of the mTORC1 Protein Kinase. *Molecular Cell*, *25*(6), 903-915. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.03.003

Seltzer, M. J., Bennett, B. D., Joshi, A. D., Gao, P., Thomas, A. G., Ferraris, D. V., … Riggins, G. J. (2010). Inhibition of Glutaminase Preferentially Slows Growth of Glioma Cells with Mutant IDH1. *Cancer Research*, *70*(22), 8981-8987. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1666

Tennant, D. A., Duran, R. V., Boulahbel, H., & Gottlieb, E. (2009). Metabolic transformation in cancer. *Carcinogenesis*, *30*(8), 1269-1280. https://doi.org/10.1093/carcin/bgp070

Thomas, G., & Hall, M. N. (1997). TOR signalling and control of cell growth. *Current Opinion in Cell Biology*, *9*(6), 782-787. https://doi.org/10.1016/S0955-0674(97)80078-6

Thoreen, C. C., Chantranupong, L., Keys, H. R., Wang, T., Gray, N. S., & Sabatini, D. M. (2012). A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. *Nature*, *485*(7396), 109-113. https://doi.org/10.1038/nature11083

Thoreen, C. C., Kang, S. A., Chang, J. W., Liu, Q., Zhang, J., Gao, Y., … Gray, N. S. (2009). An ATP-competitive Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Reveals Rapamycin-resistant Functions of mTORC1. *Journal of Biological Chemistry*, *284*(12), 8023-8032. https://doi.org/10.1074/jbc.M900301200

Toschi, A., Lee, E., Gadir, N., Ohh, M., & Foster, D. A. (2008). Differential dependence of hypoxia-inducible factors 1α and 2α on mTORC1 and mTORC2. *Journal of Biological Chemistry*, *283*(50), 34495–34499.

Wang, J.-B., Erickson, J. W., Fuji, R., Ramachandran, S., Gao, P., Dinavahi, R., … Cerione, R. A. (2010). Targeting Mitochondrial Glutaminase Activity Inhibits Oncogenic Transformation. *Cancer Cell*, *18*(3), 207-219. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.08.009

Yecies, J. L., & Manning, B. D. (2011). MTOR links oncogenic signaling to tumor cell metabolism. *Journal of molecular medicine*, *89*(3), 221–228.

Zhou, H., & Huang, S. (2010). MTOR signaling in cancer cell motility and tumor metastasis. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, *20*(1).

Bölüm 30

YAŞLANMA VE PERİODONTAL DURUM

Fatma UÇAN YARKAÇ[1]
Ümmühan TEKIN ATAY[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya
2 Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya

Yaşlanma Ve Periodontal Durum

Günümüzde yaşam standartlarının yükselmesi, yaşam süresinin uzamasına ve dolayısıyla yaşlı nüfusta belirgin bir artışa sebep olmaktadır (Güleç Ve Tekbaş, 1997). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşlılık tanımı olarak kronolojik yaşı dikkate almakta ve "65 yaş ve üzeri" bireyleri yaşlı bireyler olarak kabul etmektedir (Group, 1972). Dünya çapında, 60 yaş ve üstü insanların oranının diğer tüm yaş gruplarından daha hızlı artmakta olduğu, 1970 ile 2025 yılları arasında tüm dünyada yaşlı nüfusunda yaklaşık 694 milyon veya %223'lük bir büyüme görüleceği öngörülmektedir. Dahası, 2025 yılında yaşlı nüfusunun iki katına çıkması, 2050'de ise yaklaşık 2 milyar olacağı beklenmektedir(Organization, 2002).

Yaşla birlikte vücutta hem fiziksel hem de immünolojik değişiklikler meydana gelir. İnsanlar yaşlandıkça tüm vücutta olduğu gibi ağız boşluğunda da bir takım fizyolojik değişiklikler gözlenir ve bu durum yaşlanma sürecinin normal bir parçası olarak kabul edilir. Ancak yaşlılık döneminde fizyolojik olmayan ve tedavi gerektiren patolojik değişiklikler de çok yaygındır (Lamster ve ark., 2016). Bu değişikliklerin yaşlanma sürecinin bir parçası mı olduğu yoksa yaşlanmadan bağımsız mı görüldüğünün belirlenmesi, yaşlanma ile birlikte vücutta bir takım hastalıkların görülme sıklığı arttığı için zor olabilir(López-Otín ve ark., 2013). Bireylerde yaşlanma ile birlikte diş kayıplarında artış, tükürük akış hızında azalma, ağız mukozası ve çiğneme kaslarında atrofi meydana gelir. Yaşlanmayla birlikte periodonsiyum üzerinde de bazı değişiklikler gözlenir (Gershen, 1991). Bu değişiklikler periodontal inflamasyon varlığında şiddetlenir ve fonksiyon kaybına yol açabilir (Hajishengallis, 2014). Hem alveoler kemiğin hem de periodontal ataşmanın orta derecede kaybı yaşlı bireylerde yaygın görülen bir durum iken, şiddetli periodontitis (6 mm veya daha fazla periodontal ataşman kaybı ve en az bir dişi içeren %50 veya daha fazla radyografik kemik kaybı) yaşlanmanın doğal bir sonucu değildir (Burt, 1994). Bununla birlikte son zamanlarda yapılan bir çalışmada periodontal hastalıkların dünya genelinde yaşlılık döneminde önde gelen sağlık problemlerinden olduğu bildirilmiştir

Yaşlanan Bağışıklık Sistemi ve Periodontal Durum

Bağışıklık sistemi, organizma içinde çok sayıda farklı hücrenin, "yabancı saldırılara" karşı organizmayı korumak için doğrudan veya dolaylı olarak birbirleriyle etkileşime girdiği karmaşık bir sistemdir. Bağışıklık yanıtının mekanizmaları, doğal ve adaptif bağışıklık olarak ikiye ayrılmıştır(O'Connor ve ark., 2014).

Doğal bağışıklık sistemi, zararlı uyaranlara karşı verilen spesifik olmayan tepkilerdir. Doğuştan gelen yanıt, hem anatomik hem de biyokimyasal bariyerleri, esas olarak monositlerin, doğal öldürücü hücrelerin ve

dendritik hücrelerin aracılık ettiği spesifik olmayan hücresel yanıtı içerir. Doğal bağışıklıkta; bir dizi koruyucu hücre fiziksel ve kimyasal bir bariyer sağlamak için biyomoleküller ile etkileşime girerken, patojenlerden edinilmiş bağışıklık hücrelerine antijenler sunarak adaptif bağışıklık sisteminin aktive edilmesi için de önemli bir görev üstlenir.

Adaptif veya kazanılmış bağışıklık sistemi ise enfekte ajanın tanınması sağlar. Böylece enfeksiyonun neden olduğu kolonizasyon, replikasyon ve dokudaki fonksiyon bozukluklarını önlemek için hücreleri ve molekülleri uyarır. Dahası, vücut enfeksiyona neden olan ajan ile tekrar karşılaştığında arttırılmış bir koruyucu konak yanıtı (immünolojik hafıza) oluşturur. Doğal ve adaptif bağışıklık sistemi vücutta homeostazı korumak ve uyaranlara karşı savunma oluşturmak için birlikte çalışır(O'Connor ve ark., 2014).

Yaşlanma sürecinden her iki sistem de etkilenir; ancak adaptif yanıtın, bağışıklık sistemindeki yaşa bağlı değişikliklerden daha fazla etkilendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur(Franceschi ve ark., 2000). Yaşlanma ile birlikte bağışıklık yanıtının oluşmasında/aktivasyonunda bozulma, enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, neoplazi gelişiminde ve genel morbidite ve mortalitede bir artış gözlenir(O'Connor ve ark., 2014).

İmmün yanıtta gözlenen bu yaşlanma periodontal hastalık patogeneziyle ilişkili immün-inflamatuar mekanizmaları da etkilemektedir. İlerleyen yaş ile birlikte periodontal doku yıkımının arttığı düşünülmektedir. Yaşla birlikte gözlenen bu doku yıkımını açıklamak için farklı hipotezler öne sürülmüştür. **"Kümülatif"** hipotezi, artmış periodontal doku yıkımının, periodontitisin etkilerine kronik maruziyet ile açıklanabileceğini savunmaktadır. **"Yaşa bağlı yatkınlık"** hipotezi ise ilerleyen yaşla bağışıklık sisteminde gözlenen düzensizliğin veya bozulmanın periodontitis riskini artırdığını öne sürmektedir. "İmmünosenesans" olarak da bilinen bu kavram, temel olarak yaşam boyu uzamış antijenik stimülasyon ve/veya stres yanıtının bir sonucu olarak enfeksiyonlara, neoplaziye ve otoimmün belirtilere daha fazla yatkınlığa yol açan bağışıklık sisteminin aşamalı bir modifikasyonu olarak tanımlanır(McElhaney ve ark., 2012; Michaud ve ark., 2013). Çok sayıda çalışmadan elde edilen kanıtlar, gingivitis ve periodontitis dahil olmak üzere periodontal hastalıkların patogenezinde hem doğal hem de adaptif bağışıklığın çeşitli unsurlarının ilişkisini göstermektedir (Bartold ve Van Dyke, 2013). Genç bireylere kıyasla yaşlı bireylerde enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, artan otoimmünite, aşıların etkinliğinin azalması, gecikmiş yara iyileşmesi ve gecikmiş doku onarımı görülmüştür. Bu sonuçlar bağışıklık fonksiyonunun yaşla birlikte değiştiğini desteklemektedir (Goronzy ve Weyand, 2012). Yaşla birlikte bağışıklık sisteminde görülen bu değişiklikler, nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık sisteminde kilit rol oynayan hücrelerdeki işlev değişikliklerinden dolayı olu-

şabilir. Örneğin hücre yüzeyi reseptör ekspresyonundaki ve sinyal iletim yollarındaki değişiklikler, apopitoz mekanizması, kemotaksis mekanizması ve proinflamatuar sitokinlerin üretimiyle ilgili fonksiyonel değişiklikler, bağışıklık sisteminde mutlak yetersizliğe neden olmaz. Bunun yerine bağışıklık sisteminde düzensizliklere, sistemik enflamatuar durumda artışa ve enfeksiyona karşı artan duyarlılığa sebep olur(Gomez ve ark., 2008; Hajishengallis, 2010; Goronzy ve Weyand, 2012).

Yaşlanmanın Periodontal Dokular Üzerine Etkisi

Periodontal hastalıklar, yaşlı bireylerde sık gözlenen kronik hastalıklardan biridir. Periodontal hastalıklarda görülen kronik enflamasyon, yaşlanmanın ve yaş ile ilişkili hastalıkların belirgin bir özelliğidir (Reynolds, 2014). Yaşlılarda gözlenen periodontal hastalıklar spesifik bir hastalık türü değildir. Yetişkin hayatı boyunca devam eden kronik periodontal hastalığın ve yaşam boyunca dişetinin kümülatif bakteriyal plağa maruz kalmasının bir sonucu olarak gözlenir. Yaşlanma süreciyle birlikte konak savunmasının zayıflaması da periodonsiyumun plak ile indüklenen yıkımına katkıda bulunabilir. Bununla birlikte yaşlanmayla birlikte periodontal dokular üzerinde de bazı değişiklikler gözlenmektedir(Boehm ve Scannapieco, 2007).

Dişeti

Yaşlı bireylerde ağız epitelinin inceldiği ve keratinizasyon derecesinin azaldığı görülmüştür. Yaşlı bireylerde dişetinde gözlenen bu durum uzun vadede periodontal durumu etkileyebilmekte, bakteriyel antijenlere karşı epitel geçirgenliğini artırabilmekte ve fonksiyonel travmaya karşı direnci azaltabilmektedir(Berglundh ve ark., 1991).

Dişeti, epitel ve bağ dokusu hücrelerinden oluşur (Van der Velden, 1984; Newman ve Takei, 2006). Histolojik olarak yaşlanmanın dişeti üzerindeki etkisi incelendiğinde, yaşlılıkta retepeglerin yassılaştığı ya da epitelyal bağlantıların yüksekliğinin arttığına dair birbiriyle çelişen görüşler vardır(Van der Velden, 1984; Bathla, 2011). Yaş arttıkça hücresel elementlerin sayısının azaldığı bildirilmiştir (Van der Velden, 1984). Periodontal bağ dokusunun sentezindeki ana hücre olan fibroblastlarda da yaşla birlikte fonksiyonel ve yapısal değişiklikler meydana gelmektedir(Hou ve Yaeger, 1993; Dumas ve ark., 1994; Abiko ve ark., 1998; Takatsu ve ark., 1999). Dişeti fibroblastları (DF'ler), bakteri hücre duvarlarında bulunan lipopolisakkaritlerlerden (LPS) ve bakteriyel ürünlerden sürekli olarak etkilenebilir. Lipopolisakkaritler, prostaglandin E2 (PGE2), interlökin (IL) -1β ve plazminojen aktivatörü (PA) gibi bazı enflamatuar sitokinleri serbest bırakmak için dişeti fibroblastlarını indükler(Sismey-Durrant ve Hopps, 1991; Abiko ve ark., 1998). Bu enflamatuar aracıların hem dişeti fibroblastları hem de periodontal ligament fibroblastları (PLF'ler) üzerindeki etkisi, periodontal hastalığın şiddetinde önemli bir faktör olabilir (Abiko

ve ark., 1998). İn vitro yapılan çalışmalarda genç ve yaşlı bireylerin dişeti fibroblastlarında protein sentezinde farklılıklar olduğu gözlenmiştir(Johnson ve ark., 1986).

Yaşlı bireylerde, bağ dokusunda kollajenin yapımı ve yıkımı arasındaki denge bozulmuş olup, yıkım mekanizmalarında artış görülür (Lee ve McCulloch, 1997). Yaşla kollajen üretimi beş kattan fazla azalmaktadır(Johnson ve ark., 1986)

Dişeti fibroblastlarındaki yaşlanma süreci, kollajen alfa-1 geninin DNA yapısı metilasyonunda bir artışa, ardından mRNA seviyelerinde ve kollajen tip I sentezinde bir azalmaya neden olur (Takatsu ve ark., 1999). Dahası, dişeti fibroblastları tarafından in vitro olarak salgılanan hücre dışı matris proteoglikanların bileşiminde de değişiklikler görülmektedir. Eski fibroblastlar tarafından salgılanan proteoglikanların, heparan sülfat oranlarında bir artış olduğu, kondroitin sülfat oranlarında ise bir azalma olduğu belirtilmiştir (Bartold ve ark., 1986).

Yaşlanmayla birlikte dişeti çekilmesi miktarının arttığı bildirilmiştir. Dişeti çekilmesiyle birlikte de birleşim epitelinin konumunun değişebileceği öne sürülmüştür. Yaşlanmanın birleşim epiteli üzerindeki etkisi uzun yıllardır araştırılmış ve tartışmalı sonuçlar ortaya konmuştur. Bazı raporlar, birleşim epitelinin sağlıklı kişilerdeki konumundan (yani mine üzerindeki) dişeti çekilmesiyle birlikte kök yüzeyinde daha apikal bir konuma göç ettiğini göstermektedir (Berglundh ve ark., 1991). Dişin aşınmasının bir sonucu olarak karşıt diş ile oklüzal temasın (yani pasif erüpsiyon) sürdürülmesi amacıyla birleşim epitelinin kök yüzeyine doğru göç ettiği savunuluştur. Diğer hayvan çalışmalarında ise apikal göç gözlenmemiştir (Lindhe ve ark., 1975; Baker ve Seymour, 1976; Berglundh ve ark., 1991). Devam eden dişeti çekilmesiyle birlikte yapışık dişetinin genişliğinin yaşla birlikte azalması beklenir, ancak histolojik çalışmalar bu durumun tersi olduğunu belirtmişlerdir (J. Ainamo ve Talari, 1976; A. Ainamo ve ark., 1981).

Sonuç olarak, dişeti çekilmesinin yaşlanmanın kaçınılmaz bir fizyolojik süreci olmadığı rapor edilmiştir. Yaşlı bireylede sık gözlenen dişeti çekilmelerinin enflamasyon veya travmanın periodonsiyum üzerindeki kümulatif etkileri ile meydana geldiği söylenebilir (Baker ve Seymour, 1976; Berglundh ve ark., 1991).

Periodontal Ligament

Yumuşak bir bağ dokusu olan periodontal ligament dişin alveoler kemiğe tutunmasını sağlar. Oklüzal kuvvetlerin alveoler kemiğe doğrudan iletilmesini azaltmada yastık görev alır. Temelde fibroblastlar, sementoblastlar, osteoblastlar, osteoklastlar ve kollajen matriksinden oluşur. Periodontal bağ dokusu hücreleri, alveoler kemik, sement ve periodontal li-

gamentlerin onarımında rol oynar ve osteoblastlara, sementoblastlara ve fibroblastlara farklılaşabilir(Somerman ve ark., 1990). Yaşla birlikte periodontal ligamentin hücresel içeriği azalır ve yapısı düzensizleşir. Periodontal ligamentte gözlenen bu değişiklikler dişeti bağ dokusundaki değişikliklere paralellik göstermektedir (Van der Velden, 1984; Berglundh ve ark., 1991; Russell ve Ship, 2008). Periodontal ligament lifleri (PLF), çiğnemenin veya oklüzal kuvvetlerin neden olduğu mekanik gerilime sürekli olarak maruz kalır. PLF'lerin, mekanik strese yanıt olarak büyük miktarda PGE2, IL-1β ve plazminojen aktivatörü (PA) ürettiği gözlenmiştir (Abiko ve ark., 1998). Yaşlı bireylerden alınan periodontal ligaman hücreleri, genç bireylerden alınan periodontal ligament hücrelerine göre daha düşük kemotaksis ve proliferasyon oranlarına sahipti(Nishimura ve ark., 1997). Yaşlanma süreci kemotaksis, motilite ve periodontal ligament hücrelerinin proliferasyon oranlarında önemli bir azalmaya neden olabilir. Yaşlı bireylerin periodontal ligament hücrelerinin, genç bireylerin periodontal ligament hücrelerine kıyasla daha düşük kemotaksis ve proliferasyon oranlarına sahip olduğu görülmüştür (Groessner-Schreiber ve ark., 1992). Dahası, osteoblast kemotaksisinin azaldığı ve daha düşük osteoklast farklılaşması olduğu rapor edilmiştir (Geusens ve ark., 2006; Ostan ve ark., 2008; Benatti ve ark., 2009).

Sement

Sement, diş köklerini örten kalsifiye bir bağ dokusudur. Oluşumu, insan ve hayvanların yaşamı boyunca meydana gelen sürekli bir süreçtir. Bu nedenle, yaşla birlikte sementin genişliği artar. Dişlerin fizyolojik aşınmasını kompanse edebilmek için dişlerin apikal bölgesinde daha fazla sement birikimi olduğu gösterilmiştir (Van der Velden, 1984). Yaşlanma ve hücre ölümü, sementi oluşturan sementositlerin yaşam döngüsünün normal bir sürecidir. Bunun sebebi, besleyici maddelerin erişilebilirliğindeki hızlı azalma ile birlikte, sementositlerin atık ürünlerinin yetersiz şekilde ortadan kaldırılması olabilir.

Kök yüzeyinin büyük bir kısmını hücreli sement oluştururken, kök apeksleri ve çok köklü dişlerin furkasyon alanlarında hücresiz (aselüler) sement görülür. Artan yaşla birlikte sement oluşumu süreci aselüler hale gelir. Çiğneme sonucu diş sert dokularında aşınmalar gözlenir. Dişlerdeki aşınmayı kompanse edebilmek için diş destek yapıları sayesinde dişler sürmeye devam ederler. Yaşla birlikte kökün özellikle apikal üçlüsünde sement yapımı devam ederek, periodontal hastalıklar, atrizyon, veya travma gibi sebeplerle kaybedilen yükseklik telafi edilir. Böylece sement birikimi yaşam boyu devam eder, ancak sement formasyonu yaşla azalır. Ancak kontağını yitirmiş bir dişin uzaması veya enflamatuar bir uyaran ile ilişkili olarak bazı durumlarda aşırı sement birikimi (hipersementoz) de gözlenebilir.

Sement yüzeyinde lokal rezorpsiyon ve apozisyonlar da sıklıkla gözlenir. Sementin yeniden şekillenmesi patolojik bir durum olmakla birlikte, sement rezorpsiyonu ve apozisyonu yaşla birlikte artar ve bu durum sement yüzeyinin düzensiz bir yapıda olmasına sebep olur (Tonna, 1976; Van der Velden, 1984)

Alveoler Kemik

Alveoler kemik oluşumu yaşla birlikte istikrarlı bir şekilde azalır ve kemik kütlesinde önemli ölçüde bir kayıp gözlenir (Roholl ve ark., 1994). Fizyolojik koşullar altında alveoler kemik, osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler arasındaki dengenin korunduğu, yüksek plastisiteye sahip bir yapıya sahiptir. Alveoler kemik hücreleri, paratiroid hormonu (PTH), D vitamini metabolitleri, kalsitonin, östrojen, plazmatik kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu, nörotransmitterler, büyüme faktörleri ve lokal sitokinlerin etkisinden doğrudan veya dolaylı olarak etkilenirler (Sodek ve Mckee, 2000).

Yaşla birlikte kemik oluşum hızı azalır, rezorpsiyon aktivitesi artar, böylece kemik kütlesinde bir azalma gözlenir. Bu azalma büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve hormonların kemik hücreleri üzerindeki etkisine bağlı oluşabilir.

Kemik oluşumundaki azalma osteoblast öncü hücrelerindeki azalmaya veya esansiyel kemik matriks proteinlerinin azalan sentezine veya salgılanmasına bağlı gözlenebilir (Roholl ve ark., 1994; Abiko ve ark., 1998). Osteoblastları çevreleyen hücre dışı matriksin kemik metabolizmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Abiko ve ark., 1998). Yaşlanma süreciyle eş zamanlı olarak bu matriksin olası işlev bozukluğu meydana gelebilir, böylece alveoler kemikte değişiklikler görülebilir (Abiko ve ark., 1998) .

Yaşlanmaya bağlı olarak alveoler kemikte vücudun diğer kemiklerine benzer değişikler gözlenir. Yaşlı bireylerde alveoler kemiklerde de rezorbsiyon oranı apozisyon oranına kıyasla artmıştır. 40lı yaşlardan sonra her yıl toplam kemik kütlesinin yaklaşık % 1'inin kaybedildiği bildirilmiştir. Alveoler kemikler bu kütle kaybından en çok etkilenen kemiklerdendir. İleri yaşta sistemik hastalıkların görülme sıklığının artmasıyla birlikte alveoler kemikte gözlenen kemik kaybı miktarı da farklılık gösterebilir(Özkan Ve Kanli).

İleri yaşla birlikte damarlanmanın da azaldığı böylece hem maksilla hem de mandibulada kan akımının azaldığı görülmüştür. Kanlanmanın yaş ile birlikte azalmasının kemiklerde gözlenen arteriyosklerotik değişikliklere veya diş kaybına bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Diş kaybı ile birlikte alveoler kemiğe iletilen mekanik yük azalır ve kemik

yapısının yoğunluğunu ve kırılganlığı olumsuz etkilenir. Böylece çene kemiklerindeki rezorpsiyon miktarı da artış gösterir(Bozdemirli Ve Amasya; Özkan Ve Kanli).

Mandibula daha çok vertikal yönde, maksilla ise yanak sebebiyle horizontal yönde daha çok rezorbe olur. Bunun bir sonucu olarak da çene ile burun arasındaki mesafe kısalır, dudaklar içeriye doğru çekilir ve karakteristik dişsiz bir görünüm oluşur.Maksilla ve mandibulada gözlenen bu değişikliklerle birlikte kaslar ve ağız çevresi dokularda da değişiklik gözlenir ve yaşlı bireylerin protez kullanımı güçleşir. Protez kullanamayan yaşlı hastalarda yüzde ve dudaklarda çöküntü, ağızda büzülme ve dudak köşelerinden başlayan kırışıklıklar görülür(Bozdemirli ve Amasya).

Yaşlanmayla birlikte Görülen Diğer Değişiklikler

İnsanlar yaşlandıkça ağız boşluğunda fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve bu durum yaşlanma sürecinin normal bir parçası olarak kabul edilir. Fizyolojik yaşlanma ile gerçek patoloji arasındaki sınır her zaman net değildir. Fizyolojik yaşlanmanın ağızda görülen bazı belirtileri; ağız mukozasının incelmesi, çiğneme kas kuvvetinde kayıp, dişlerin aşınması, sınırlı miktarda ataşman kaybıdır. Öte yandan, diş çürükleri, aşırı ataşman kaybı, diş hareketliliği, diş kaybı ve çiğneme fonksiyonlarında düşüş yaşlanmayla birlikte görülen patolojik değişikliklerdendir (Lamster ve ark., 2016; Tonetti ve ark., 2017). Ağız içinde gözlenen bu patolojik değişiklikler yaşlılarda fonksiyon kaybının yanında iletişimle ilgili sosyal engellere de sebebiyet verebilir ve bireylerin hayatını olumsuz etkileyebilir (Smith ve Sheiham, 1979) Rahatsızlık veya işlev bozukluğunun eşlik ettiği yaşa bağlı bu değişikliklerin, yaşam kalitesinin yanı sıra fonksiyon ve estetiği sürdürmek için ele alınması gerektiği açıktır (Tonetti ve ark., 2017).

Dişlerde Aşınma

Dişler mine, dentin, sement ve pulpa dokularından oluşan vücuttaki en sert yapılardır. Yaşam boyu dişlerde gözlenen tüm yapısal değişiklikler yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Yaşla birlikte dişlerde aşınma ve atrizyon meydana gelir. Atrizyon sonucu dişlerin anatomik kron boyu kısalır, hatta diş minesi tamamen ortadan kalkabilir alttaki dentin dokusu açığa çıkabilir. Dişlerin proksimal yüzeylerindeki aşınmalar ile de dental ark boyutunda azalma gözlenir. Diş minesinin hem ışık, hem madde geçirgenliği yaş ile birlikte azalarak diş minesi daha kırılgan hale gelir. Bununla birlikte diş minesinin renginde koyulaşmalar ve renklenmeler görülebilir(Özkan ve Kanlı).

Yaşlanma ile birlikte dentinde iki yapısal değişiklik gözlenir: Dentin tübüllerinin tıkanmasıyla oluşan dentin sklerozu ve fizyolojik sekonder dentin oluşumu. Dentin-pulpa sınırında bulunan odontoblast hücreleri ya-

şam boyunca sekonder dentin üretirler. Sürekli dentin yapımı, pulpa odasında ve pulpa kanallarında daralmaya yol açar. Dişeti seviyesine kadar ilerleyen diş sert dokularındaki kayıplar, pulpa tavanında tamir dentini oluşumunu uyarır ve pulpa dokusunun diş yüzeyine yakınlığı sebebiyle oluşan ağrı ve hassasiyet, yaşla birlikte azalır. Dentin dokusundaki hassasiyetin azalmasıyla birlikte yaşlılarda bazı dental işlemler yapılırken anesteziye gereksinim duyulmaz. Böylece dental işlemler sırasında oluşan ısının pulpaya zarar verme ihtimali de azalır. Pulpa kalsifikasyonlarının görülme insidansı, sayısı ve boyutu da yaşla birlikte artar ki bu durum yaşlı bireylerde kök kanal tedavisi işleminde zorluklara neden olmaktadır(Bozdemirli ve Amasya; Özkan ve Kanlı).

Yaşla birlikte pulpanın hacmi ve hücre sayısı azalırken, pulpadaki kollajen lif sayısı artar. Kanlanmanın azalması ile dişlerin altındaki bölgelerde kapiller damarlardan gelen kan akımı da azalır ve bu durum pulpanın tamir kapasitesini düşürür. Dahası, pulpa dokusunda miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinde de yaşla birlikte kayıp ve dejenerasyon gözlenir. Nöronların azalması sebebiyle vitalite testlerine cevap alınması da zorlaşabilir(Bozdemirli ve Amasya).

Diş Çürükleri

Diş çürükleri herhangi bir yaşta meydana gelebilir. Ancak periodontitis prevalansının yüksek olması ve dişeti çekilmeleri nedeniyle kök yüzeyleri açığa çıktığı için kök çürükleri yaşlı hastalarda çok daha sık görülür. 60 yaşından büyük bireylerde kök çürüğü bulunma insidansı, 30 yaşındaki bireylere kıyasla iki kat daha fazladır (MacDonald, 2006). Kök çürüklerinin oluşmasına sebep olan risk faktörleri, hem ağız içi hem de çevresel faktörler gibi birçok etkene bağlıdır. Bu durum yaşlı bireylerde çürük insidansını azaltabilmenin kompleks ve multidisipliner olması gerektiğini ortaya koymaktadır (Saunders ve Meyerowitz, 2005). İleri yaşlarda fizyolojik ve periodontal sorunlara bağlı olarak oluşan dişeti çekilmesi sonucu kök yüzeyi açığa çıkar. Kök yüzeyleri plak birikimi için elverişli alanlardır. Bu alanlarda plak birikimi sonucu kök yüzeyi çürük oluşumuna uygun hale gelir. Plak birikimini kolaylaştıran faktörlere ağız hijyeninin yeterli olmaması da eklenirse çürük artışı kaçınılmazdır. Aşınmış dentin yüzeyleri, hareketli protez kroşeleri, kron, köprü gibi sabit restorasyonlar, periodontal hastalıklar ve tükürük hacmindeki azalmada da çürük artışına katkıda bulunur. Tükürük hacim olarak azalınca mekanik temizleme etkisi azalır, plak birikimi artar, pityalin ve çürük oluşumunu önleyici tamponların seviyesi düşer, böylece diş çürüğe daha yatkın hale gelir(HÇ, 1999).

Yaşlı bireylerde motor fonksiyonun kaybına bağlı olarak el manipülasyon yeteneği de azalır. Bu yüzden bakteriyel plağın temizlenmesi genç bireylerdeki kadar iyi yapılamayabilir. Nörolojik rahatsızlıkları olan ya da

manipülasyon güçlüğü çeken yaşlı hastaların ağız hijyenini sağlamada; elektrikli diş fırçaları, ergonomik kullanıma izin veren geniş saplı manüel diş fırçaları ve diş ipi tutucu cihazlar gibi yardımcı araçlar önerilebilir.

Yaşlı bireyler ağız hijyeni açısından 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Ancak yüksek çürük riskine sahip olan hastalar daha sık aralıklarla değerlendirilmelidir. Yüksek çürük riski değerlendirmesi şu kriterlere göre yapılmalıdır (Gonsalves ve ark., 2008):

- Azalmış tükürük akışı
- Ağız hijyeni alışkanlığının eksik olması
- Düşük sosyoekonomik durum
- İçme suyunun florsuz olması
- Aktif diş çürüklerinin varlığı
- Yakın dönemde hospitalizasyon

Kriterlere uyan, yüksek çürük riskine sahip bireyler için çürük önleyici ilave önerilerde bulunulmalı ve diş hekimi ziyaretlerinin sıklığı artırılmalıdır.

Diş Kaybı

Diş kaybı (eksik dişler) tedavi edilmemiş veya başarısız bir şekilde tedavi edilmiş periodontal hastalık ve/veya çürüklerin bir sonucu olarak oluşur. Diş kayıpları çiğneme fonksiyonu kaybına ve bireyin yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir (Jepsen ve ark., 2017).

Yaşlılarda diş kayıplarının en önemli nedenleri diş çürükleri ve periodontal hastalıklardır. Sağlık sorunları olan yaşlılarda diş kaybı daha fazla görülür. Bu sorunlar biyolojik ve fonksiyonel bozukluklara sebep olarak periodontal hastalıkların daha hızlı ilerlemesine ve diş kayıplarına yol açmaktadır. Ayrıca, bazı hastalarda ileri tedavi uygulamaları yerine genellikle çekim tercih edilir. Diş kaybı fazla olan hastalarda beslenme problemleri ve buna bağlı sistemik sorunlar daha sık ortaya çıkmaktadır (Shah ve Sundaram, 2003).

Çiğneme Fonksiyonu

Çiğneme, konuşma gibi fonksiyonlarda kas tonusu oldukça önemlidir. Yaşlanma ile birlikte vücuttaki diğer kaslara benzer şekilde çiğneme kaslarının kas tonusunda, performansında, kas hücrelerinin sayısı ve aktivitesinde azalma gözlenir. İlaveten, ileri yaşla kas kütlesi yağ veya fibröz bağ dokusu ile yer değiştirir ve kaslarda atrofi meydan gelir. Çiğneme kaslarında da gözlenen bu atrofi, çiğneme performansını düşürerek çiğneme işlemini güçleştirmektedir. Bunun bir sonucu olarak yumuşak gıdaların tercih

edilmesi yaşlılarda dengesiz bir beslenmeye yol açabilir(Özkan ve Kanlı).

İleri yaşla birlikte yutkunmada ciddi değişiklikler olmasa da, dil mobilitesi, dudak kapanışındaki azalma ve çiğneme kaslarının tonusundaki azalma, lokmanın hazırlanmasını ve yutkunmayı zorlaştırır(Bozdemirli ve Amasya).

Ağız Kuruluğu

Ağız kuruluğu yaşlı bireylerde çok sık görülen bir durumdur. Tükürük bezi hipofonksiyonu, diyabet, Sjögren sendromu, AIDS gibi sistemik hastalıklara veya bunların tedavisine bağlı olarak ağız kuruluğu görülebilir. Dahası, baş ve boyun radyasyonu veya birden fazla ilaç kullanımı da ağız kuruluğuna neden olabilir(Schein ve ark., 1999).

Özellikle 65 yaş ve üstü nüfusun yaklaşık % 30' unda ağız kuruluğu şikayeti olduğu bildirilmektedir (Ship ve ark., 2002). Ağız kuruluğundan muzdarip kişiler, çiğneme, yemek yeme ve iletişim kurmada zorluk yaşamalarının yanı sıra, diş çürükleri de dahil olmak üzere ciddi ağız sorunları yaşama eğilimindedirler(Schou, 1995).

Uyarılmamış tükürük akışının azalması ve subjektif ağız kuruluğu, yaş ve cinsiyet ile önemli ölçüde ilişkilidir (Bergdahl ve Bergdahl, 2000; Thomson ve ark., 2000) . Özellikle ileri yaşlardaki kadın bireylerde ağız kuruluğu şikayeti daha fazla görülmektedir. İleri yaşta gözlenen ağız kuruluğunun önemli sebeplerinde biri de ilaca bağlı gözlenen ağız kuruluğudur. İlaca bağlı gözlenen ağız kuruluğu en çok yaşlılıkta görülür. Yaşlı yetişkinlerin büyük bir kısmı tükürük disfonksiyonuna neden olan ilaçlardan en az birini kullanmaktadır(Streckfus, 1995; Bergdahl ve Bergdahl, 2000). Ağız kuruluğundan sorumlu olan ilaçlar genellikle trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, atropinikler, beta blokerler ve antihistaminiklerdir. Bu nedenle ağız kuruluğu şikayeti özellikle hipertansiyon, psikiyatrik veya üriner problemler nedeniyle tedavi gören hastalarda yüksektir (Thomson ve ark., 2000; Ship ve ark., 2002).

Yaşlı Yetişkinlerde Ağız Sağlığı Ve Yaşam Kalitesi

Dental ağrıların yaşanması, yemek yeme ve çiğneme sırasında yaşanan sorunlar, dişlerin şeklinden, renginden veya eksikliğinden kaynaklanan utanç kişilerin günlük yaşam kalitelerini, psikolojilerini ve benlik saygılarını olumsuz yönde etkileyebilir. Rahatsızlık veya işlev bozukluğunun eşlik ettiği yaşa bağlı bu değişikliklerin, yaşam kalitesinin yanı sıra fonksiyon ve estetiği sürdürmek için ele alınması gerektiği açıktır (Tonetti ve ark., 2017). Aşırı diş kaybı çiğneme performansını düşürür ve yiyecek seçimini olumsuz etkiler(Walls ve ark., 2000). Bu durum immün yanıtı ve sistemik sağlığı olumsuz etkileyerek yaşlanma ile birlikte sistemik hastalıkların görülme sıklığını artırmakta ve bireylerin yaşam kalitesini düşür-

mektedir. Sistemik hastalıklar ve/veya tedavilerinin olumsuz yan etkileri de ağız hastalıkları riskinin artmasına, ağız kuruluğuna, tat ve koku duyusunun değişmesine neden olabilmektedir. Bu durum yaşlı bireylerde ağız sağlığı ile genel sağlık arasındaki ilişkiyi daha da karmaşık hale getirmektedir (Inglehart ve Bagramian, 2002).

Yaşlanmayla beraber bireylerin ağız sağlığı bozulmakta ve etkili ağız bakımı uygulamaları yapılamamaktadır. Diş kaybı miktarında, diş çürüğü deneyiminde ve periodontal hastalıkların görülme sıklığında, kserostomi ve oral prekanser/ kanser prevalansında yaşla birlikte bir artış olduğu görülmektedir. Ağız bakımı ve ağız sağlığının bozulması özellikle yaşlı bireylerde yaşam kalitesini olumsuz etkilediği için, ağız sağlığı programı uygulamalarını güçlendirmek gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, ülkelerin yaşlı insanların ağız sağlığını iyileştirmek için belirli stratejiler benimsenmesini önermektedir. 2000 yılında DSÖ, 'aktif yaşlanma' kavramına odaklanan 'Yaşlanma ve Yaşam Kursu' programı aracılığıyla yaşlı insanlar için sağlığın önceliğini yinelemiştir (Ageing, 2002). Aktif yaşlanma kavramı sağlık, sosyal katılım ve güvenlik kavramlarına dayanmaktadır. Kronik hastalıklar ve fonksiyonel gerileme için risk faktörleri en aza indirildiğinde ve koruyucu faktörler en üst düzeye çıkarıldığında, insanların daha uzun bir yaşama ve daha yüksek yaşam kalitesine sahip olabileceği belirtilmiştir. Ağız sağlığı, "Aktif Yaşlanma" nın önemli bir bileşenidir ve üç temel bileşenden biri olan sağlıkla ilgili politika önerileri arasında yer almaktadır. Bu nedenle ağız hastalıklarının yaşlıların genel sağlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ve ağız sağlığını geliştirmenin önemi benimsenmeli ve yaşlanan toplumun yaşam kalitesi artırılmalıdır (Ageing, 2002).

Sonuç

Ağız ve diş sağlığının korunması, yaşlı bireylerin genel sağlık durumlarının ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi için önemli bir etkendir. İnsanlar yaşlandıkça tüm vücutta olduğu gibi ağız boşluğunda da bir takım fizyolojik ve patolojik değişiklikler meydana gelir. Yaşlılıkta görülen bu fizyolojik ve patolojik değişikliklerin birbirinden ayırt edilebilmesi oldukça önemlidir. Yaşlı bireylerin dental ağrılar yaşaması, yemek yeme ve çiğneme sırasında sorunlar yaşaması, dişlerin şekli, rengi veya eksikliği nedeniyle toplumda utanç hissetmesi, bireylerin günlük yaşam kalitelerini, psikolojilerini ve benlik saygılarını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle yaşlı bireylerde ağız sağlığı ve yaşam kalitesinin önemi vurgulanmalıdır. Yaşlanmakta olan nüfusun değişen ihtiyaçlarına göre gerekli önleyici ve koruyucu tedbirler alınmalı ve tedavi planlamaları yapılmalıdır.

Kaynaklar

Abiko, Y., Shimizu, N., Yamaguchi, M., Suzuki, H., & Takiguchi, H. (1998). Effect of aging on functional changes of periodontal tissue cells. *Annals of Periodontology, 3*(1), 350-369.

Ageing, A. (2002). A policy framework. *World health organization, 59*.

Ainamo, A., Ainamo, J., & Poikkeus, R. (1981). Continuous widening of the band of attached gingiva from 23 to 65 years of age. *J Periodontal Res, 16*(6), 595-599.

Ainamo, J., & Talari, A. (1976). The increase with age of the width of attached gingiva. *J Periodontal Res, 11*(4), 182-188.

Baker, D., & Seymour, G. (1976). The possible pathogenesis of gingival recession: a histological study of induced recession in the rat. *J Clin Periodontol, 3*(4), 208-219.

Bartold, P. M., Boyd, R. R., & Page, R. C. (1986). Proteoglycans synthesized by gingival fibroblasts derived from human donors of different ages. *Journal of cellular physiology, 126*(1), 37-46.

Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000, 62*(1), 203-217.

Bathla, S. (2011). Aging and Periodontium. *Periodontics Revisited, 1st edition. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers*, 34-38.

Benatti, B. B., Silvério, K. G., Casati, M. Z., Sallum, E. A., & Nociti Jr, F. H. (2009). Inflammatory and bone-related genes are modulated by aging in human periodontal ligament cells. *Cytokine, 46*(2), 176-181.

Bergdahl, M., & Bergdahl, J. (2000). Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *Journal of Dental Research, 79*(9), 1652-1658.

Berglundh, T., Lindhe, J., & Sterrett, J. (1991). Clinical and structural characteristics of periodontal tissues in young and old dogs. *J Clin Periodontol, 18*(8), 616-623.

Boehm, T. K., & Scannapieco, F. A. (2007). The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. *The Journal of the American Dental Association, 138*, S26-S33.

Bozdemirli, E., & Amasya, H. Yaşlanmayla birlikte ağız ve çevresindeki dokularda gözlenen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler. *Selcuk Dental Journal, 6*(2), 239-246.

Burt, B. A. (1994). Periodontitis and aging: reviewing recent evidence. *The Journal of the American Dental Association, 125*(3), 273-279.

Dumas, M., Chaudagne, C., Bonté, F., & Meybeck, A. (1994). In vitro biosynthesis of type I and III collagens by human dermal fibroblasts from donors of increasing age. *Mechanisms of ageing and development, 73*(3), 179-187.

Franceschi, C., Bonafe, M., & Valensin, S. (2000). Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine, 18*(16), 1717-1720.

Gershen, J. (1991). Geriatric dentistry and prevention: research and public policy. *Advances in Dental Research, 5*(1), 69-73.

Geusens, P., Landewé, R., Garnero, P., Chen, D., Dunstan, C., Lems, W., . . . Boers, M. (2006). The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis & Rheumatism, 54*(6), 1772-1777.

Gomez, C. R., Nomellini, V., Faunce, D. E., & Kovacs, E. J. (2008). Innate immunity and aging. *Experimental gerontology, 43*(8), 718-728.

Gonsalves, W. C., Wrightston, A. S., & Henry, R. G. (2008). Common oral conditions in older persons. *American family physician, 78*(7), 845-852.

Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2012). Immune aging and autoimmunity. *Cellular and Molecular Life Sciences, 69*(10), 1615-1623.

Groessner-Schreiber, B., Krukowski, M., Lyons, C., & Osdoby, P. (1992). Osteoclast recruitment in response to human bone matrix is age related. *Mechanisms of ageing and development, 62*(2), 143-154.

Group, W. H. O. S. (1972). *Psychogeriatrics: report of a WHO scientific group*: WHO.

GÜLEÇ, M., & TEKBAŞ, Ö. F. (1997). Sağlık perspektifinden yaşlılık. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 17*(6), 369-378.

Hajishengallis, G. (2010). Too old to fight? Aging and its toll on innate immunity. *Molecular oral microbiology, 25*(1), 25-37.

Hajishengallis, G. (2014). Aging and its impact on innate immunity and inflammation: implications for periodontitis. *Journal of oral biosciences, 56*(1), 30-37.

HÇ, N. (1999). Yaşlıda ağız ve diş sağlığı. *Turkish Journal of Geriatrics, 2*(1), 14-21.

Hou, L. T., & Yaeger, J. A. (1993). Cloning and characterization of human gingival and periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol, 64*(12), 1209-1218.

Inglehart, M. R., & Bagramian, R. (2002). *Oral health-related quality of life*: Quintessence Pub.

Jepsen, S., Blanco, J., Buchalla, W., Carvalho, J. C., Dietrich, T., Dörfer, C., . . . Graziani, F. (2017). Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group

3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol, 44*, S85-S93.

Johnson, B., Page, R., Narayanan, A., & Pieters, H. (1986). Effects of donor age on protein and collagen synthesis in vitro by human diploid fibroblasts. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 55*(4), 490.

Lamster, I. B., Asadourian, L., Del Carmen, T., & Friedman, P. K. (2016). The aging mouth: differentiating normal aging from disease. *Periodontology 2000, 72*(1), 96-107.

Lee, W., & McCulloch, C. (1997). Deregulation of collagen phagocytosis in aging human fibroblasts: effects of integrin expression and cell cycle. *Experimental cell research, 237*(2), 383-393.

Lindhe, J., Hamp, S. E., & Löe, H. (1975). Plaque induced periodontal disease in beagle dogs: A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. *J Periodontal Res, 10*(5), 243-255.

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell, 153*(6), 1194-1217.

MacDonald, D. E. (2006). Principles of geriatric dentistry and their application to the older adult with a physical disability. *Clinics in geriatric medicine, 22*(2), 413-434; x.

McElhaney, J. E., Zhou, X., Talbot, H. K., Soethout, E., Bleackley, R. C., Granville, D. J., & Pawelec, G. (2012). The unmet need in the elderly: how immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine, 30*(12), 2060-2067.

Michaud, M., Balardy, L., Moulis, G., Gaudin, C., Peyrot, C., Vellas, B., . . . Nourhashemi, F. (2013). Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association, 14*(12), 877-882.

Newman, M. G., & Takei, H. H. (2006). Carranza's Clinical Periodontology, Periodontal Treatment of Older Adults. *Xth edn), Saunder's Publications*, 675-691.

Nishimura, F., Terranova, V., Braithwaite, M., Orman, R., Ohyama, H., Mineshiba, J., . . . Murayama, Y. (1997). Comparison of in vitro proliferative capacity of human periodontal ligament cells in juvenile and aged donors. *Oral Dis, 3*(3), 162-166.

O'Connor, J.-E., Herrera, G., Martínez-Romero, A., de Oyanguren, F. S., Díaz, L., Gomes, A., . . . Callaghan, R. C. (2014). Systems biology and immune aging. *Immunology letters, 162*(1), 334-345.

Organization, W. H. (2002). *Active ageing: A policy framework*. Retrieved from

Ostan, R., Bucci, L., Capri, M., Salvioli, S., Scurti, M., Pini, E., . . . Franceschi, C. (2008). Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation, 15*(4-6), 224-240.

Özkan, G., & KANLI, A. AĞIZ ORTAMINDA YAŞLANMA İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN DEĞİŞİMLER. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry, 46*(3), 68-78.

Reynolds, M. A. (2014). Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontology 2000, 64*(1), 7-19.

Roholl, P., Blauw, E., Zurcher, C., Dormans, J., & Theuns, H. (1994). Evidence for a diminished maturation of preosteoblasts into osteoblasts during aging in rats: an ultrastructural analysis. *Journal of Bone and Mineral Research, 9*(3), 355-366.

Russell, S. L., & Ship, J. A. (2008). Normal Oral Mucosal, Dental, Periodontal, and Alveolar Bone Changes Associated with Aging *Improving Oral Health for the Elderly* (pp. 233-246): Springer.

Saunders, R. H., & Meyerowitz, C. (2005). Dental caries in older adults. *Dental Clinics, 49*(2), 293-308.

Schein, O. D., Hochberg, M. C., Munoz, B., Tielsch, J. M., Bandeen-Roche, K., Provost, T., . . . West, S. (1999). Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Archives of internal medicine, 159*(12), 1359-1363.

Schou, L. (1995). Oral health, oral health care, and oral health promotion among older adults: social and behavioral dimensions. *Disease prevention and oral health promotion. Copenhagen: Munksgaard*, 213-270.

Shah, N., & Sundaram, K. (2003). Impact of socio-demographic variables, oral hygiene practices and oral habits on periodontal health status of Indian elderly: a community-based study. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research, 14*(4), 289-297.

Ship, J. A., Pillemer, S. R., & Baum, B. J. (2002). Xerostomia and the geriatric patient. *Journal of the American Geriatrics Society, 50*(3), 535-543.

Sismey-Durrant, H. J., & Hopps, R. M. (1991). Effect of lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis on prostaglandin E2 and interleukin-1β release from rat periosteal and human gingival fibroblasts in vitro. *Oral microbiology and immunology, 6*(6), 378-380.

Smith, J. M., & Sheiham, A. (1979). How dental conditions handicap the elderly. *Community Dentistry and Oral Epidemiology, 7*(6), 305-310.

Sodek, J., & Mckee, M. D. (2000). Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000, 24*(1), 99-126.

Somerman, M., Young, M., Foster, R., Moehring, J., Imm, G., & Sauk, J. (1990). Characteristics of human periodontal ligament cells in vitro. *Archives of oral biology, 35*(3), 241-247.

Streckfus, C. F. (1995). Salivary function and hypertension: a review of the literature and a case report. *The Journal of the American Dental Association, 126*(7), 1012-1017.

Takatsu, M., Uyeno, S., Komura, J.-i., Watanabe, M., & Ono, T. (1999). Age-dependent alterations in mRNA level and promoter methylation of collagen α1 (I) gene in human periodontal ligament. *Mechanisms of ageing and development, 110*(1-2), 37-48.

Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., & Slade, G. D. (2000). Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *Journal of public health dentistry, 60*(1), 12-20.

Tonetti, M. S., Bottenberg, P., Conrads, G., Eickholz, P., Heasman, P., Huysmans, M. C., . . . Needleman, I. (2017). Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: Call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing–Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol, 44*, S135-S144.

Tonna, E. A. (1976). Factors (aging) affecting bone and cementum. *J Periodontol, 47*(5), 267-280.

Van der Velden, U. (1984). Effect of age on the periodontium. *J Clin Periodontol, 11*(5), 281-294.

Walls, A. W., Steele, J. G., Sheiham, A., Marcenes, W., & Moynihan, P. J. (2000). Oral health and nutrition in older people. *Journal of public health dentistry, 60*(4), 304-307.

Bölüm 31

SAĞLIK UYGULAMALARINDA BİYOİSTATİSTİĞE GİRİŞ

Eray YURTSEVEN [1]

1 Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.

Biyoistatistiğe Giriş

Biyoistatistiğin biyolojik bilgimizi ilerletmede önemli bir araç olduğu bilinmektedir. Biyoistatistik, tıpta birçok yaşam ve ölüm sorununun değerlendirilmesine yardımcı olur. Kendinize şunu sorun: "Sunulan bilgilerden ne çıkarılabilir?" Elinizdeki sorunu araştırmak için nasıl bir çalışma veya deney tasarlarsınız? Veriler toplandıktan sonra bunlarla ne yapardınız? Biyoistatistiğe size ve topluma fayda sağlamak için kullanılabilecek bir araç olduğunu anlamamız gerekmektedir (1).

İstatistik Alanı Nedir?

Hayattaki sevinç ve kederin çoğu, önemli ölçüde belirsizlik içeren durumlarda ortaya çıkar. İşte bu tür birkaç durum:

1. En iyi tedaviyi seçmek için, bir doktor bir hastanın birkaç tedavi altında prognozunu veya gelecekteki seyrini karşılaştırmalıdır. Bir terapi başarı, başarısızlık veya ikisinin arasında bir yerde olabilir; her bir olayın şansının değerlendirilmesi, mutlaka karara girer.

2. Bir gıda katkı maddesinin kanserojen olup olmadığını (yani kansere yakalanma olasılığını artırıp artırmadığını) araştırmaya yönelik bir deneyde karar verirken.

3. Genellikle kanser hem tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen hayvan gruplarında gelişir. Her iki grupta da kansere yakalanmayan hayvanlar olacaktır. Katkı maddesiyle tedavi edilen grubun "çok fazla" kanseri olup olmadığını belirlemek için bazı yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu durumların belirlenmesi amacıyla istatistik kullanılır.

4. "Sigaranın kansere neden olduğu" iyi bilinmektedir. Sigara içmek, bir bilardo topuna başka bir topa vurmanın ikinci bilardo topunun hareket etmesine neden olduğu gibi kansere neden olmaz. Birçok insan uzun süre yoğun şekilde sigara içiyor ve kansere yakalanmıyor. Sigara içmeyi takiben kanser oluşumu değişmez bir sonuç değildir, ancak zamanın sadece bir kısmında meydana gelir. Sigara içme ve kanser arasındaki ilişkiyi incelemek için toplanan veriler, belirsiz ve değişken bir sonuç kabul edilerek analiz edilmelidir.

5. Tıbbi bakım tesislerini tasarlarken ve planlarken, planlayıcılar tıbbi bakım için farklı ihtiyaçları hesaba katarlar. İhtiyaçlar değişiyor, çünkü tesislere olan ihtiyacı artırabilecek veya azaltabilecek yeni tedavi yöntemleri ve demografik değişimler var. Bir popülasyonun gelecekteki sağlığı ve gelecekteki coğrafi ve demografik kalıpları ile ilişkili tüm belirsizlikler dikkate alınmalıdır.

Tüm bu örneklerin doğasında belirsizlik fikri vardır. Benzer durumlar her zaman aynı sonuçla sonuçlanmaz. İstatistikler bu değişkenlikle ilgile-

nir. Pek çok istatistik tanımı, değişkenlik fikrini açıkça ortaya koymaktadır (2,3)

Neden Biyoistatistik?

Biyoistatistik, biyolojik alanlara uygulanan istatistik çalışmasıdır. Biyolojik laboratuvar deneyleri, tıbbi araştırmalar (klinik araştırmalar dahil) ve sağlık hizmetleri araştırmalarının tümü istatistiksel yöntemler kullanır. Diğer birçok biyolojik disiplin, istatistiksel metodolojiye dayanır. Yöntemler geniş uygulanabilirliğe sahip olduğundan neden biri istatistik yerine biyoistatistik üzerinde çalışmalı? Biyoistatistiklere odaklanmanın üç nedeni vardır:

1. Bazı istatistiksel yöntemler biyoistatistikte diğer alanlara göre daha yoğun olarak kullanılmaktadır. Örneğin, genel bir istatistik ders kitabı hayatta kalma verilerini analiz etmenin yaşam tablosu yöntemini tartışmaz - bu birçok biyoistatistik uygulamada önemlidir.

2. Örnekler biyolojik, tıbbi ve sağlık bakımı alanlarından alınmıştır; bu motivasyonunuzu korumanıza yardımcı olur. Ayrıca istatistiksel yöntemlerin nasıl uygulanacağını anlamanıza da yardımcı olur.

3. Biyoistatistiksel bir metnin üçüncü bir nedeni, materyali sağlık uzmanlarından oluşan bir kitleye öğretmektir. Bu durumda, öğrenciler ve öğretmen arasındaki, ancak özellikle öğrencilerin kendileri arasındaki etkileşim, konuyu öğrenmede ve uygulamada büyük değer taşır (4).

Biyomedikal Araştırmada İstatistiksel Sorunlar

Bu bölümü, biyoistatistik tasarım ve analizin yararlı olduğu veya olabileceği durumların birkaç örneğiyle sonlandırıyoruz. Örnekler, sizi konuyla tanıştırmak, bu tür konular hakkında daha önce düşünmediyseniz size motivasyon sağlamak ve verilerdeki değişkenlik ve belirsizliğe yaklaşma yöntemlerine duyulan ihtiyaç hakkında düşünmeyi teşvik etmek gerekmektedir (5)

Tıbbi Çalışmaların Biyoistatistiksel Tasarımı

Bu bölümde, biyoistatistik tasarımın bazı ilkelerini bilmemiz önem arz etmektedir. Burada istatistiğin kendi başına bir amaç olmadığını, çevremizdeki dünyayı araştırmak için kullanılacak bir araç olduğunu hatırlamamız gerekmektedir. İstatistik çalışması, eleştirel, analitik düşünce ve sağduyu geliştirmenin yanı sıra belirli araçları ve veri işleme yöntemlerini tanıtmaya hizmet etmelidir (6).

Biyomedikal çalışmalar birçok şekilde ortaya çıkar. Belirli bir çalışma, her biri doğal olarak bir sonrakine giden bir dizi deneyden kaynaklanabilir. Çalışma, ilginç bir vakanın gözlemlenmesi veya bir küfün (örneğin, bir petri kabındaki penisilin) gözlemlenmesiyle tetiklenebilir. Çalışma,

ulusal öneme sahip bir soruya yanıt olarak bir devlet kurumu tarafından başlatılabilir. Çalışmanın temel fikirleri bir danışma paneli tarafından tanımlanabilir. Biyomedikal bilimindeki kritik çalışmaların ve deneylerin çoğu, geçmiş verilerin radikal bir şekilde yorumlanması fikrine sahiptir. İncelenecek problemin formülasyonu kendi başına istatistik alanının dışındadır. İstatistiksel değerlendirmeler, bir deneyin gerçekleştirilemeyecek kadar pahalı olduğunu veya planlanandan farklı bir yaklaşım önerebilir. Bir çalışmadan elde edilen verileri istatistiksel olarak değerlendirme ihtiyacı, araştırmacıyı çalışmanın odak noktasını netleştirmeye zorlar. Sezgisel fikirleri, istatistiksel olarak değerlendirilebilecek veriler üretebilen analitik bir modele çevirmeyi sağlar. Belirli bir bilimsel soruyu cevaplamak için birçok farklı çalışma düşünülebilir. Olası çalışmalar, küçük laboratuvar deneylerinden, insanları içeren büyük ve pahalı deneylere ve gözlemsel çalışmalara kadar değişebilir. Çoğu durumda, bir çalışma için ilk fikriniz en iyi fikriniz olmayacaktır, tabi bu durum tek fikriniz bu değilse. Laboratuvar araştırmalarında, birçok farklı deney, belirli bir hipotez veya soruya ışık tutabilir. Bazen, iyi tasarlanmış bir deneyin optimalin altında yürütülmesi, hayal gücü olmadan tasarlanmış zorlu ve mükemmel deneylerden daha fazla ışık tutabilir (7,8).

ÇEŞİTLİ ÇALIŞMA TÜRLERİ

Bir problem çeşitli şekillerde araştırılabilir. Yaklaşım yönteminize karar vermek için, yapılabilecek çalışma türlerini anlamak gerekir. Tasarım tartışmasını kolaylaştırmak için, yaygın olarak kullanılan çalışma türlerinin tanımlarına baktığımızda:

Tanım 1. Gözlemsel bir çalışma, mevcut bir durumdan veri toplar. Veri toplama, sistemin çalışmasına kasıtlı olarak müdahale etmez.

Gözlemsel çalışmalarla ilgili incelikler vardır. Gözlem eylemi, bir sisteme değişiklik getirebilir. Örneğin, eğer doktorlar davranışlarının çalışma amacıyla izlendiğini ve çizelgeleştirildiğini bilirlerse, prosedürlere aksi durumda olacağından daha sıkı bir şekilde bağlı kalma eğiliminde olabilirler. Bir çalışma formu rehberliğinde otopsi yapan patologlar, her zaman rutin olarak aranmayan belirli bir bulguyu arayabilirler. Sağlık hizmetleri ile ilgili anketler gönderme eylemi, insanları sağlık bakımı ihtiyacı konusunda duyarlı hale getirebilir; bu daha fazla taleple sonuçlanır. Sürekli olarak bir kişinin sağlığı hakkında soru sormak hipokondriye neden olabilir. Gözlem eyleminin getirdiği bir yan etki, adını Western Electric Company'nin Hawthorne fabrikalarında gerçekleştirilen ünlü bir deneyden alan Hawthorne etkisidir. Çalışanlar elektrik rölesi üretimi ile uğraşmıştır. Çalışma, artan ücret, daha kısa çalışma saatleri, daha iyi aydınlatma ve havalandırma ve dinlenme ve ferahlama için duraklamalar dahil olmak üzere daha iyi çalışma koşullarının etkisini araştırmak için tasarlanmıştır. Araştırmacılar,

dikkat ve bunun sonucunda işçiler arasında artan morallerin daha iyi üretimle sonuçlandığı sonucuna varmıştır (9).

Tanım 2. Deney, bir araştırmacının kasıtlı olarak bir veya daha fazla faktörü belirli bir düzeye ayarladığı bir çalışmadır. Deneyler, gözlemsel çalışmalardan daha güçlü bilimsel çıkarımlara yol açar. "En temiz" deneyler fiziksel bilimlerde mevcuttur; yine de biyolojik bilimlerde, özellikle randomizasyon kullanımıyla, güçlü bilimsel çıkarımlar elde edilebilir. Deneyler gözlemsel çalışmalardan daha üstündür, çünkü gözlemsel bir çalışmada kişi, gözlemleri yorumlamak için çok önemli olan bir veya daha fazla değişkeni gözlemlemiyor olabilir. Gözlemsel araştırmalar, belirli bir alandaki bilgi eksikliğinden dolayı her zaman yanlış yorumlamaya açıktır. Bir deneyde, bir faktör değiştiğinde ortaya çıkan değişimi görerek, nedensel çıkarım çok daha güçlüdür (8,9).

Tanım 3. Laboratuar deneyi, deneysel manipülasyonun kolaylaştırıldığı bir ortamda (laboratuvar adı verilir) gerçekleşen bir deneydir. Bu tanım gevşek olmasına rağmen, laboratuvar deneyi teriminin çağrışımı, deneyin, ilgilenilen değişkenlerin çoğunun çok yakından kontrol edilebildiği koşullar altında çalıştırılmasıdır (örneğin, sıcaklık, hava kalitesi). Hayvanları içeren laboratuar deneylerinde amaç, araştırmacının değiştirdiği faktörler dışında hayvanlara her açıdan aynı şekilde muamele edilmesidir (9).

Tanım 4. Karşılaştırmalı bir deney, bir değişkenin iki veya daha fazla tekniğini, tedavisini veya düzeylerini karşılaştıran bir deneydir. Biyomedikal alanlarda birçok karşılaştırmalı deney örneği vardır. Örneğin, farklı diyetlerdeki laboratuvar hayvanlarını karşılaştırmak beslenmede yaygındır. Farklı ilaçları karşılaştıran birçok deney vardır. Deneyler, belirli bir tedavinin etkisini, hiç tedavi edilmemiş olanla karşılaştırabilir. (Kesinlikle mantıklı bir bakış açısından, "tedavi yok" başlı başına bir tedavi türüdür.) Karşılaştırmalı gözlemsel çalışmalar da vardır. Karşılaştırmalı bir çalışmada, örneğin doğum kontrol hapı kullanan ve kullanmayan kadınlar gözlemlenebilir ve tromboflebit gibi komplikasyonların görülme sıklığı incelenebilir. Kadınlar doğum kontrol hapı kullanıp kullanmamaya kendileri karar vereceklerdi. Kullanıcı ve kullanıcı olmayan gruplar muhtemelen pek çok yönden farklı olacaktır. Karşılaştırmalı bir deneyde, kontrol grubu başka bir yöntem kullanarak, şans eseri doğum kontrol hapları alan kadınlar seçilebilir (9).

Tanım 5. Deneysel bir birim veya çalışma birimi, üzerinde bir deney veya çalışmanın gerçekleştirildiği en küçük birimdir. Klinik bir çalışmada, deneysel birimler genellikle insanlardır. (Diğer durumlarda göz olabilir; örneğin bir göz tedavi, diğeri kontrol olabilir.) Hayvan deneylerinde deney birimi genellikle bir hayvandır. Öğretimle ilgili bir çalışmada, deneysel ünite bir sınıf olabilir; çünkü öğretim yöntemi genellikle tüm sınıfa ve-

rilecektir. Örneklem büyüklüğü tartışıldığında çalışma birimleri dikkate alınmalıdır (9).

Tanım 6. Bir deney, aynı deneysel birimin birden fazla işlem alması veya deneyin birden fazla koşulu altında araştırılması durumunda bir çapraz deneydir. Farklı tedaviler, örtüşmeyen sürelerde verilir. Çapraz deney örneği, laboratuvar hayvanlarının ardışık olarak birden fazla ilaçla tedavi edildiği ve her ilaç için belirli metabolitlerin kan seviyelerinin ölçüldüğü bir deneydir. Çaprazlama deneyinin önemli bir faydası, her deneysel birimin kendi kontrolü olarak hizmet vermesi, tedaviye veya dikkate alınan deneysel koşullara yanıt olarak denek-denek değişkenliğini sınırlandırmasıdır. Bir çapraz geçiş deneyinin başlıca dezavantajları, (1) bir sonraki tedavi periyoduna devam eden ilk tedavinin bir taşıma etkisinin olabilmesidir; (2) deneysel birim zamanla değişebilir; (3) hayvan veya insan deneylerinde, tedavi kalıcı fizyolojik değişiklikler getirir; (4) deney, araştırmacının ve deneğin coşkusunun azalması için daha uzun sürebilir; ve (5) okuldan ayrılma şansı artar (9).

Tanım 7. Klinik bir çalışma, klinik tıp ortamında gerçekleşen bir çalışmadır. Hastane, psikiyatri kliniği, sağlıklı çocuk kliniği veya grup muayenehanesi kliniği gibi sağlık hizmetlerini dağıtan bir organizasyon biriminde yer alan bir çalışma klinik bir çalışmadır. Şimdi, genellikle insan popülasyonlarını içeren ileriye dönük çalışmalar ve geriye dönük çalışma kavramlarına dönüyoruz (9).

Tanım 8. Bir grup insan, üyeliği açıkça tanımlanmış bir grup insandır. Grup örnekleri, 2003 sonbahar çeyreği için Washington Üniversitesi Enstitüsüne kaydolan tüm kişilerdir; New York City sınırları içinde ikametgahı olan 30 ve 35 yaşları arasındaki (belirli bir tarihte) tüm kadınlar; 1 Ocak 1953 itibariyle, bir kişinin önceki takvim yılı içinde bir veya daha fazla sigara içtiği takdirde sigara içen olarak tanımlandığı ABD'deki tüm sigara içenler. Genellikle gruplar belirli bir zaman aralığında izlenir (9).

Tanım 9. Son nokta, deneysel veya çalışma ünitesiyle ilişkili açıkça tanımlanmış bir sonuç veya olaydır. Son nokta, belirli bir hastalığın varlığı veya diyelim ki bir hastalıktan sonra beş yıllık sağkalım olabilir (9).

Tanım 10. İleriye dönük araştırma, belirli son noktaların veya olayların veya ölçümlerin meydana gelmesi veya gerçekleşmemesi için bir grup insanın izlendiği bir araştırmadır. İleriye dönük bir çalışmadan elde edilen verilerin analizinde, son noktaların oluşumu genellikle çalışmanın başında ölçülen kohortun özellikleriyle ilgilidir (9).

Tanım 11. Temel özellikler veya temel değişkenler, çalışmaya giriş sırasında toplanan değerlerdir. Salk çocuk felci aşısı denemesi, ileriye dönük bir çalışma, aslında ileriye dönük bir deney örneğidir. Zaman zaman,

mevcut verilerden ileriye dönük bir çalışma yürütebilirsiniz; yani, bazı hükümet birimleri veya başka bir kurum başka amaçlar için veri toplamış olabilir, bu da verileri ileriye dönük bir çalışma olarak analiz etmenize olanak tanır. Başka bir deyişle, kayıtların önceden yapılmış olduğu iyi tanımlanmış bir kohort vardır. Bu tür çalışmalar bazen tarihsel ileriye dönük çalışmalar olarak adlandırılır. İleriye dönük çalışmalarla ilişkili bir dezavantaj, ilgilenilen son noktanın nadiren ortaya çıkabilmesidir. Bu durumda, çalışmanın istatistiksel analiz için yeterli son noktaya sahip olması için çok sayıda insanın takip edilmesi gerekir (9).

Tanım 12. Geriye dönük bir çalışma, belirli bir sonuca veya son noktaya sahip kişilerin tanımlandığı ve çalışıldığı bir çalışmadır. Bu konular genellikle bitiş noktası olmayan diğerleriyle karşılaştırılır. Gruplar, belirli son noktaya sahip kişilerin, uç nokta riskini artırdığı varsayılan faktörlerden bir veya daha fazlasına sahip daha yüksek bir fraksiyona sahip olup olmadığını görmek için karşılaştırılır. Belirli ilgi alanlarına sahip konular genellikle kayıtlarda toplanır. Böyle bir kayıt genellikle iyi tanımlanmış bir nüfusu kapsar. İsveç'te, örneğin, bir ikiz kayıt vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, genellikle belirli bir metropol bölgesi için tanımlanan kanser kayıtları vardır. Kayıtlar, geriye dönük ve ileriye dönük çalışmalar için kullanılabilir.

Bir kanser kaydı, aynı popülasyondan rastgele veya bazı eşleştirme mekanizmaları ile uygun kontroller oluşturduktan sonra kanserin olası nedensel faktörlerinin varlığını veya yokluğunu karşılaştırmak için geriye dönük olarak kullanılabilir. Alternatif olarak, çeşitli tedavilere sahip kanser hastalarının hayatta kalma süreleri karşılaştırılarak bir kanser kaydı ileriye dönük olarak kullanılabilir. İleriye dönük olarak yeterli vakayı toplamak için gereken büyük örneklem büyüklüklerinden kaçınmanın bir yolu, vaka kontrol çalışmasını kullanmaktır (9).

Tanım 13. Bir vaka-kontrol çalışması, sabit kriterleri karşılayan, genellikle bir hastalığın tüm vakalarını seçer. Vakalar için karşılaştırma görevi gören kontroller adı verilen bir grup da seçilir. Vakalar ve kontroller çeşitli özelliklere göre karşılaştırılır. Kontroller bazen tek tek duruma uyacak şekilde seçilir; diğer durumlarda, tüm bir grup vaka ile karşılaştırmak için bütün bir kontrol grubu seçilir (9).

Tanım 14. Eşleşen vaka-kontrol çalışmasında, kontroller, münferit vakaların özelliklerine uyacak şekilde seçilir. Vakalar ve kontroller birbiriyle ilişkilidir. Her durum için birden fazla kontrol olabilir (9).

Tanım 15. Sıklık eşlemeli bir vaka kontrol çalışmasında, kontroller tüm vaka örneğinin özelliklerine uyacak şekilde seçilir (örn. Yaş, cinsiyet, olay yılı). Vakalar ve kontroller başka türlü ilişkili değildir. Her durum için birden fazla kontrol olabilir. Bir hastalık vakalarının özelliklerini in-

celemek istediğimizi varsayalım. Bunu yapmanın bir yolu, belirli bir zaman aralığında ortaya çıkan yeni vakaları tanımlamaktır. İkinci bir olasılık, belirli bir zamanda bilinen tüm vakaları tanımlamak olabilir. İlk yaklaşım boylamsaldır; ikinci yaklaşım kesitseldir (9).

Tanım 16. Boylamsal bir çalışma, belirli bir süre boyunca çalışma birimleri hakkında bilgi toplar. Kesitsel bir çalışma, çalışma birimleri hakkında sabit bir zamanda veri toplar (9).

Tanım 17. Bir plasebo tedavisi, tam olarak bir karşılaştırma tedavisi gibi görünecek, ancak tedavinin aktif kısmından yoksun olacak şekilde tasarlanmıştır (9).

Tanım 18. Plasebo etkisi, bir tedavinin fiziksel, fizyolojik ve kimyasal aktivitelerine bağlı olarak gerçek değişiklikler yaşamaktan ziyade tedavi edildiği inancından kaynaklanır (9).

Tanım 19. Bir çalışma, tedavi edilen denekler hangi tedaviyi (herhangi bir kontrol dahil) aldıklarının farkında değilse, tek kördür. Bir çalışma, tek kör ise ve sonuç değişkenlerini değerlendiren kişiler de deneklerin hangi tedaviyi aldığından habersizse çift kördür (9).

Bir Çalışma Yapmak İçin Gerekli Adımlar

Burada bir çalışmanın yürütülmesi ile ilgili adımları kısaca özetleyeceğiz. Adımlar birbiriyle ilişkilidir ve bilimsel araştırmanın çeşitli unsurlarını izole etmek ve ilgili istatistiksel konuları tartışmak için burada özetleyecek olursak:

1. Bir soru veya sorun ilgi alanı dikkate alınır. Bu, kendi başına biyoistatistiği içermez.

2. Soruyu cevaplamak için bir çalışma tasarlanacaktır. Çalışmanın tasarımı en azından aşağıdaki unsurları dikkate almalıdır:

a. Toplanacak verileri tanımlayın. Bu, ölçülecek değişkenlerin yanı sıra deneysel birimlerin sayısını, yani çalışmanın veya deneyin boyutunu içerir.

b. Verilerin tanımlanması ve işlenmesi için uygun bir analitik model geliştirilmelidir.

c. Çalışmadan ne tür çıkarımlar yapmayı umuyoruz? Çalışmadan ne gibi sonuçlar çıkarılabilir? Sonuç hangi popülasyon (lar) için geçerlidir?

3. Çalışma yapılır ve veriler toplanır.

4. Veriler analiz edilir ve sonuçlar ve çıkarımlar çıkarılır.

5. Sonuçlar kullanılır. Bu, işletim prosedürlerinin değiştirilmesini, sonuçların yayımlanmasını veya sonraki bir çalışmanın planlanmasını içerebilir (10).

Etik

Biyomedikal alandaki birçok çalışma ve deney, hayvan ve / veya insan katılımcıları içerir. Her iki alanda da ahlaki ve yasal sorunlar söz konusudur. Etik birincil ilgi alanı olmalıdır. Özellikle, insanlarla deney yapmayla ilgili beş noktadan bahsedilmektedir:

1. Bir araştırmaya dahil olan tüm araştırmacıların, araştırmaya neyin dahil olduğunu bilmelerinin beklenebileceği ölçüde, etik bir çalışmanın yürütülmesinden sorumlu oldukları konusudur. Örneğin, etik olmayan bir şekilde toplanan verilerin analizine dahil olmanın etik olmadığını bilmeleri gerekmektedir.

2. Araştırmacılar bir araştırmaya yakındır ve genellikle potansiyel faydaları ve ilerlemeleri konusunda heyecanlanırlar. Tüm etik konuları objektif bir şekilde ele almaları zordur. Bu nedenle, insanları (veya hayvanları) içeren önerilen çalışmalarda, araştırmayla veya araştırmacılarla ilgisi olmayan veya bağlantılı olmayan kişiler tarafından inceleme yapılmalıdır.

3. Bir deneye katılan kişiler, bilgilendirilmiş bir onay formunu anlamalı ve imzalamalıdır. Bilgilendirilmiş onam ilkesi, bir katılımcının bir çalışmanın kanalından ve çalışmaya katılımdan kaynaklanabilecek olası zarar ve/veya faydalardan haberdar olması gerektiğini söyler. Bilgilendirilmiş onay veremeyenler için, uygun temsilciler onay verebilir.

4. Gönüllüler, mevcut ve gelecekteki bakım ve faaliyetlerle ilgili olarak cezalandırılmadan veya tehlikeye atılmadan istedikleri zaman geri çekilmekte veya ilk katılımı reddetmekte özgür olmalıdır.

5. Hem Nürnberg Yasası hem de Helsinki Anlaşması, mümkün olduğunda, insan deneylerinden önce hayvan çalışmalarının yapılmasını önermektedir (11).

Hangi Veriler Toplanacak?

Yalnızca bir veya iki araştırmacı içeren çalışmalarda, hangi verilerin toplanacağı konusunda genellikle neredeyse tam bir fikir birliği vardır. Bu durumda, iyi laboratuvar kayıtlarının tutulması çok önemlidir. Deneysel prosedürdeki değişikliklerin (örneğin, bir süre boyunca güç kaybı, laboratuvar hayvanlarının bulunduğu bir odadaki beklenmedik sıcaklık değişikliği) kaydedilmesi özellikle önemlidir. Verilerde özel modeller varsa, ayrıntılı notlar olası nedenlere işaret edebilir. Ayrıntılı not tutma gerekliliği, birçok araştırmacının dahil olduğu büyük çalışma veya deneylerde daha da önemlidir; bir kişinin bir çalışma hakkında tam bilgiye sahip olması zordur. Bir insan popülasyonunu içeren büyük bir ortak çalışmada, hangi verilerin toplanacağına karar vermek her zaman kolay değildir. Örneğin, çoğu zaman prognostik bilgi almaya ilgi vardır. Kaç tane potansiyel prognostik

değişken kaydetmelisiniz? Ağrının hafifletilmesini veya yaşam kalitesini ölçtüğünüzü varsayalım. Bu soyut fikirleri makul bir şekilde karakterize etmek için kaç soruya ihtiyacınız var? İlaç komplikasyonlarını ararken, araştırmacılara tüm komplikasyonları girmeleri talimatını vermeli misiniz? Çok çeşitli gözlemcilere bağımlıysanız, bu güvenilmez bir prosedür olabilir. Birçok araştırmacı ile yapılan çalışmalarda, her araştırmacı kendi özel ilgi alanlarına ilişkin verileri toplamak isteyecektir. Büyük, karmaşık formlara hızla ulaşabilirsiniz. Bir diğeri ise (özellikle gönüllü denekler tarafından) uzun, karmaşık formları doldurma konusundaki isteksizliktir, bu da konu alımında olası önyargılara yol açar.

Bir çalışma uzun sürerse, araştırmacılar zahmetli veri toplama görevi nedeniyle yorulabilir. Yorgunluk ve heves eksikliği, verilerin toplanmasında özen ve çaba gösterilmemesi nedeniyle verilerin kalitesini etkileyebilir. Öte yandan, çok az verinin toplandığı birçok örnek var. Formları tasarlamanın en zor görevlerinden biri, gerekli tüm öğeleri dahil etmeyi hatırlamaktır. Durum ne kadar karmaşıksa, görev o kadar zorlaşır. Mevcut sorulara bakmak ve bunlara cevap vermek kolaydır. Eksik bir soru varsa, bu gerçek hakkında nasıl uyarılır? Yazarlardan biri, ölüm oranının kaydedilemediği bir takip formunun tasarımına dahil oldu. Bunun bir açıklaması vardı: Hastalar formları dolduracaktı. Bununla birlikte, takipten sorumlu olanların çalışmanın birincil son noktası olan mortaliteyi kaydetmelerine izin verecek formların dahil edilmesi gerekliydi (12).

Gerekli tüm verilerin formda olduğundan emin olmak için, dört adımı izlemeniz önerilir:

1. Katılan tüm araştırmacıların yazılı yanıtı ile tüm formları kapsamlı bir şekilde gözden geçirin.

2. İstatistiksel analizlere önceden karar verin. Spesifik değişkenleri içeren spesifik analizlerin çalıştırılabildiğini kontrol edin. Analiz genellikle verilerin işlenmesi sırasında veya "etkileşimli" veri analizi sırasında değiştirilir. Bu ön adım, birincil soruları yanıtlamak için verilerin mevcut olmasını sağlamak için hala gereklidir.

Soruların Açıklığı

Aşağıdaki noktalar, bu tür soruları tasarlarken yardımcı olur:

1. Formları kim dolduruyor? Birçok kişi tarafından doldurulacak formlar, mümkün olduğu kadar, kendi kendini açıklayıcı nitelikte olmalıdır. İnsanların sık sık açıklamaya gitmeleri gereken başka bir kaynak olmamalı, zahmete girmeyeceklerdir. Çalışmanın belirli aşamalarında eğitimli teknisyenler veya görüşmeciler kullanılıyorsa bunun yapılmasına gerek yoktur.

2. Mümkünse doğruluk derecesi ve gerekli birimler belirtilmelidir. Örneğin, yükseklik verileri aynı yere hem inç hem de santimetre olarak kaydedilmemelidir. Her iki girişe de izin vermek ve bir bilgisayarın ortak bir birime ayarlanması yararlı olabilir. Bu durumda, biri santimetre, diğeri inç olarak belirlenmiş iki olası giriş vardır.

3. Bir formun tüm bölümlerinde yanıt verilmelidir. Daha sonra, formun bir bölümünde yanıt yoksa bu yanıtın eksik olduğunu gösterir. (Eğer bir cevap sadece belirli koşullar altında gerekliyse, bir sorunun cevaplanıp cevaplanmadığını veya doğru bir "cevap yok" cevabının verilip verilmediğini belirleyemezsiniz; boşluk, geçerli bir cevap olacaktır.

4. İnsanlar hakkında veri toplarken birçok alternatif vardır: bir denek tarafından doldurulan formlar, eğitimli bir görüşmeci tarafından yüz yüze görüşme, telefon görüşmesi, konu ile genel bir tartışmadan sonra sağlık personeli tarafından doldurulan formlar veya doldurulmuş formlar doğrudan gözlem yoluyla. "Aynı" verileri birkaç farklı yolla toplamak göz açıcı bir deneyimdir. Bu, verilerdeki değişkenlik miktarına sağlıklı bir saygı gösterilmesini sağlar (12,13)

Ayrıca, toplanan verilerin açıklanmasına da yol açabilir. Öznel toplamada görüş, genellikle bir özne ile veri toplama yöntemi arasında etkileşim vardır. Bu, bilinçsiz de olsa bir öznenin tepkisini büyük ölçüde etkileyebilir. Ayrıca aşağıdaki noktalara da dikkat edilmelidir. Deneklerin ve/veya görüşmecinin yüksek düzeyde resmi eğitimi, toplanan verilerin daha fazla doğruluğu veya tekrarlanabilirliği ile illa ki ilişkili değildir. Bir deneğin ve/veya görüşmecinin kişiliği, eğitim seviyesinden daha önemli olabilir. Karmaşık bir veri setinin belirli bir bölümüne gösterilen çaba ve dikkat, önemi ile orantılı olmalıdır.

Verilerin hatalar için hızlı bir şekilde düzenlenmesi, formların toplanması, düzenlenmesi ve düzeltilmesi arasında önemli bir gecikme olduğu zamandan daha yüksek kaliteli veriler üretir (14).

Formların Ön Testi ve Pilot Çalışmalar

Tatmin edici bir form tasarlamak son derece zor, hatta neredeyse imkansızsa, kişi nasıl ilerleyebilir? En basit deneyler ve çalışmalar haricinde, formların ön testinin yapılması gerekir. Bir ön testte, formlar gerçek bir çalışma ve veri toplamaya başlamadan önce bir veya daha fazla kişi tarafından doldurulur. Bu durumda birkaç nokta dikkate alınmalıdır. Form dolduran kişiler, çalışma sırasında onları dolduracak kişileri temsil etmelidir. Sağlık uzmanlarının "ortalama" hasta için tasarlanmış formları doldurmasıyla yanılabilirsiniz. Ön test formlarını dolduran kişilere soruları olup olmadığını veya formların bölümlerinden emin olmadıklarını sormalısınız. Bununla birlikte, formlar kullanılırken müdahale etmemek, çalışmanın

kapsadığı bağlamda kullanılmasına izin vermek önemlidir; sonra soruları sorun. Ön veriler analiz edilmelidir; farklı kliniklerden veya bireylerden gelen yanıtlardaki farklılıkları aramalısınız. Bu tür analizler, bir değişkenin farklı gruplar tarafından farklı yorumlandığını gösterebilir (14,15).

Ön test formları tasarımdan sorumlu kişiler tarafından düzenlenmelidir. Meşru olmayan formlara veya cevaplara yazılan yorumlar formların iyileştirilmesinde önemli olabilir. Çalışmanın bu aşamasında, eksik verilerin nedenlerini şiddetle araştırmak gerekir. Daha eksiksiz bir yaklaşım, önerilen bir çalışmanın gerçek işleyişini gözden geçirmekten oluşan bir hazırlık çalışmasına sahip olmaktır. Bu nedenle, bir pilot çalışma, hem veri toplamada kullanılan formlardaki "hataları" hem de çalışma içerisindeki operasyonel sorunları çözer. Mümkün olduğunda, bir pilot çalışmada toplanan veriler, diğer çalışmalarda toplanan "aynı" verilerin örnekleriyle karşılaştırılmalıdır. Kantitatif değil, kategorik olan verilerin kaydı olduğunu varsayalım (örneğin, bir hayvanın zararının miktarı, bir hayvanın saçını kaybedip kaybetmediği, hastanın morali iyileşmiş olsun). Araştırmacı(-lar)'ın başkaları tarafından kolayca anlaşılamayacak bir konvansiyon kullanması tehlikesi vardır. Toplanan verilerin ne ölçüde anlaşıldığını değerlendirmek için, kaydedilen kategorilerin ne anlama geldiğini tartışmadan başkalarından aynı çalışma birimlerini incelemelerini ve görüşlerini kaydetmelerini istemek iyi bir prosedürdür. Büyük bir değişkenlik varsa, bu verilerin yorumlanmasında uygun bir dikkat ihtiyacına yol açmalıdır (16).

Düzen ve Görünüm

Formların fiziksel görünümü, birçok kişi onları dolduracaksa önemlidir. Mizanpaj aynı olsa bile, insanlar basılı bir sayfaya mimeograflı bir sayfadan daha fazla önem verirler. Verilerin gönüllü olarak raporlanmasına bağlıysa, çekici bir logo ve görünüme sahip çeşitli renklerde basılmış formlar için biraz daha fazla harcama yapmak faydalı olabilir (12).

Veri Düzenleme ve Doğrulama

Bir çalışma birçok kişinin formları doldurmasını içeriyorsa, analize başlamadan önce formların içeriğinin manuel ve/veya bilgisayarda gözden geçirilmesi gerekecektir. Çoğu çalışmada, açıklanamayacak kadar çok sayıda hata ve eksik veri vardır. Eksik ve yanlış kodlanmış veriler, bir çalışmanın başlangıcından itibaren şiddetle saldırıya uğrayabilirse, verilerin kalitesi büyük ölçüde iyileştirilebilir. Veri düzenlemeye giden kontroller arasında şunlar yer alır:

1. Geçerlilik kontrolleri. Soruların yanıtları için yalnızca izin verilen değerlerin veya kodların verildiğini kontrol edin. Örneğin, negatif ağırlığa izin verilmez. Bu fikrin basit bir uzantısı, verilerin çoğunun belirli bir aralıkta olmasını gerektirmektir; aralık kontrolleri, geçerli verinin küçük

bir kısmının aralığın dışında olacağı ve "toplanacağı" şekilde ayarlanır; örneğin, profesyonel bir basketbol takım merkezinin yüksekliği (araştırmanın konusu olan), yüksekliği doğru olsa bile izin verilen aralığın dışında kalabilir. Aralık dışı değerleri kontrol ederek, birçok yanlış kaydedilmiş değer tespit edilebilir.

2. Tutarlılık kontrolleri. Verilerin iç tutarlılığı olmalıdır. Aşağıda bazı örnekler verilmiştir:

a. Birden fazla form söz konusuysa, bu formlardaki tarihler birbiriyle tutarlı olmalıdır (örneğin, ameliyat tarihi o ameliyat için taburcu olma tarihinden önce gelmelidir).

b. Tutarlılık kontrolü, önemli verileri farklı yollardan toplayarak sınavın içine yerleştirilebilir (örneğin, hem doğum tarihini hem de yaşı isteyin).

c. Veriler sıralı olarak toplanırsa, formlar arasındaki beklenmedik değişiklikleri (örneğin, yükseklikteki değişiklikler veya ağırlıktaki %70'lik değişiklikler gibi ciddi değişiklikler) incelemek yararlıdır. Bazen bu tür değişiklikler doğrudur, ancak bunlar araştırılmalıdır.

d. Bazı durumlarda, karşılıklı olarak tutarsız olan belirli yanıt kombinasyonları vardır; bunlara yönelik kontroller düzenleme ve doğrulama prosedürlerine dahil edilmelidir.

3. Eksik formlar. Bazı vaka kontrol çalışmalarında, belirli bir kontrol bir çalışmaya katılmayı reddedebilir. Bu kontrole ilişkin bazı ön veriler zaten toplanmış olabilir. Daha fazla bilgi elde edilmeyeceğinin açık olması için bazı mekanizmalar kurulmalıdır (13,14).

Veri İşleme

En küçük deneyler dışındaki tüm deneyler, sonunda bilgisayar tarafından işlenen veya analiz edilen verileri içerir. Formlar bu gerçeğe göre tasarlanmalıdır. Forma klavye ile girmek kolay olmalıdır. Bazı formlara kendi kendine kodlama denir: Sütunlar veri girişi için her değişkenin yanında verilmiştir. Formların farklı sitelerde çeşitli kişiler tarafından girileceği durumlar dışında, formun kendi kendini kodlama sistemi tarafından eklenmesi, veri girişindeki olası kolaylığa değmez. Aynı tür forma defalarca giren deneyimli kişiler, hangi sütunları kullanacaklarını kısa sürede bilirler. Alternatif olarak, veri girişi için sütunlar veren plastik tabakaların üstünü kaplamak da mümkündür.

Çok büyük çalışmalar için, veri toplama lojistiği, verileri bir bilgisayar sistemine yerleştirme ve kayıtları birbirine bağlama, bir çalışmayı diğer faktörlerden daha fazla engelleyebilir. Bu konuları burada detaylı tartışmak uygun olmasa da okuyucu bu sorunun farkında olmalıdır. Büyük çaplı herhangi bir çalışmada, tasarım aşamasında veri işleme ve bilgisayar

yönetimi konusunda uzman kişilere danışılmalıdır. Uygun olmayan şekilde oluşturulmuş veri dosyaları, analitik aşamada gereksiz masraf ve gecikmeye neden olur. Uzun bir süreye yayılan ve periyodik raporlar gerektiren projelerde, veri toplama ve yönetiminin zamanlaması ve yönetiminin belirlenmesi önemlidir. Deneyimler, en iyi planlarla bile kaçınılmaz gecikmeler olacağını göstermiştir (15). Son gönderim ve veri analizi arasında, gerekli form ve rapor gönderimleri arasında biraz gevşek zaman bırakmak yararlıdır. Bilgisayar dosyaları veya kasetler bazen kazara silinir. Böyle bir felaket durumunda yedek bilgisayar kasetlerine ve belgelere sahip olmak gerekir. Bireysel denek katılımcıları hakkında bilgi gerekliyse, dikkate alınması gereken gizlilik yasaları ve ayrıca araştırmacının özne çıkarlarını korumaya yönelik etik sorumluluğu vardır. Herhangi bir çalışmanın tasarımı sırasında, herkes görevin yerine getirilmesi için gereken iş miktarını hafife alacaktır. Deneyimler, zaman çizelgelerini tahmin ederken dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Uzun bir çalışma sırasında, veri toplama ve akışının kalitesini sürdürmek için sürekli dikkat gereklidir. Laboratuvar deneylerinde, teknisyenler izlenmedikçe sıkılma ve gevşeme eğiliminde olabilir. Klinik çalışma personeli, verileri toplamaktan yorulacaktır ve izlenmedikçe bunu çok hızlı bir şekilde gerçekleştirmeye çalışabilir. Veri toplama ve işleme genellikle çalışmanın hemen hemen tüm katılımcılarını içerir ve hafife alınmamalıdır.

Araştırma çalışmalarının veri işleme ve analiz için yeterli zaman veya paraya izin vermeden planlanması yaygın bir deneyimdir. Genel bir kural vermek zordur, ancak çok çeşitli çalışmalarda, giderin %15'i veri işleme, işleme ve analizden oluşmaktadır (16).

Toplanan veri Miktarı: Örnek Boyut

Bir istatistikçinin görevlerinden birinin, bir çalışma için uygun bir örneklem büyüklüğünü belirlemek olduğu bilimsel çalışmaların bir parçasıdır. İstatistiksel değerlendirmeler, örneklem büyüklüğünün seçiminde büyük bir etkiye sahiptir. Ancak, ihtiyaç duyulan deneysel birimlerin sayısına ulaşmak için dikkate alınması gereken başka bilimsel girdiler de vardır. Bir deneyin amacı bir miktarı tahmin etmekse, bir tahminin ne kadar kesin olarak istendiğini ve araştırmacının tahminin belirli bir kesinlik derecesi dahilinde olmasını ne kadar onayladığını bilmek gerekir. Bir deneyin amacı birkaç tedaviyi karşılaştırmaksa, hangi farkın önemli kabul edildiğini ve araştırmacının böyle bir farkı saptamaktan ne kadar emin olmak istediğini bilmek gerekir. Örnek büyüklüğünün istatistiksel olarak hesaplanması, tüm bu hususların değerlendirilmesini gerektirir (17).

Daha Büyük Bir Popülasyona Çıkarım

Genellikle, bir çalışmanın sonuçlarının deneysel birimlerin ötesinde bir popülasyona uygulanması istenir. Yeni bir cerrahi prosedürle iyi so-

nuçların bildirilmesinde, bu yeni prosedürün çok çeşitli klinik ortamlarda çok çeşitli hastalar için muhtemelen iyi olduğu ima edilmektedir. Sonuçları daha büyük bir popülasyona genişletmek için, deneysel birimler daha büyük popülasyonu temsil etmelidir. Bunu sağlamanın en iyi yolu, deneysel birimleri rastgele veya şans eseri daha büyük popülasyondan seçmektir. Bu tür rastgele örneklemenin mekaniği ve yorumu tartışılmalıdır. Rastgele örnekleme, ortalama olarak sunum niteliğindeki örneklerdir. Diğer durumlarda, varsayımlarda bulunmaya istekli ise, uzantı geçerli olabilir. Çoğu klinik araştırmada, bir tedavinin hemen hemen herkes için veya hemen hemen hiç kimse için iyi olmadığına dair üstü kapalı bir varsayım vardır. Belirli bir klinikte mevcut olan konularda başlangıçta birçok teknik kullanılmaktadır. Tek bir ortamda çalışıyorsa bir sonucun tüm klinikler için doğru olduğu varsayılır. Bazen bir tekniğin sonuçları "tarihsel" kontrollerle karşılaştırılır; yani yeni bir tedavi, daha eski bir teknik kullanılarak önceki hastaların sonuçlarıyla karşılaştırılır. Geçmişteki kontrollerin kullanımı tehlikeli olabilir; hasta popülasyonları zamanla, genellikle genel olarak anlaşılandan çok daha önemli şekillerde değişir (18). Daha zayıf çıkarım içeren başka bir yaklaşım, bir hayvan modelinin kullanılmasıdır. Hayvan modeli terimi, belirli bir hayvanın, insanlar tarafından deneyimlenene benzer bir hastalığa duyarlı olduğunu veya bundan muzdarip olduğunu belirtir. Hayvan üzerinde bir tedavi işe yararsa, insanlar için faydalı olabilir. Ardından, varsayımın geçerli olup olmadığını görmek için insan popülasyonunda bir araştırma yapılır. Bir ülkede yürütülen gözlemsel bir çalışmanın sonuçları diğer ülkelere genişletilebilir. Bu her zaman uygun değildir. Epidemiyolojinin "ekmek ve tereyağı" nın çoğu, aynı risk faktörünün farklı popülasyonlarda farklı sonuçlar verdiğini veya bir hastalığın belirli son noktasının farklı ülkelerde farklı oranlarda ortaya çıktığını belirtmekten ibarettir. Tıp biliminde, farklı popülasyonlar arasında farklı tepkilere dikkat çekilerek önemli ilerleme sağlanmıştır (19).

Kaynaklar

(1) Meier, P., Free, S. M., Jr., and Jackson, G. L. [1968]. Reconsideration of methodology in studies of pain relief. Biometrics, 14: 330–342.

(2) Papworth, M. H. [1967]. Human Guinea Pigs. Beacon Press, Boston.

(3) Riley, V. [1975]. Mouse mammary tumors: alteration of incidence as apparent function of stress. Science, 189: 465–467.

(4) Roethlisberger, F. S. [1941]. Management and Morals. Harvard University Press, Cambridge, MA.

(5) Spicker, S. F., et al. (eds.) [1988]. The Use of Human Beings in Research, with Special Reference to Clinical Trials. Kluwer Academic, Boston.

(6) U.S. Department of Agriculture [1989]. Animal welfare: proposed rules, part III. Federal Register, Mar. 15, 1989.

(7) U.S. Department of Health, Education, and Welfare [1975]. Protection of human subjects, part III. Federal Register, Aug. 8, 1975, 40: 11854.

(8) U.S. Department of Health, Education, and Welfare [1985]. Guide for the Care and Use of Laboratory

(9) Animals. DHEW Publication (NIH) 86–23. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.

(10) Battezzati, M., Tagliaferro, A., and Cattaneo, A. D. [1959]. Clinical evaluation of bilateral internal mammary artery ligation as treatment of coronary heart disease. American Journal of Cardiology,4: 180–183.

(11) Cobb, L. A., Thomas, G. I., Dillard, D. H., Merendino, K. A., and Bruce, R. A. [1959]. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double blind technique. New England Journal of Medicine, 260: 1115–1118.

(12) Dimond, E. G., Kittle, C. F., and Crockett, J. E. [1960]. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. American Journal of Cardiology,5: 483–486.

(13) Finney, D. J. [1975]. Numbers and data. Biometrics,31: 375–386.

(14) Fisher, R. A. [1950]. Statistical Methods for Research Workers, 11th ed. Hafner, New York.

(15) Fleiss, J. L. [1986]. The Design and Analysis of Clinical Experiments. Wiley, New York.

(16) Friedman, L. M., Furberg, C. D., and DeMets, D. L. [1981]. Fundamentals ofClinical Trials. John Wright, Boston.

(17) Haggard, H. W. [1929]. Devils, Drugs, and Doctors. Blue Ribbon Books, New York.

(18) Hitchcock, C. R., Ruiz, E., Sutherland, R. D., and Bitter, J. E. [1966]. Eighteen-month follow-up of gastric freezing in 173 patients with duodenal ulcer. Journal of the American Medical Association,195: 115–119.

(19) Kendall, M. G., and Stuart, A. [1963]. The Advanced Theory of Statistics, Vol. 1, 2nd ed. Charles Griffin, London.

Bölüm 32

BENİGN VOKAL KORD LEZYONLARINDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Engin BAŞER[1]

1 Kulak Burun Boğaz Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği

Sağlıklı normal ses için laringeal fonksiyonların, özellikle vokal kordların fizyolojik olarak sağlıklı olması ve koordineli çalışması gerekmektedir. Bu sistemin çalışmasını bozan durumlarda fonasyon etkilenmektedir. Vokal kordlarda gelişen benign patolojiler bu sistemi etkileyeceği gibi, sistemdeki herhangi bir bozukluk da benign vokal kord lezyonlarının oluşumuna yol açabilmektedir [1].

Benign Vokal Kord Lezyonları (BVKL) kulak burun boğaz pratiğinde sık karşılaşılan ve larengeal enflamatuvar hastalıklardan sonra en sık görülen patolojileridir [2]. Vokal kordların epitel ve yüzeyel lamina propria tabakasından köken alan bu lezyonlar çok farklı şekil ve şiddette ses bozukluğuna, ayrıca büyük boyutlara ulaştığında nefes darlığına dahi yol açabilmektedirler [3]. Hastalarda gelişen BVKL mukozal veya submukozal olarak ortaya çıkabilir. Lezyonların oluşmasında rol oynayan faktörler arasında konjenital sebepler ile birlikte konuşma alışkanlıkları, sigara kullanımı, alkol, yetersiz sıvı alımı, bazı sistemik hastalıklar ve reflü gibi sebeplerde mevcuttur [4].

BVKL içerisinde; nodül, polip, kist, reinke ödemi, sulkus vokalis, granülom, papilloma, vasküler lezyonlar ve mukozal köprüler sayılabilir.

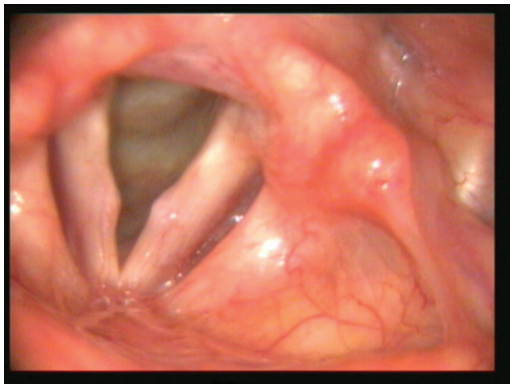
VOKAL KORD NODÜLÜ

Klinik pratikte en sık karşılaşılan BVKL'dır [5]. Erkek çocuklarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Aşırı ses kullanımı ve meslekleri gereği sesini fazla zorlayan (ses sanatçısı, öğretmen vb) bireylerde daha sık görülmektedir. Etyolojide; kişilik yapısı, laringofarengeal reflü, alerji gibi multifaktoryal nedenler suçlansa da, patolojinin temelini sesin hatalı kullanımı oluşturmaktadır [6], [7]. Bununla birlikte velofaringeal yetmezlik veya benzer patolojilere ikincil olarak, laringeal duruş ve pozisyonu bozuk olan olgularda da vokal kord nodülü izlenebilmektedir [3].

Vokal kordlarda vibrasyon 2/3'lük membranöz kısmında oluşmaktadır. Vibrasyon sırasında glottik kapanmanın tam olmadığı durumlarda nodüller oluşmaktadır. Çok kuvvetli veya uzun süre devam eden vokal kord vibrasyonları da özellikle aynı temas noktasında olur ise bu bölgede konjesyona neden olmaktadır (erken nodül) . Sesin uzun süre kötü kullanımı ve deformasyonun kord boyunca uzanımı Reinke mesafesinde hyalinizasyona ve üzerindeki epitelde kısmi kalınlaşmaya neden olur. Yumuşak ve erken nodüler lezyonlarda vokal vibrasyon davranışı izlenirken, sert ve fibrotik nodüllerde ise vibrasyon azalmış veya yoktur [3]. Videolaringostroboskopik değerlendirmede, vokal nodüller sıklıkla kordların en fazla temas edip travmatize olan, ön ve orta 1/3 bileşiminde bilateral yerleşim gösterirler (nadiren asimetrik nodüller de izlenmektedir). Nodüllerin etkisiyle vokal kordlarda kum saati şeklinde glottik kapanma defekti gelişmesi (resim 1) nedeniyle kaba ses ile birlikte seste havalılık ve vokal duraklamalar gözle-

nir. Ayrıca hastalar, ses kullanımının yoğun olduğu dönemlerde boyunda ve larenks bölgesinde ağrılar tarifleyebilmektedirler [1].

Vokal kord nodülleri laringeal davranış patolojisine sekonder oluşması nedeniyle temel tedavi ses terapisidir. Ses terapisinde amaç; sesin hatalı ve aşırı kullanımını önlemek, doğru ses davranış tekniklerini öğretmek ve günlük konuşma pratiğinde bunu kullanmasını sağlamaktır [8]. Hastalığın ve lezyonun şiddetine göre terapi süresi ve sıklığı farklılık göstermektedir. Ses terapisi ile birlikte yandaş patoloji (alerji, larengofarengeal reflü gibi) var ise bunların da mutlaka düzeltilmesi gereklidir . Genellikle üç aylık ses terapisine rağmen nodülde gerileme olmuyor ise farklı yaklaşımlar düşünülmelidir [9]. Bu yaklaşımlar arasında; intralezyonel steroid uygulaması, geçici vokal paralizi etkisi nedeniyle botulinum toksin uygulaması, cerrahi (mikrodiseksiyon ile nodül eksizyonu), radiofonocerrahi, lazer ile cerrahi yer almaktadır [10]–[12].



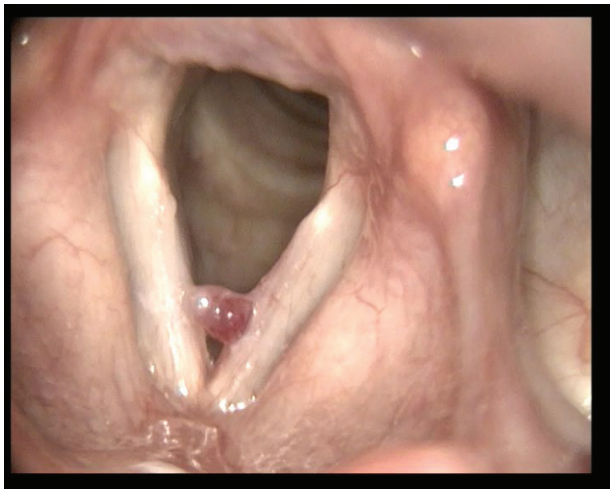
Şekil 1: Bilateral vokal nodülü ve kum saati şeklinde glottal açıklık

VOKAL KORD POLİBİ

Lokalize subepitelyal ödem veya kanama nedeniyle meydana gelen temelde vasküler patolojilerdir. Sesin kötü kullanımı, antikoagülan ilaç kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak vokal kordda mukozal kanamalar olur ve sonrasında polipler ortaya çıkar . Vokal kord polipleri sıklıkla tek taraflıdır [4] (resim 2). Erkeklerde kadınlara nazaran daha sık olarak ortaya çıkarlar. Hastaların en sık başvuru nedeni ses kısıklığı ve seste bozulmalardır. Büyük polipler de ise ses kısıklığına ek olarak dispne, öksürük, disfaji ve yabancı cisim hissi ortaya çıkabilir. Polibin üstlerindeki mukoza genellikle ince ve atrofiktir. Videolaringostroboskop ile yapılan muayenede mukozal dalga genellikle normal veya nadiren hareketlerde azalma ve faz asimetrisi gözlenir [13]. Histopatolojik olarak vokal kord polip ve nodülü

büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Patoloji sonuçlarında yanlış anlaşılmaya yer vermemek için patolog önceden bilgilendirilmelidir [3].

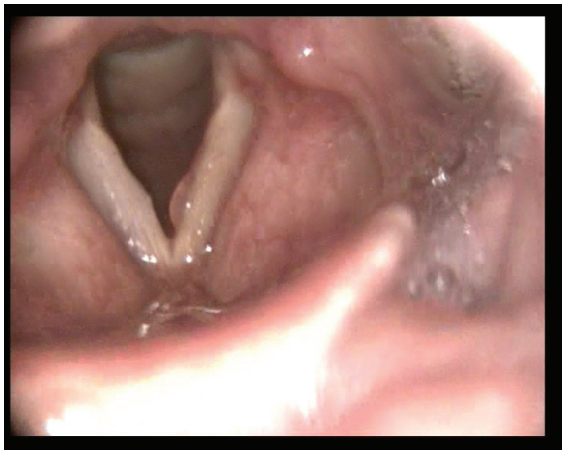
Erken dönemde ses istirahati, irritan faktörlerden uzak durulması ile bu lezyonlar gerileyebilirler. Ancak pediküllü, hemorajik veya fusiform polipli hastalarda çoğu zaman cerrahi müdahale gerekmektedir. Bununla birlikte antikoagülan tedavinin değiştirilmesi, varsa laringofarengeal reflünün tedavi edilmesi önemlidir. Küçük lezyonlar da zaman zaman ses terapisi de etkili olabilmektedir [1]. Son yıllarda anjiyolitik lazer kullanımı da tedavi de yer almaktadır [14].



Şekil 2: Sol vokal kord hemorajik polibi

VOKAL KORD KİSTLERİ

İntrakordal kist olarak da isimlendirilirler. Sıklıkla unilateral, nadiren bilateral olarak da izlenebilirler. Histolojik olarak mukus retansiyon kistleri (resim 3) ve epidermoid inklüzyon kistleri olarak iki şekilde sınıflandırılır. Mukus retansiyon kistlerinde sekresyon birikirken, epidermoid kistlerde keratin birikimi mevcuttur. Epidermoid kistler sesin kötü kullanımına bağlı olarak veya konjenital olarak ortaya çıkabilirler. Mukus retansiyon kistleri ise sıklıkla bir enflamasyon sonucu veya spontan olarak olarak ortaya çıkarlar. Larengeal muayenede nodül ile karışabilir. Videolaringostroboskopide kistin bağımsız vibrasyon hareketi ile nodülden ayırt edilebilir [15]. Tedavisi mikroflep tekniği ile cerrahidir. Cerrahi sonrası skar oluşumunu azalmak için ses terapisi uygulanabilir [16].

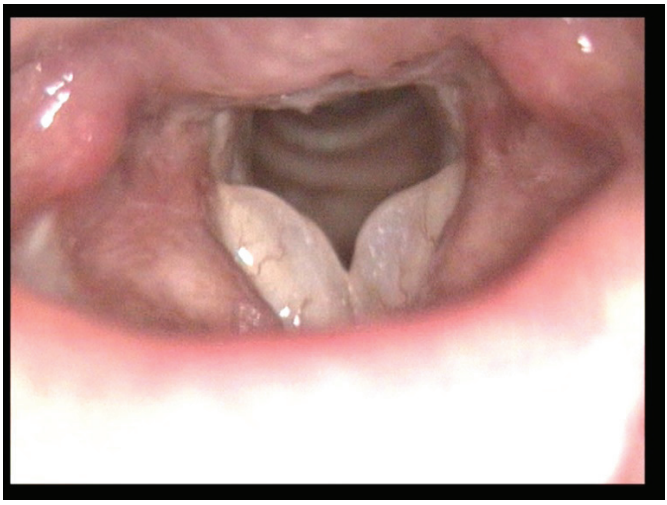


Resim 3: Sol vokal kord mukus retansiyon kisti

REİNKE ÖDEMİ

Reinke ödemi, vokal kordların kronik enflamasyonu ve iki taraflı diffüz polipozisidir (şekil 4). Öncelikle reinke mesafesinde ödem, vasküler konjesyon ve venöz staz meydana gelir. Erken evrede ince bir mukozal ödem görünümde, daha sonra ise sıvı birikimi ile polipoid özellik kazanırlar. Etiyolojide uzun süreli sigara içimi, alerji ve kronik irritasyon yer almaktadır. Reinke ödeminin şiddetine bağlı olarak şikayetler de değişmektedir. En sık şikayet, özellikle kadınlarda, seste kalınlaşmadır [17]. Yapılan videolaringoskopik muayenede vokal kordların üst yüzünde ve kenarlarında soluk, içi sıvı dolu kistler görülür. Bazı hastalarda bu içi sıvı dolu kist görüntüsü aşırı büyük olabilir ve hastalarda horlama, hatta nefes darlığına bile neden olabilir. Bazı hastalarda inspirasyonla içi sıvı dolu kistlerin hareketi izlenebilir [18].

Tedavide hastalığın şiddetine göre yaklaşım planlanır. Mutlaka tüm hastalar sigarayı bırakmaları konusunda ikna edilmeli, bununla birlikte kronik irritasyon hikayesi ve altta yatan hipotiroidi varsa bu durumun tedavisi yapılmalıdır. İleri derecede polipoid dejenerasyonu olan hastalarda cerrahi planlanmalıdır. Cerrahide önemli bir husus, vokal kordun fonasyonunu sağlayan medial yüzeyin bütünlüğünün korunmasıdır. Cerrahi yaklaşımda, son yıllarda lazer veya mikrodebrider kullanılabilmektedir [4],[18].



Resim 4: Bilateral reinke ödemi

SULKUS VOKALİS

Sulcus vokalis etyolojisi tartışmalıdır (konjenital veya kazanılmış). Vokal kord yüzey epitelinin, medial yüzde Reinke boşluğuna veya daha derine doğru lineer invajinasyonu olarak tariflenebilir (resim 5). Bu invajinasyon mukozanın yüzeysel tabakasına sınırlı olabilir veya daha derindeki vokal ligamanı ve kası penetre edebilir [19]. Yapılan ceşitli çalışmalar ile sulkus vokalisin alt tipleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu sınıflamalardan en sık kullanılanı Ford ve ark.'ın (1996) sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre 3 alt tipi vardır. Tip 1 fizyolojik sulkus; Tip 2 (vergeture tip olarak da adlandırılır) ve Tip 3 ise patolojik sulkus olarak kabul edilir [20]. Sulcus vokalis genellikle vokal foldların orta hatta iğ şeklinde kapanma (bowing) defekti, artmış gerginlik, glottal yetersizlik ve telafi edici hiperfonksiyon ile ilişkilendirilir. Hastalarda sıklıkla yüksek perdeli, kolay yorulan ve diplofonik şeklinde bir ses bozukluğu vardır. Videolaringoskopik muayenede indirekt olarak sulkus gözlenebilir. Ayrıca stroboskopik muayenede vibrasyonun azaldığı segment de görülebilir. Kesin tanısı, mikrolaringoskopi ile sulkusun görülmesi ile konulmaktadır [21].

Sulcus vokalis tedavisi zor ve halen tartışmalı bir konudur. Tedavi hastanın şikayetine ve sulkusun tipine göre yaklaşım gerektirir. Tedavide amaç mevcut glottal açıklığın kapatılması, simetrik mukozal dalganın oluşturulması ve ideal vibrasyonun sağlanmasıdır. Bununla birlikte bu hastalara ses terapisi önerilebilir. Cerrahi olarak sulkusun çıkarılması güçtür ancak kord içi enjeksiyonlarla sulkusun hidrodiseksiyonu sağlanarak içe dönen mukoza çıkarılabilir. Sulkus içerisine otojen yağ, silikon ve kollajen enjeksiyonları yapılarak mukozal vibrasyon bozulmadan vokal reha-

bilitasyon sağlanabilmektedir [22]. Ayrıca tedavide relaksasyon tiroplasti teknikleri veya glottal açıklığı kapatmak için tip 1 tiroplasti de uygulanabilmektedir [1].

Resim 5: Bilateral sulcus vokalis

VOKAL GRANÜLOM

Vokal kord granülomları genellikle sert glottik ataklar, travmatik entübasyon, uzamış entübasyon veya laringofaringeal reflüye sekonder olarak glottisin posteriorunda, aritenoid vokal proçesin medialinde polipoid kitle olarak gelişirler [23] (resim 6). Özellikle reflü, granülom olgularının % 30-76'sında varlığı bildirilmiştir. Aritenoid kartilaj vokal prosesi ucundaki inflamatuar sürece bağlı olarak perikondrium üzerindeki mukozanın hasarına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünlmektedir. Zorlu boğaz temizleme hareketi, yüksek sesli konuşma ve öksürme ile giderek büyürler [24] . Bu hastalarda konuşma sesi kısık veya boğuk olarak ortaya çıkabilir. Yapılan indirekt laringoskopik muayenede beyaz eksuda ile kaplı , ülsere alanlar veya vokal proçes üzerinde dışa doğru büyümüş lezyonlar görülebilir [4].

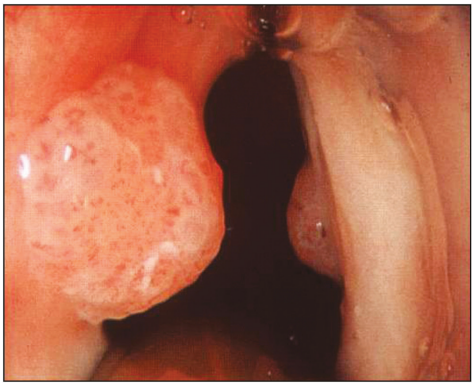
Tedavi sebebe yöneliktir. Öncelikli yaklaşım, altta yatan irritasyonun ortadan kaldırılmasıdır. Yanlış vokal davranışların düzelitilmesi, ses terapisi ve antireflü tedavi sık uygulanan tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi endikasyonları, hava yolu darlığı oluşturabilen lezyonlar için ve histopatolojik tanı amaçlıdır. Ancak cerrahi sonrası yüksek nüks oranları mevcuttur. Bu nedenle cerrahi sık uygulanan bir tedavi yöntemi değildir. Son yıllarda cerrahi ile beraber yada cerrahi eksizyon yapmaksızın intralezyonel steroid uygulaması ve botulinum toksin ile kimyasal paralizi sağlayarak vokal travmanın önlenmesi tedavide önemli bir yer tutmaktadır [25].

Resim 6: Bilateral kordektomili hastada, sağ aritenoid mukozası üzeri yerleşimli granulom

PAPİLLOMA

Laringeal papillomlar en sık görülen benign laringeal lezyonlardır. Papillomların görülme insidansı her 100000 çocukta 4.3, 100000 erişkinde 1.8 olarak belirtilmiştir. Bu durum human papilloma virüsün (HPV) sebep olduğu mukozal enfeksiyona cevap olarak ortaya çıkar. HPV bir DNA virüsü olup birçok alt tipi mevcuttur. HPV tip-6 ve tip-11 en sık laringeal hastalık nedenidir. Hastalarda ses kısıklığı, boğazda yabancı cisim hissi ve stridor şikayeti ile kendini gösterebilirler. Yapılan muayenede epiglot, ventriküller bant ve vokal kordlar hatta trakea üzerinde çok sayıda, üzüm salkımı şeklinde yapılar gözlenir [4], [9] (resim 7) .

Papillom tedavisi cerrahidir ancak nüks ile sık karşılaşılmaktadır. Tedavide amaç, laringeal yapıları koruyarak hava yolu açıklığını sağlamaktır. Günümüzde soğuk bıçak cerrahi yerine lazer veya mikrodebrider gibi yöntemler daha sık kullanılmaktadır. Lazer olarak CO_2 lazer sık olmakla birlikte KTP ve pulse-dye lazerler de kullanılmaktadır [1]. Çok zor durumda kalmadıkça, hastalığın trakeobronşial kolonizasyonunu arttırmamak için trakeotomi son aşamada düşünülmelidir [26]. Ayrıca son yıllarda papillom tedavisinde; interferon (IFN-α), indole-3-carbinol, Cidofovir ve bevacizumab (monoklonal antikor) da kullanılan ajanlar arasındadır. Tetravalent HPV aşısı da adjuvan tedavi yöntemi olarak klinik çalışmalarda yer almaktadır [27].



Resim 7: Bilateral laringeal papillamotozis [28]

VOKAL KORD VASKÜLER LEZYONLARI

Vokal kord vasküler lezyonları özellikle ses icracılarında ve sesini yoğun kullanan kişilerde ortaya çıkar. Bu lezyonlar kadınlarda daha sık izlenmektedir. Hastalar sıklıkla yoğun ses kullanımı sonrası seste bozulma şikayeti ile başvururlar. Laringostroboskopik muayenede vasküler dilatasyon, yoğun mukozal ödem, hemoraji ve hemorajik polip oluşumu gözlenebilir [1] (resim 8).

Vasküler lezyonların tedavisinde altta yatan kanamayı kolaylaştırıcı ilaç veya ek hastalık gibi faktörler mevcut ise öncelikle bu durum ile ilgili çözüm aranmalıdır. Ses terapisi bazı hastalarda hızlı iyileşmeyi ve rekürrensleri azaltabilir. Buna rağmen düzelmeyen olgularda anjiyolitik lazer ile koagülasyon etkili bir tedavi sağlayabilmektedir [29].

Şekil 8: Sol vokal kord vasküler ektazi ve hemorajik polip

VOKAL MUKOZAL KÖPRÜLERİ

Mukozal köprüler vokal fold serbest kenarında uzanım gösteren, vokal folda ön ve arkada tutunan ancak serbest kenara bağlı olmayan, histolojik olarak çok katlı skuamöz epitel ile kaplanmış, eytolojisi net olmayan bening bağ dokusu oluşumları olarak tanımlanmaktadır (resim 9) . Son derece nadir izlenirler. Hastalarda mukozal köprünün kalınlığına ve yerine bağlı olarak ses bozukluğuna yol açmaktadır. Vokal kordun çok lateralindeki ince köprüler sesi büyük ölçüde etkilemezken, geniş ve medial yerleşimli mukozal köprüler ise mukozal titreşimi bozarak, hastalarda zorlu fonasyona, ses kısıklığına, nefesli bir sese ve konuşurken nefes darlığı oluşmasına yol açabilir [30]. Tanısı endolaringeal görüntüleme yada direkt laringoskopide mukozal köprünün görülmesi ile konur. Ayrıca stroboskopik görüntülemede, mukozal dalga bozulmuş olarak izlenebilir ve glottal gap görülebilir [31] .

Günümüzde mukozal köprülerin tedavisi için tam bir görüş birliğine varılmış değildir. Ses şikayetleri az olan bazı MB'li hastalarda cerrahi tedavi uygulamaksızın ses terapisi ile konservatif olarak tedavi edilir [32]. Bununla birlikte mukozal köprünün rezeksiyonu öneren yada mukozal köprüyü rezeke etmek lazer ile köprünün altının desepitelize ederek yerine vokal kord mukozası üzerine sabitlenmesini öneren çalışmalarda vardır [33].

Resim 9: Sol vokal kord mukozal köprünün direkt laringoskopi esnasında mikroskopik görüntüsü

KAYNAKLAR

[1] Z. Ç. BÜYÜKATALAY and G. DURSUN, "Vokal Kordların Benign Lezyonları," *Türkiye Klin. Kulak Burun Boğaz - Özel Konular*, vol. 12, no. 3, pp. 65–72, 2019.

[2] S. M. Zeitels and G. B. Healy, "Laryngology and Phonosurgery," *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, no. 9, pp. 882–892, Aug. 2003.

[3] B. Çobano, "Benign vokal kord lezyonları ve güncel tedavi," *J. Med. Updat.*, vol. 2, no. 2, pp. 76–80, 2012.

[4] Ö. Sürmelioğlu, Ü. Tuncer, S. Özdemir, and Ö. Tarkan, "Benign Lesions of The Vocal Fold," *undefined*, 2013.

[5] M. S. De Bodt *et al.*, "Evolution of Vocal Fold Nodules from Childhood to Adolescence," *J. Voice*, vol. 21, no. 2, pp. 151–156, Mar. 2007.

[6] R. Martins, J. Defaveri, M. Domingues, R. e S.-J. of voice, and undefined 2010, "Vocal fold nodules: morphological and immunohistochemical investigations," *Elsevier*.

[7] P. D. Karkos and M. McCormick, "The etiology of vocal fold nodules in adults," *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, vol. 17, no. 6, pp. 420–423, Dec. 2009.

[8] S. Fu, D. G. Theodoros, and E. C. Ward, "Intensive versus traditional voice therapy for vocal nodules: Perceptual, physiological, acoustic and aerodynamic changes," *J. Voice*, vol. 29, no. 2, pp. 260.e31-260.e44, Mar. 2015.

[9] L. Sulica and A. Behrman, "Management of benign vocal fold lesions: A survey of current opinion and practice," *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*, vol. 112, no. 10. Annals Publishing Company, pp. 827–833, 01-Oct-2003.

[10] C.-T. Wang, L.-J. Liao, P.-W. Cheng, W.-C. Lo, and M.-S. Lai, "Intralesional steroid injection for benign vocal fold disorders: A systematic review and meta-analysis," *Laryngoscope*, vol. 123, no. 1, pp. 197–203, Jan. 2013.

[11] J. E. Allen and P. C. Belafsky, "Botulinum toxin in the treatment of vocal fold nodules," *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, vol. 17, no. 6, pp. 427–430, Dec. 2009.

[12] S. M. Ragab, "Radiophonosurgery of vocal fold nodules," *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 17, no. 6. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, pp. 445–448, Dec-2009.

[13] C. A. Rosen *et al.*, "A nomenclature paradigm for benign midmembranous vocal fold lesions," *Laryngoscope*, vol. 122, no. 6, pp. 1335–1341, Jun. 2012.

[14] M. J. Ban, J. H. Park, W. W. Ban, J. W. Kim, K. N. Park, and S. W. Lee, "Efficacy of fibre-optic laryngeal potassium titanyl phosphate laser surgery under local anaesthesia for the treatment of vocal polyps: A prospective study of 65 patients," *Clin. Otolaryngol.*, vol. 43, no. 6, pp. 1617–1621, Dec. 2018.

[15] M. J.-C. opinion in otolaryngology & head and neck and undefined 2003, "Update on the etiology, diagnosis, and treatment of vocal fold nodules, polyps, and cysts," *journals.lww.com*.

[16] K. M. Tibbetts, L. M. Dominguez, and C. B. Simpson, "Impact of Perioperative Voice Therapy on Outcomes in the Surgical Management of Vocal Fold Cysts," *J. Voice*, vol. 32, no. 3, pp. 347–351, May 2018.

[17] S. M. Zeitels, R. E. Hillman, G. W. Bunting, and T. Vaughn, "Reinke's edema: Phonatory mechanisms and management strategies," *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 106, no. 7 II SUPPL. 169, pp. 533–543, Jul. 1997.

[18] G. Druck Sant???Anna and M. Mauri, "Use of the Microdebrider for Reinke???s Edema Surgery," *Laryngoscope*, vol. 110, no. 12, pp. 2114–2116, Dec. 2000.

[19] S. Bakır, "Spindle-shaped glottis: Sulcus vocalis, presbilarynx and other causes," *Dicle Med. J. / Dicle Tip Derg.*, vol. 39, no. 4, pp. 614–622, Dec. 2012.

[20] C. N. Ford, K. Inagi, A. Khidr, D. M. Bless, and K. W. Gilchrist, "Sulcus vocalis: A rational analytical approach to diagnosis and management," *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 105, no. 3, pp. 189–200, 1996.

[21] A. Giovanni, C. Chanteret, and A. Lagier, "Sulcus vocalis: A review," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 264, no. 4. Springer Verlag, pp. 337–344, 13-Jan-2007.

[22] E. Tamura, H. Fukuda, and Y. Tabata, "Intracordal Injection Technique: Materials and Injection Site."

[23] H. T. Hoffman, E. Overholt, M. Karnell, and T. M. McCulloch, "Vocal process granuloma," *Head and Neck*, vol. 23, no. 12. Head Neck, pp. 1061–1074, 2001.

[24] T. E. Havas, J. Priestley, and D. S. G. Lowinger, "A management strategy for vocal process granulomas," *Laryngoscope*, vol. 109, no. 2, pp. 301–306, 1999.

[25] L. Lei, H. Yang, X. Zhang, and J. Ren, "Comparison of the effects of esomeprazole plus mosapride citrate and botulinum toxin A on vocal process granuloma," *Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg.*, vol. 38, no. 5, pp. 593–597, Sep. 2017.

[26] R. R. Cole, C. M. Myer, and R. T. Cotton, "Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis," *Head Neck*, vol. 11, no. 3, pp. 226–230, 1989.

[27] M. Pawlita and L. Gissmann, “Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination?,” *Dtsch. Med. Wochenschr.*, vol. 134 Suppl 2, 2009.

[28] S. Swain, I. Behera, and L. Sahoo, “Pediatric Laryngeal Papillomatosis: Experiences at an Indian Teaching Hospital,” *J. Heal. Res. Rev.*, vol. 6, no. 3, p. 114, 2019.

[29] S. M. Zeitels, L. M. Akst, J. A. Burns, R. E. Hillman, M. S. Broadhurst, and R. R. Anderson, “Pulsed angiolytic laser treatment of ectasias and varices in singers,” *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 115, no. 8, pp. 571–580, 2006.

[30] V. J. Villagomez and C. A. Rosen, “Vocal fold cyst and contralateral occult sulcus mucosal bridge.,” *Ear. Nose. Throat J.*, vol. 79, no. 12, pp. 910–1, Dec. 2000.

[31] N. K. Nerurkar, A. Sapre, and R. Gosavi, “Mucosal bridges (MB): a 9-year retrospective study of their incidence with a third variant proposed,” *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 276, no. 1, pp. 159–165, 2019.

[32] J. W. Chang, A. Y. Park, H. K. Byeon, and H. S. Choi, “Use of pulsed dye laser treatments in patients with vocal fold mucosal bridges with sulcus vocalis – our experience of five cases,” *Clin. Otolaryngol.*, vol. 42, no. 3, pp. 715–719, 2017.

[33] R. H. G. Martins, E. L. M. Tavares, A. T. Fabro, M. G. Martins, and N. H. Dias, “Mucosal bridge of the vocal fold: Difficulties in the diagnosis and treatment,” *J. Voice*, vol. 26, no. 1, pp. 127–131, 2012.

Bölüm 33

VESTİBÜLER MİGRENDE SON GELİŞMELER

Demet AYGÜN [1]

1 Nöroloji Uzman Dr. Stanbul Medıcıne Hospıtal

Vertigo ve migren birlikteliği 19. yüzyıldan beri ilgi çekici bir konu olup son yıllarda artan bir ivme ile literatürlerde yer almaya başlamıştır. Görme, vestibüler duyu ve propriosepsiyon duyuları birlikte vücut dengesini korur. Baş dönmesi vestibüler yolaklar, baş ağrıları ise ağrı yolakları ile ilişkilidir. Baş ağrısı ve baş dönmesi hastaların ana şikayeti olarak tek başına yada semptom grubu şeklinde görülebilen klinik semptomlardır ve bu semptomlar hastaların günlük hayatını etkileyerek iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinde kayıplara neden olur. Son yıllarda, birçok araştırma vestibüler migreni kavram, patogenez, klinik bulgular, laboratuvar testleri, tanı kriterleri ve hastalıkların ayırıcı tanısı, tedavi ve önlemesi açısından tanımlamıştır. Vestibüler migrenin yönetimi günlük uygulamadaki büyük önemine rağmen verilerin yeterliliği azdır ve uluslararası tanı kriterlerinin yakın zamanda benimsenmesine rağmen genellikle yetersiz teşhis edilmektedir. Hekimler arasında da az oranda tanındığı bildirilmektedir(1).

Bu bölümde vestibüler migren ile ilgili farkındalığın artırılması amacıyla tanı kriterleri, epidemiyolojisi, klinik özellikleri, patogenezi, tedavi seçeneklerinin literatürler eşliğinde sunulması ve bu konuyla ilgili güncel gelişmelerden bahsedilmesi amaçlanmıştır.

Giriş

Vestibüler migren, migrenin yaygın bir varyantıdır ve migren atakları ile ilişkili tekrarlayan vestibüler semptomlara neden olur. Hastalık seyri ve fenotip özellikleri ile ilgili bilgi sahibi olmak erken tanı, prognoz ve takip açısından önemlidir. Vestibüler migrenin patofizyolojisindeki yeni gelişmeler, migren ve vestibüler yolaklar arasında büyük bir örtüşme olduğunu göstermiştir. Son otuz yıl boyunca yapılan bir dizi çalışma vestibüler migrenin tekrarlanan epizodik vertigoların ortak bir nedeni olduğunu göstermiştir(2).

1917 yılında Boenheim ilk olarak vestibüler migren kavramını kullanmış, daha sonra baş ağrısı ve baş dönmesi olan hastalar; vestibüler migren, migrenle ilgili baş dönmesi, migren baş dönmesi veya migren kaynaklı vestibüler hastalık gini değişik isimlerle tanımlanmıştır.

2012 yılında, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği ve Uluslararası Baş Dönmesi Derneği, vestibüler migren için tanı kriterlerini birlikte geliştirmiş, 2013'te ise Uluslararası Baş Ağrısı Hastalığı Sınıflandırma Test Sürümü'nün (ICHD-beta) üçüncü baskısının ekine dahil edilmiştir. Vestibüler migrende, hastalar bazen "ileri-geri" hareket hissi gibi atipik yakınmalarla başvurduğu için ya da klinisyen tarafından yetersiz öykü alındığı için teşhis zorlaşabilir. Çalışmalarda hastaların sadece % 8-20'sinin uygulamada doğru teşhis edildiği bildirilmiştir(3). Eş zamanlı baş ağrıları her zaman vestibüler semptomlara eşlik etmez, bu nedenle tanı koymak için derinlemesine bir öykü ve uzmanlık değerlendirmesi önemlidir(4-5).

Vestibüler Migren Tanı Kriterleri

Migren periyodik, şiddetli, bir saatten daha uzun süren, tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısıdır ve sıklıkla auradan önce nörolojik, otonomik, gastrointestinal problemler eşlik eder.

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği kriterlerine göre, tipik olarak migren baş ağrıları 4 ila 72 saat arasında sürer ve aşağıdaki özelliklerden en az ikisini sunar;

- Tek taraflı.
- Titreşimli.
- Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu.
- Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenir

Ayrıca, aşağıdakilerden en az biri vardır;

- Migren atakları sırasında bulantı ve kusma.
- Fotofobi ve fonofobi.

Görsel ve diğer aura baş ağrısından önce gelebilir.

Migren bilinenden daha fazla vertigo ile ilişkilidir. Migren hastalarının baş dönmesi baş ağrısı atağından önce gelebilir ve migren aurasının bir parçası olabilir. Çeşitli terimler migrenöz vertigo, vertigenöz migren, migrene bağlı vestibülopati ve selim tekrarlayıcı vertigo dahil migrenin ve vestibüler belirtileri arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılmaktadır (6-7).

2002'de Neuhauser ve meslektaşları, vestibüler semptomların migrenöz bozukluğun bir parçası olarak görüldüğü alt grup olarak gelişmiş tanı kriterlerine vestibüler migreni eklemişlerdir. Neuheuser kriterleri, tarihsel olarak migrenle ilgili baş dönmesinin en yaygın kabul gören sınıflandırıcısı olup vestibüler migreni "kesin" ve "olası" olarak sınıflara ayırmıştır(8-9-10).

2012 yılında, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği ve Uluslararası Baş Dönmesi Derneği, vestibüler migren için tanı kriterlerini birlikte geliştirmiş ve yayınlamışlardır. 2013'te Uluslararası Baş Ağrısı Hastalığı Sınıflandırma Test Sürümü'nün üçüncü (ICHD-Beta-3) baskısının ekine dahil edilmiştir(11-12).

(ICHD-Beta-3) Vestibüler migren için tanı kriterlerine göre;

A. (C) ve (D) kriterlerini karşılayan en az 5 atak

B. Güncel veya geçmiş aurasız migren veya auralı migren öyküsü

C. 5 dakika ila 72 saat arasında süren orta veya şiddetli vestibüler semptomlar

D. Aşağıdaki 3 migrenöz özelliğin en az biriyle ilişkili bölümlerin en az % 50'si

1. Aşağıdaki 4 özelliğin en az 2'sine sahip baş ağrısı:

- Tek taraflı,
- Titreşimli kalite,
- Orta ile şiddetli yoğunluk
- Rutin fiziksel aktivite ile ağırlaşma

2. Fotofobi ve fonofobi

3. Görsel aura

E. Yakınmalar başka bir ICHD-3 β teşhisi veya başka bir vestibüler bozukluk tarafından daha iyi açıklanmaz.

Vestibüler Migren Epidemiyolojisi

Vertigo ve migren prevelansı sırasıyla toplumun yaklaşık % 7 ve % 16'sında görülürken, migren ve vertigonun rastlantısal birlikteliği toplumun %1.1inde, vestibüler vertigo ve migren birlikteliği ise % 3.2 olarak bulunmuştur(13).

Tekrarlayan vestibüler semptomlar ile migren arasındaki ilişki daha sık ve karmaşıktır(14).

Birkaç çalışma tutarlı bir şekilde migren hastalarında kontrollere kıyasen vertigonun daha fazla olduğunu göstermiş, vertigodan şikayet eden hastalarda daha yüksek bir migren prevalansı bulunmuştur(15-16-17).

Bildirilen vestibüler migren prevalansı, farklı tanı kriterlerine ve kullanılan çalışma popülasyonlarına göre değişir; olası vestibüler migren yaygınlığı % 4-5,7 prevalansı ise % 4,3-29 aralığında bildirilmiştir(18-19-20).

Geçerli tanı kriterleri yayınlanması öncesinde, vestibüler migren oranları kulak burun boğaz kliniklerinde % 4,2-29,3 uzmanlaşmış baş dönmesi kliniklerinde %6-25,1 ve baş ağrısı kliniklerinde % 9-11,9 oranında olduğu rapor edilmiştir(17-20 -21)

Son zamanlarda, prospektif, nöroloji polikliniğine dayalı, çok merkezli bir çalışma, mevcut ICHD-3 β kriterlerine dayanarak migren hastalarında vestibüler migren prevalansının %10.3 olduğunu bildirmişlerdir(22).

40-54 yaş arası kadınlarda yapılan toplum temelli bir çalışmada, vestibüler migrenin 1 yıllık prevalansının % 5 olduğu bildirilmiştir(23).

Genel popülasyonda yaşam boyu vestibüler migren prevalansı yaklaşık %1 ve 1 yıllık prevalansı % 0. 9' dur(24).

Bu nedenle, benign paroksismal pozisyonel vertigo sonrası tekrarlayan spontan vertigo ataklarının en sık nedeni vestibüler migren olabilir(25).

Epidemiyolojik bir çalışmada yetişkinlerde vestibüler migrenin yaşam boyu yaygınlığını % 0,98 olarak düşük olduğunu bildirmesine rağmen, Hsu ve arkadaşları 40-54 yaş arası kadınlarda bu hastalığın 1 yıllık prevalansının % 5 olduğunu bildirmiştir(8-26).

Bu sonuç, vestibüler migrenin muhtemelen en yaygın nörootolojik bozukluk olduğunu, ancak yine de yetersiz farkındalık nedeniyle yetersiz tanı konmuş bir hastalık olduğunu göstermektedir.

VM kadınlarda erkeklerden 1.5-5 kat daha sıktır (18-27-28-29).

Ayrıca VM'nin erkeklerde azalmış penetrasyon ile otozomal dominant kalıtım paternini takip eden ailesel kümelenmeye sahip olduğu ileri sürülmüştür(30).

Vestibüler Migren Klinik Özellikleri

Vestibüler migrende tanı ancak iyi öykü alındıktan sonra konabilir. Vertigo, baş ağrıları arasında, öncesinde, sırasında veya sonrasında olabilir(31).

Çalışmalarda vestibüler migren hastalarının % 51- 65.6' sında baş dönmesi başlangıcından önce migren olduğu, % 34-49.6'sında vestibüler ataklar döneminde migren baş ağrısı olduğu; % 10.2-13'ünde migrenden önce baş dönmesi olduğu gösterilmiştir(32-33).

Vestibüler migren hastalarının çoğu baş ağrısı haricinde vertigo yaşadığından, bazı hastalarda baş ağrısı kaybolduktan yıllar sonra vestibüler semptomlar görüldüğünden, baş ağrısı öyküsünü sıklıkla bildirmeyebilirler. Bir çalışmada, vestibüler migren hastalarının sadece % 9.8'inin sorgulanmadan baş ağrısı semptomları bildirdiğini gösterilmiştir(34).

Bu nedenle vertigo şikayeti olan hastalarda migren öyküsünü sorgulanması ile yanlış veya atlanmış tanıyı önlenebilir.

Hastalar dengesizik yakınmasını baş dönmesi olarak tanımlayabildiği için baş dönmesi atağının çevrenin hareket illüzyonu şeklinde olup olmadığı önemlidir. Böyle olmayan durumlar non- vestibüler vertigo olarak tanımlanır(35).

Çok sayıda çalışmada, fizik muayene ve laboratuvar testlerinde vestibüler migrene özgü bulgular olmadığını bildirilmiştir. Ek olarak, bazı hastalarda anormallikler bulunmasına rağmen, ataklar arasındaki nörolojik bulgular genellikle normaldir.

Dengesizlik, dönme hissi veya baş dönmesi birkaç saniyeden saatlere veya günlere uzayabilir. İşitme kaybı klasik migrenin bir özelliği değildir, ancak baziler migrenin % 80'inde sensorinöral kayıp ve/veya meniere sendromunu taklit eden kulak çınlaması görülmektedir. Aura sırasında nistagmus görülebilirken, hastanın herhangi bir nörolojik defisiti olmayabilir.

Vestibüler migrende, kendiliğinden veya pozisyon değişiklikleri ile ilişkili olarak rotasyonel veya rotasyonel olmayan vertigo oluşabilir. Telefon görüşmeleri kullanılarak yapılan büyük bir nüfusa dayalı araştırma, spontan vertigo oranının % 67, pozisyonel vertigo oranının % 24 olduğu bildirilmiştir (24).

Bir baş ağrısı kliniğinde yapılan bir çalışmada, vestibüler migrenin en sık görülen semptomları, dengesizlik (% 91), denge sorunları (% 82) ve baş dönmesi (% 77) olarak bildirilmiştir.

Vestibüler migrenli hastaların çoğunda, migren baş ağrıları vestibüler ataklardan daha erken başlar(10-18-28-36).

Vestibüler migrenin auralı migrende daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur(18-28-37-38).

Vertigo ve migrenin aynı patofizyolojinin farklı belirtileri olup olmadığını anlamak zordur. Bu konudaki çalışmalarda daha önce yetişkinlerin benign tekrarlayan vertigosu ve çocukluğun benign paroksismal vertigosu migren eşdeğeri hastalıklar olup, çocukluğun benign tekrarlayan vertigosunda, kusma, dengesizlik, nistagmus, anksiyete atakları izlenirken daha sonra bu çocuklarda migren geliştiği gösterilmiştir(39-40)

Yetişkinlerin benign tekrarlayan vertigosu ise stres ve uykusuzluk ile tetiklenen bir bozukluk olup, migrenle ortak bazı özellikler gösterir(41).

Migren ataklarının yerini, yaşlı hastalarda, özellikle postmenopozal kadınlarda bağımsız baş dönmesi, baş dönmesi veya geçici bir dengesizlik hissi alabilir(42).

Vestibüler migrende başın hareketleri dahil olmak üzere harekete karşı duyarlılığın arttığı bildirilmiştir(22-43).

Bir atak süresi birkaç saniye (% 10) ila birkaç dakika (% 30) veya birkaç saat (% 30) ve hatta birkaç güne (% 30) kadar değişebilir (29).

Vestibüler migren menstrüasyon, stres, uyku eksikliği ve diyet gibi tipik migreninkine benzer tetikleyici faktörlere sahiptir. Ek olarak, vestibüler stimülasyon ile indüklenen vertigo (rotasyon/kalorik test) migren atağını indükleyebilir ve spesifik bir migren tetikleyicisi olarak işlev görebilir(44).

Vestibüler migrenli hastaların % 38'inde işitme kaybı, kulak çınlaması ve kulak dolgunluğu gibi işitsel semptomlar bildirilmiştir(45).

Uzun süreli takip çalışmasında, vertigoya eşlik eden işitsel semptomların oranının % 15'ten %49'a yükseldiği bulunmuştur(45).

Hastalık seyrinde hastalar % 18'inde düşük frekans aralığında hafif çift taraflı sensorinöral işitme kaybı gelişmektedir(10).

Vestibüler migrende hastalarda uyku kalitesine bozulma, depresyona meyil görülebilir(24).

Ayrıca, 9 yıl boyunca yapılan bir takip çalışmasında, hastaların % 12 ila 28'inde pozisyonel nistagmus ve hastaların % 20 ile 63'ünde hafif sakkadik takip de dahil olmak üzere interiktal oküler motor anormalliklerin zamanla arttığı bulunmuştur(46).

Bununla birlikte migren atağı sırasında pozisyon testi sırasında düşük hızda devam eden nistagmusun vestibüler migren olasılığını artırdığı düşünülmektedir(47).

Ataklar arasında; bakışla ortaya çıkan nistagmus, spontan nistagmus, kalıcı pozisyonel nistagmus, tek taraflı kanal parezi, bilateral vestibüler yetmezlik, hafif koklear işitme kaybı görülebilir(46-48-49).

Atak sırasında; spontan nistagmus, pozisyonel nistagmus, vestibüler disfonksiyon vestibülooküler asimetri görüldüğü bildirilmiştir(47-50-51-52).

Ek olarak, vestibüler migren hastalarında yüksek oranlarda anormal servikal veya oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller izlenir(53).

Vestibüler migrende yakınmasız dönemde nöro-otolojik ve nörolojik değerlendirme genellikle normal bulunur(54).

Nöroloji ve kulak burun boğaz bölümlerinde vestibüler migrenin tanı ve tedavisi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bir çalışmada nörologların vertigo ve baş ağrısı olan hastalarda sorgulama ile vestibüler migreni teşhis etme oranı % 82 iken, kulak burun boğaz uzmanlarının astaları teşhis oranı % 64.5 olduğu bildirilmiştir(55).

Bu nedenle, hastalar gerçek klinik durumlarda genellikle yetersiz tanı konulduğu için uygun tedavi alamayabilir. Hem migren hem de vestibüler semptomları olan hastalar için ayrıntılı bir tıbbi öykü ve tam muayene yapılmalı ve klinisyen bu durumlarda her zaman vestibüler migren olasılığını düşünmelidir.

Vestibüler semptomlar spontan vertigo, pozisyonel vertigo veya yürüyüş dengesizliği olarak görülebilir(56).

Hastaların %40-70'i pozisyonel vertigodan yakınır. Baş hareketiyle tetiklenen ya da daha kötüleşen, tekrarlayan dengezislik vestibüler bir sorunu işaret eden ek bulgulardır(7).

Taşıt tutması ve ve ailede migren öyküsü olan kişilerde vestibüler migren varlığı sorgulanmalıdır.

Vestibüler migrenli hastaların %10-20 'sinde kalorik uyarıya tek taraflı hipoeksitabilite, %10'unda ise nistagmusta yön baskınlığı görülür(57).

Nöro-oftalmolojik değerlendirmede santral okulomotor bulgular saptanabilir, ancak bu bulgulara beyin sapı ve serebellar bulgular eşlik etmez(28).

Von Brevern ve arkadaşlarının akut vestibüler migren atağı sırasında 20 hastanın değerlendirildiği bir çalışmalarında; hastaların %70'inde patolojik pozisyonel ve spontan nistagmus saptanmıştır. Bu hastaların büyük bir kısmında dengesizlik, vertigo, osilopsi gibi vestibüler kaynaklı yakınmalar görülmüştür. Nöro-otolojik bulgularda; beş hastada spontan nistagmus, sekiz hastada pozisyonel nistagmus, bir hastada baş sallama nistagmusu, üç hastada ise horizontal nistagmus ve kontralateral semisirküler kanal parezisi saptanmıştır(50).

Akut dönemde vestibüler migrende ile ilgili başka bir çalışmada ise, hastaların %19'unda spontan nistagmus ve %35'inde baş sallama nistagmusu saptanmış, 7 hastada ise santral vestibüler nistagmus saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada kesin vestibüler migren tanısı olan hastaların, kalorik test incelemesinden sonra diğer vestibüler yakınması olan hastalara göre 4 kat daha fazla kusmalarının olduğu bildirilmiştir. Migren tanılı hastalarda yapılan başkabir çalışmada hastaların % 49'unda kalorik testin migren atağını tetiklediği gösterilmiştir.

Vestibüler atakların süresi ve migrenöz ve vestibüler semptomlar arasındaki zamansal ilişki büyük ölçüde değişir. Bununla birlikte, vestibüler migren teşhisi için vestibüler semptomlar 5 dakika ile 72 saat arasında sürmelidir(12-58).

Vestibüler Migren Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda meniere hastalığı, vestibüler nöronit, benign paroksismal pozisyonel vertigo, vertebrobaziler dolaşımın geçici iskemisi, vertebro-baziler arter yetmezliği, multipl skleroz, nörodejeneratif hastalıklar, ailesel ataksik sendrom, baziler migren, senkop, ortostatik hipotansiyon, taşıt tutması, 8. sinirin vasküler kompresyonu veya schwannomu, epizodik ataksi tip 2, somatoform vertigo sayılabilir.

Vestibüler migren ve baziler migren ayırıcı tanısında baziler migren tanı kriterlerine göre; vestibüler semptomlar yanında migren ağrısından

önce en az iki arka sistem dolaşım bulgusu eşlik etmesi gerekmektedir(7).

Meniere sendromu ve iyi huylu paroksismal pozisyonel vertigo, vestibüler migren ile ilişkili periferik vestibüler bozukluklardandır. Bir çalışmada meniere sendromlu hastaların yaklaşık% 30'unun vestibüler migrene sahip olabileceği, % 30'unun vestibüler migren kriterlerini karşılamadığı, ancak bazı migren benzeri nitelikler gösterdiğini gösterilmiştir(45).

Vestibüler migrende odyometrik ve vestibüler bozukluklar tipik olarak daha hafiftir ve zaman içinde dalgalanma yerine sabit olma eğilimindedir. Meniere sendromunda hastalar esas olarak işitsel semptomlardan (kulak çınlaması ve işitme kaybı) muzdaripken, migren semptomları (migren baş ağrısı, foto-/fonofobi ve görsel aura), anksiyete ve çarpıntı vestibüler migren atakları sırasında daha yaygındır(59).

Diğer yandan, vestibüler migren ve meniere hastalarını karşılaştıran bir çalışmada vestibüler migren hastalarının % 38'inda işitsel semptomlar olduğu, meniere hastalarının % 49'unda baş ağrısı olduğu bulunmuştur(45).

Meniere sendromlu hastaların % 20.4'ünde migren ile uyumlu baş ağrısı görülebilir, ancak migren tipi baş ağrısının sıklığı vestibüler migrende olası Vestibüler migren veya meniere hastalığından anlamlı olarak daha yüksektir(59).

Meniere hastalığı ve vestibüler migrenin erken evrelerinde ayırıcı tanı zor olabilir. Vestibüler migrende tekrarlayan ataklar nadir kalıcı işitme kaybına neden olabileceği gibi dalgalanan sensorinöral işitme kaybı dahil tüm meniere semptomlarını yaşayabilirler(60-61).

Takip değerlendirmesi vestibüler migren ve meniere hastalığını doğru bir şekilde ayırt edebilen tek yöntemdir çünkü Meniere hastalığının en güvenilir ayırt edici özellikleri ilerleyici işitme kaybı ve düşük frekanslı işitme odyogramda belirgin kayıptır(62).

İyi huylu paroksismal pozisyonel vertigoda ve vestibüler migren ile ilgili bir çalışmada Epley manevrası ile başarılı bir şekilde tedavi edilen iyi huylu paroksismal pozisyonel vertigoda kişilerin genel hastalıklara göre daha fazla migren öyküsü olduğu gösterilmiştir(63).

Vestibüler migrende vertigo atakları birkaç saatten birkaç güne kadar sürer ve sıklıkla ayda veya yılda birkaç kez olurken, iyi huylu paroksismal pozisyonel vertigoda ataklar birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürer ve genellikle birkaç hafta veya ay boyunca ortaya çıkar(64).

Vestibüler Migren Patogenezi

Vestibüler migrenin nöral mekanizmaları henüz aydınlanmamıştır. Mevcut hipotezlerin çoğu migren patogenezine ait bilgilere dayanmakta-

dır. Beyin sapı vestibüler çekirdekler ile trigeminal nosiseptif girdileri modüle eden yapılar arasındaki bağlantıların vestibüler migren patofizyolojisinin temelini oluşturabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, ataklar arasında ve atak döneminde farklı klinik bulguların vestibüler sistem ile migrenin altında yatan mekanizmalar arasındaki etkileşimine işaret etmektedir(65).

Auralı migrendeki kortikal depresyon yayılımının, kısa süreli vestibüler atak eşlik eden hastalarda da, vestibüler migren patogenezinin bir parçası olduğu kabul edilir ve çoğunlukla korteksin vestibüler bölgeleri olan posterior insula ve temporoparietal kavşak bölgelerine ulaşırsa vestibüler semptomlara neden olabileceği düşünülür. Bununla birlikte, kanal parezi veya kompleks pozisyonel nistagmus gibi vestibüler migrenin akut fazına eşlik eden diğer klinik semptomlar kortikal disfonksiyon ile açıklanamaz(66).

İnternal öditor arterin vasospazmı periferal vestibüler ve işitsel bulguları açıklayabilir(67).

Migren patogenezinde yer alan bazı nörotransmitterler (örn. Kalsitonin geni ile ilişkili peptit, serotonin, noradrenalin ve dopamin) vestibüler migrenin patogenezinde de rol oynayabilecek merkezi ve periferik vestibüler sinirlerin aktivitelerini kontrol eder(65).

Vestibüler migrende ailesel bir eğilim olduğu gösterilmiştir(68).

Ailesel hemiplejik migren ve tip II epizodik ataksisi olan hastalarda voltaj bağlı kalsiyum kanallarında genetik bir eksiklik saptanmış; bu iki paroksismal hastalığa ait başlıca semptomlar vertigo ve migren ile karakterizedir(69).

Aynı bölgedeki bir genetik eksikliğin vestibüler migren ile ilişkili olacağı varsayılsa da, bu genetik eksiklik aslında gösterilememiştir(50-70).

Son zamanlarda, bir ATP1A2 gen varyantı, Koreli bir ailede migren ile yeni bir progresif işitme kaybı formu ile ilişkilendirilmiştir(71).

Vestibüler yolak ve ağrı yolakları nörokimyasal olarak benzerdir ve duyumların algılanmasında ortak bir merkezi mekanizmayı paylaşırlar(65).

Deneysel bir insan vestibüler migren modelinden elde edilen bulgulara dayanarak, şimdiye kadar önerilen tek hipotez, trigeminal sinir sistemi ve vestibüler sinir sistemi arasında karşılıklı bir bağlantıyı içerir; yani vestibüler çekirdekler migren ataklarının başlamasına katkıda bulunan noradrenerjik ve serotonerjik yolları etkileyebilir ve ağrı yolunun modülasyonu, spinal trigeminal nukleus kaudalis ve talamokortikal mekanizmalarda bilgiyi işlemede yer alır. Alternatif olarak, primer vestibülokoklear duyusal terminalden iç kulak sıvılarına peptit salımının vestibüler migrende rol oynayabileceği ve migren mekanizmalarının monoaminerjik yollar, trigemi-

novestibular bağlantılar ve/veya kortikal mekanizmalar yoluyla vestibüler işlemeyi etkileyebileceği öne sürülmüştür(72).

Klinik bir çalışma, migren hastalarında ağrılı trigeminal stimülasyon ile spontan nistagmusun tetiklenebileceğini veya vestibüler ve trigeminal sistemler arasındaki fonksiyonel bağlantıların modüle edilebileceğini bildirmiştir(73).

Son fonksiyonel nörogörüntüleme bulguları, multimodal duyusal entegrasyonun dismodülasyonunun ve vestibüler ve nosiseptif bilgilerin işlenmesinin vestibüler migren ile ilişkili faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Pozitron emisyon tomografisi çalışmaları, vestibüler migren atakları sırasında temporoparietoinsüler alanlarda ve bilateral talamik metabolizmada artış olduğunu ortaya koymuş ve bu da vestibülotalamokortikal yolda aktivasyon varlığı olduğunu göstermiştir(74).

Vestibüler migrenli hastalarda ayrıca vestibüler stimülasyondan sonra ipsilateral talamik aktivasyonun kontroller ve aurasız migren hastalarına kıyasla arttığı gösterilmiştir(75).

Ayrıca, görsel ve vestibüler yolakların entegrasyonu ile ilişkili beyin bölgeleri, baş dönmesi olmayan bir dönemde görsel stimülasyon sırasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme analizleri yapılan vestibüler migren hastalarında aktive edilmiştir(76).

Voksel bazlı morfometri çalışmalarında, vestibüler migrenli hastalarda vestibüler ve nosiseptif bilgilerin kortikal işlenmesinde rol oynayan alt temporal girus, singulat korteks ve posterior insuladaki gri madde hacimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir(77).

Patogenezi net olmamakla birlikte migren ve vestibüler yolların etkileşimi, çeşitli düzeylerde semptomların örtüşme ve değişkenliğini kısmen açıklayabilir(65).

Mekanizmada beyin sapı yapılarını etkileyen kısa süreli kortikal yayılan depresyon dalgası multisensör vestibüler kortekse ulaştığında ortaya çıkan vestibüler semptomlar kabul görmüştür ancak hala tüm semptomatolojiyi açıklamak için yeterli değildir(54).

Güncel migren patofizyolojisi modelleri, trigeminal duyusal terminallerden salınan nörokinin A, kalsitonin geni ile ilgili peptid gibi vazodilatör peptidlerin neden olduğu inflamasyonun önemi üzerinde durmaktadır(78).

Bu nöropeptidlere yanıt olarak dural damarlarda plazma ekstravazasyonu “steril iltihaplanmaya” neden olur ve bu muhtemelen migren için anahtar mekanizmadır. Hayvan çalışmaları, migrenle ilişkili olası bir mekanizma olarak iç kulakta serotonin kaynaklı plazma ekstravazasyonunu ortaya çıkarmıştır. Vestibüler migrende inflamatuar nöropeptidlerin rol oy-

nadığını düşündüren iç kulak disfonksiyonu sitokinler ve nöroinflamasyon sinir terminallerinin aktivasyonu için önemli bir role sahiptir(79-80).

Birkaç çalışma, migrende hastalarda proinflamatuar sitokin düzeylerinin, örneğin IL-1β, IL-6, interferon-γ (IFN-γ) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) değiştiğini göstermiştir(81).

Bazı çalışmalarda çeşitli pro-inflamatuar faktörlerinin ve sitokinlerin ekspresyon seviyelerinin vestibüler migren hastalarının periferik kanında arttığını ve vestibüler migrenin altında yatan inflamatuar süreçlere potansiyel olarak katkıda bulunabildiğini bildirmişlerdir(82-83).

Vestibüler migrenin mutlak etiyolojisi hakkındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada 5q35'e bağlı otozomal dominant kalıtım özelliğini gösterebildiği, ayrıca başka çalışmalarda kromozom 11q veya 22q12 daki bir bölgeyle bağlantı olduğu bildirilmiştir(84-85).

Hastalığın patofizyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, vestibüler semptomların bir aura, baş ağrısına bağlı birsemptom veya gerçek periferik vestibülopati nedeniyle olabileceği teorileri vardır. 2011 yılında Eggers ve ark. vestibüler migrende vertigoyu aura yerine ilişkili fenomen olarak bildirmişlerdir(86).

Başka bir teori "çıra" fikrini içerir. Tıpkı epileptik nöbetlerin gelecekteki nöbetlerin eşiğini düşürebileceği gibi, vestibüler migrenlerde de benzer bir düşünce süreci vardır. Vestibüler migrenlerin görme alanındaki hareket gibi uyaranlara duyarlı hale gelme olasılığı ve bu da tekrarlayan vestibüler migren semptomlarına yol açabileceği düşünülmektedir(87).

Son olarak, bir çalışma kalori testinin bazı bireylerde migreni tetiklediğini göstermiştir. Bu çalışmada migren öyküsü olan 39 bireye kalori testi yapılmıştır. 24 saat içinde bu bireylerden 19'u tipik migren semptomlarını geliştirmiştir. Bu çalışma tasarımı eşleştirilmiş bir kontrol grubu kullandı ve bu gruptan 21 kişiden sadece biri testten sonraki ilk 24 saatlik süre içinde migren geliştirmiştir (44).

Bu bulgu periferik vertigonun migren veya migrenle ilişkili semptomların tetikleyicisi olabileceğini düşündürmüştür.

Vestibüler migrende ayrıntılı öykü teşhiste zorunludur. Buna rağmen, bazı çalışmalarda belirtilmiş spesifik olmayan bulgularda görülür. Örneğin bir çalışmada migrende manyetik rezonans görüntülemede ak madde hiperintensiteleri yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere göre dört kat daha fazladır(88).

Bazı fonksiyonel beyin görüntüleme, genel migren patofizyolojisine ışık tutar; bununla birlikte, vestibüler migren hakkında bu tür raporlar azdır ve gelecekteki araştırma ve keşif alanları olabilir.

Vestibüler testler ve nörotolojik muayeneler tipik olarak izole olası veya kesin vestibüler migren hastalarında tanısal olmayan anormallikler verir. Bir bireyde Meniere sendromu veya BPPV ilişkisi varsa, anormal test yapma olasılıklarının daha yüksek olduğu bilinmelidir(86).

Başka bir çalışma, vestibüler migren hastalarında kalorik test ve vestibüler hipersensivite veya aşırı duyarlılık ile ilgili tek taraflı kanal parezi insidansında artış olduğunu göstermiştir(46).

Bir çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla bir vestibüler migrende anormal sakkülokolik yol (servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (cVEMP)) ve normal oküler VEMP (oVEMP) bulgularını önermektedir; ancak bu bulgular tekrarlanmamıştır. Bu bulgular vestibüler migrene özgü değildir(89).

Tedavi

Vestibüler migrende kanıtlanmış bir tedavi seçeneği yoktur. Tedavide öncelikle migren ataklarının sıklığı azaltılmalıdır. Tetikleyici faktörlerden kaçınılması, baş ağrısı sıklığı azalınca, baş dönmesi ve dengesizlik ataklarının da azalacağı anlatılmalıdır. Periferik vestibüler etkilenmesi olan hastalara vestibüler rehabilitasyon önerilmektedir. Retrospektif bir çalışmada vestibüler fizoterapi sonrası vestibüler migren hastalarında fiziksel performanslarında artış, bununla birlikte eşlikçi anksiyete dengesizliğe de faydalı olduğu görülmüştür(56).

Başka bir çalışmada vestibüler migren ve diğer nedenlere bağlı vestibüler yakınmaları olan hastalara fizik tedavi sonrası her iki grubun da günlük yaşam aktivitelerinde düzelme gözlenmiştir(90).

Vertigo tedavisinde ergotamin ve vestibüler supresanlar gibi semptomatik tedaviler dışında yaşam kalitesini etkilediği için profilaktik tedavi de önerilmektedir. Sık atak geçiren hastalarda profilaktik tedavide antikolinerjikler, antikonvülsan ilaçlar (Topiramat, Valproik asit, Lamotrijin), antihistaminikler, kalsiyum kanalı antagonistleri (verapamil ve flunarizin),trisiklik antidepresanlar (nortriptilin, amitriptilin), beta blokerler(atenolol, propranolol), histamin analogları, antiemetikler, benzodiazeipinler (klonazepam), kortikosteroidler, serotonin geri alım inhibitörü (venlafaksin) veya kombine tedaviler kullanılabilir(91-92).

Sonuç

Vestibüler migren günlük klinik pratiğimizde sık karşılaşılan bir tablodur. Tanı koymak için iyi bir öykü alınmalı ve tedavi yaklaşımında öncelik hastaların başağrılarının kontrol altına alınması olmalıdır. Akut atak ve profilakside şikayetleri değerlendirmek, semptomları yönetmek ilaca uygunluğu sağlayarak takip etmek, gerekli önlemleri ve yaşam tarzı de-

ğişikliğini vurgulamak gerekir. Vestibüler migreni tanımlamak, ayrıntılı fizik muayene, hastanın vestibüler semptomlarla ilgili tıbbi geçmişinin değerlendirilmesi ve diğer hastalıkları dışlamak için ayırıcı tanıların değerlendirilmesi gereklidir. Ek olarak, klinik uygulamada, migren öyküsü olan veya halen migren baş ağrısı çeken hastalarda vestibüler migren olasılığı her zaman dikkate alınmalıdır. Vestibüler migren tanısı vestibüler atakların semptomlarına, sıklığına ve süresine, migren öyküsüne, migren semptomlarının en az % 50'sinde migren semptomlarının vestibüler ataklarla geçici olarak ilişkilendirilmesine ve diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. Vestibüler migrenli hastalarda fizik muayene ve laboratuvar bulguları genellikle normaldir, ancak benzer semptomları olan diğer vestibüler bozuklukları ekarte etmek için kullanılabilir. Vestibüler migrenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır; bununla birlikte, migren atakları sırasında aktif hale gelen trigeminal ve vestibüler sistemi birbirine bağlayan çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Birkaç kontrollü çalışma özellikle vestibüler migreni araştırdığı için, bu düzenin tedavi seçenekleri büyük ölçüde migreninkilerle aynıdır ve şiddetli akut ataklar, farmakolojik migren profilaksisi ve yaşam tarzı değişiklikleri için antiemetikler içerir.

Kaynaklar

1. Neuhauser H: Epidemiology of vertigo. Curr Opin Neurol. 2007; 20(1):40-46.
2. Kayan and J. D. Hood, "Neuro-otological manifestations of migraine" Brain. vol. 107, no. 4, pp. 1123–1142, 1984.
3. R. Geser, D.Straumann Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center DOI:10.3389/fneur.2012.00169
4. Luzeiro I, Luís L, Gonçalves F, Pavão Martins I. Vestibular Migraine: Clinical Challenges and Opportunities for Multidisciplinarity. BehavNeurol. 2016;2016:6179805.
5. O'Connell Ferster AP, Priesol AJ, Isildak H. The clinical manifestations of vestibular migraine: A review. Auris Nasus Larynx. 2017 Jun;44(3):249-252.
6. M. D. Reploeg and J. A. Goebel, "Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options," Otology and Neurotology, vol. 23, no. 3, pp. 364–371, 2002.
7. H.Neuhauser and T.Lempert,"Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge," Cephalalgia, vol. 24, no. 2, pp. 83–91, 2004.
8. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. Neurology. 2001;56:436-4.
9. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, et al. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. J Vestib Res. 2009;19(1-2):1-13.
10. Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, et al. Vestibular migraine--validity of clinical diagnostic criteria. Cephalalgia. 2011 Jun;31(8):906-13.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), "The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version)," Cephalalgia, vol. 33, no. 9, pp. 629–808, 2013.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211
13. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M et al. Migrainous vertigo. Prevalance and impact on quality of life. Neurology 2006; 67: 1028- 1033
14. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. J Neurol. 2009;256:333-
15. Aragones JM, Fortes-Rego J, Fuste J, et al. Migraine: an alternative in the diagnosis of unclassified vertigo. Headache. 1993;33:125-8.

16. Savundra PA, Carroll JD, Davies RA, Luxon LM. Migraine-associated vertigo. Cephalalgia. 1997;17:505-10; discussion 487

17. Vukovic V, Plavec D, Galinovic I, et al. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. Headache. 2007;47: 1427- 35.

18. H. Neuhauser, M. Leopold, M. Von Brevern, et al. "The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo," Neurology, vol. 56, no. 4, pp. 436–441, 2001.

19. V. Tungvachirakul, H. Lisnichuk, and S. J. O'Leary, "Epidemiology of vestibular vertigo in a neuro-otology clinic population in Thailand," Journal of Laryngology and Otology, vol. 128, supplement 2, pp. S31–S38, 2014.

20. A. Van Ombergen, V. Van Rompaey, P. Van de Heyning et al. "Vestibular migraine in an otolaryngology clinic: prevalence, associated symptoms, and prophylactic medication effectiveness," Otology & Neurotology, vol. 36, no. 1, pp. 133–138, 2015.

21. R. Geser and D. Straumann, "Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center," Frontiers in Neurology, vol. 3, article 169, 2012.

22. S. J. Cho, B. K. Kim, B. S. Kim et al. "Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders," Cephalalgia, vol. 36, no. 5, pp. 454–462, 2016.

23. L.-C. Hsu, S.-J. Wang, and J.-L. Fuh, "Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study," Cephalalgia, vol. 31, no. 1, pp. 77–83, 2011.

24. H. K. Neuhauser, A. Radtke, M. von Brevern et al. "Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life," Neurology, vol. 67, no. 6, pp. 1028–1033, 2006.

25. M. Dieterich, M. Obermann, and N. Celebisoy. "Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo," Journal of Neurology, vol. 263, supplement 1, pp. S82–S89, 2016.

26. Hsu LC, Wang SJ, Fuh JL. Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study. Cephalalgia. 201;31: 77-83.

27. S. P. Cass, J. K. P. Ankerstjerne, S. Yetiser, et al. "Migraine-related vestibulopathy," Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, vol. 106, no. 3, pp. 182–189, 1997.

28. M. Dieterich and T. Brandt, "Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine?" Journal of Neurology, vol. 246, no. 10, pp. 883–892, 1999.

29. G.D.Johnson,“Medical management of migraine-related dizziness and vertigo,” Laryngoscope, vol. 108, no. 2, pp. 1–28, 1998.

30. A. K. Oh, H. Lee, J. C. Jen, S. Corona, K. M. Jacobson, and R. W. Baloh, “Familial benign recurrent vertigo,” American Journal of Medical Genetics, vol. 100, no. 4, pp. 287–291, 2001.

31. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? J Neurol. 1999;246:883-92.

32. Beh S. C. Masrour S. Smith S. V. Friedman D. I. (2019). The spectrum of vestibular migraine: clinical features, triggers, and examination findings. Headache 59 727–740. 10.1111/head.13484

33. Zhang Y. Kong Q. Chen J. Li L. Wang D, Zhou J. (2016). International classification of headache disorders 3rd edition beta-based field testing of vestibular migraine in China: demographic, clinical characteristics, audiometric findings and diagnosis statues. Cephalalgia 36 240–248. 10.1177/0333102415587704

34. Ren T. Dai C. Wang W. (2014). Clinical characteristics of vestibular migraine in 102 patients. Chin. J. Ophthalmol. Otorhinolaryngol. 14 146–150.10.14166/j.issn.1671-2420.2014.03.003.

35. Lempert T, Neuhauser H, Daroff B. Vertigo as a symptom of migraine. Ann. N.Y.Acad. Sci. 2009; 1164: 242-251.

36. J. M. Cohen, M. E. Bigal, and L. C. Newman, “Migraine and vestibular symptoms-identifying clinical features that predict ‘vestibular migraine’,” Headache, vol. 51, no. 9, pp. 1393–1397, 2011.

37. Y. H. Cha and R. W. Baloh, “Migraine associated vertigo,” Journal of Clinical Neurology, vol. 3, no. 3, pp. 121–126, 2007.

38. G. Akdal, A. Özge, and G. Ergör, “The prevalence of vestibular symptoms in migraine or tension-type headache,” Journal of Vestibular Research, vol. 23, no. 2, pp. 101–106, 2013.

39. Watson P, Steele JC. Paroxysmal dysequilibrium in the migraine syndrome of childhood. Arch Otolaryngol 1974; 99: 177-179.

40. B. Krams, B. Echenne, J. Leydet, et al. “Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome,” Cephalalgia, vol. 31, no. 4, pp. 439–443, 2011.

41. Slater R: Benign recurrent vertigo. J Neurol Neurosurg Psychiat 1979; 42: 363–367.

42. T. Lempert, H. Neuhauser, and R. B. Daroff, “Vertigo as a symptom of migraine,” Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1164, pp. 242–251, 2009.

43. S. P. Cass, J. K. P. Ankerstjerne, S. Yetiser et al. “Migraine-related vestibulopathy,” Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, vol. 106, no. 3, pp. 182–189, 1997.

44. L. Murdin, R. A. Davies, and A. M. Bronstein, "Vertigo as a migraine trigger," Neurology, vol. 73, no. 8, pp. 638–642, 2009.

45. B. A. Neff, J. P. Staab, S. D. Eggers et al."Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine," Otology & Neurotology, vol. 33, no. 7, pp. 1235–1244, 2012.

46. A. Radtke, M. Von Brevern, H. Neuhauser, et al. "Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings," Neurology, vol. 79, no. 15, pp. 1607–1614, 2012.

47. S. H. Polensek and R. J. Tusa. "Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis," Audiology and Neurotology, vol. 15, no. 4, pp. 241–246, 2010.

48. N.Çelebisoy, F.Gökçay, H. Şirin et al. "Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings," Cephalalgia, vol. 28, no. 1, pp. 72–77, 2008.

49. R.Teggi, B.Colombo, L.Bernasconi, C.Bellini, G.Comi, and M.Bussi, "Migrainous vertigo: results of caloric testing and stabilometric findings," Headache, vol. 49, no. 3, pp. 435–444, 2009.

50. M. Von Brevern, D. Zeise, H. Neuhauser et al. "Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings," Brain, vol. 128, no. 2, pp. 365–374, 2005.

51. B. Baier, E. Winkenwerder, and M. Dieterich, 'Vestibular migraine': effects of prophylactic therapy with various drugs. A retrospective study," Journal of Neurology, vol. 256, no. 3, pp. 436–442, 2009.

52. J. M. Furman and D. A. Marcus, "Migraine and motion sensitivity," CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, vol. 18, no. 5, pp. 1102–1117, 2012.

53. A. Zaleski, J. Bogle, A. Starling et al. "Vestibular evoked myogenic potentials in patients with vestibular migraine," Otology and Neurotology, vol. 36, no. 2, 2015.

54. Cutrer FM, Baloh RW. Migraine associated dizziness. Headache1992; 32: 300–304.

55. S. J. Millen, C. M. Schnurr, and B. B. Schnurr, "Vestibular migraine: perspectives of otology versus neurology," Otology & Neurotology, vol. 32, no. 2, pp. 330–337, 2011.

56. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. Lancet Neurol. 2013;12 :706-15.

57. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R et al. A self-administered screenerfor migraine in primary care: The ID Migraine validaiton study. Neurology 2003; 61: 375-382.

58. Colombo B, Teggi R, Project N. Vestibular migraine: who is the patient? Neurol Sci. 2017;38:107 -10.

59. J. A. Lopez-Escamez, J. Dlugaiczyk, J. Jacobs et al. "Accompanying symptoms overlap during attacks in Menière's disease and vestibular migraine," Frontiers in Neurology, vol. 5, article 265, 2014.

60. R. Teggi, B. Fabiano, P. Recanati, et al. "Case reports on two patients with episodic vertigo, fluctuating hearing loss and migraine responding to prophylactic drugs for migraine. Menière's disease or migraine-associated vertigo?" Acta Otorhinolaryngologica Italica, vol. 30, no. 4, pp. 217–221, 2010.

61. J.T.LoveJr."Basilar artery migraine presenting as fluctuating hearing loss and vertigo," Otolaryngology, vol. 86, no. 3, 1978.

62. A. Radtke, T. Lempert, M. A. Gresty, et al. "Migraine and Ménière's disease: is there a link?" Neurology, vol. 59, no. 11, pp. 1700–1704, 2002.

63. Agarwal K, Bronstein AM, Faldon ME, et al. Visual dependence and BPPV. J. Neurol. 2012 Jun;259(6):1117-24.

64. A. Radtke, H. Neuhauser, M. Von Brevern, et al. "Vestibular migraine-validity of clinical diagnostic criteria," Cephalalgia, vol. 31, no. 8, pp. 906–913, 2011

65. C. D. Balaban, "Migraine, vertigo and migrainous vertigo: links between vestibular and pain mechanisms," Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation, vol. 21, no. 6, pp. 315–321, 2011.

66. M. I. Boldingh, U. Ljøstad, Å. Mygland, and P. Monstad, "Vestibular sensitivity in vestibular migraine: VEMPs and motion sickness susceptibility," Cephalalgia, vol. 31, no. 11, pp. 1211–1219, 2011.

67. Baloh RW. Neurotology of migraine. Headache 1997;37: 615–621.

68. L. Frejo, I. Giegling, R. Teggi, et al. "Genetics of vestibular disorders: pathophysiological insights," Journal of Neurology, vol. 263, supplement 1, pp. S45–S53, 2016.

69. R. A. Ophoff, G. M. Terwindt, M. N. Vergouwe et al. "Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4," Cell, vol. 87, no. 3, pp. 543–552, 1996.

70. J.-S. Kim, Q. Yue, J. C. Jen, et al. "Familial migraine with vertigo: no mutations found in CACNA1A," American Journal of Medical Genetics, vol. 79, no. 2, pp. 148–151, 1998.

71. S.-K. Oh, J.-I. Baek, K. M. Weigand et al. "A missense variant of the ATP1A2 gene is associated with a novel phenotype of progressive sensorineural hearing loss associated with migraine," European Journal of Human Genetics, vol. 23, no. 5, pp. 639–645, 2015.

72. J. M. Furman, D. A. Marcus, and C. D. Balaban, "Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview," Current Opinion in Neurology, vol. 16, no.1, pp. 5–13, 2003.

73. E. Marano, V. Marcelli, E. Di Stasio et al. "Trigeminal stimulation elicits a peripheral vestibular imbalance in migraine patients," Headache, vol. 45, no. 4, pp. 325–331, 2005.

74. J. H. Shin, Y. K. Kim, H.-J. Kim, and J.-S. Kim, "Altered brain metabolism in vestibular migraine: comparison of interictal and ictal findings," Cephalalgia, vol. 34, no. 1, pp. 58–67, 2014.

75. A. Russo, V. Marcelli, F. Esposito et al. "Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine," Neurology, vol. 82, no. 23, pp. 2120–2125, 2014.

76. R. Teggi, B. Colombo, M. A. Rocca et al. "A review of recent literature on functional MRI and personal experience in two cases of definite vestibular migraine," Neurological Sciences, vol. 37, no. 9, pp. 1399–1402, 2016.

77. M. Obermann, S. Wurthmann, B. S. Steinberg, et al. "Central vestibular system modulation in vestibular migraine," Cephalalgia, vol. 34, no. 13, pp. 1053–1061, 2014.

78. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol. 1984;16: 157-68.

79. Koo JW, Balaban CD. Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear:possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction. Cephalalgia. 2006;26:1310-9.

80. Christopherson K, 2nd, Hromas R. Chemokine regulation of normal and pathologic immune responses. Stem cells. 2001;19:388-96.

81. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. Cephalalgia. 2001;21: 549-57.

82. Lenart N, Brough D, Denes A. Inflammasomes link vascular disease with neuroinflammation and brain disorders. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;36:1668-85.

83. Lee YY, Yang YP, Huang PI, et al. Exercise suppresses COX-2 pro-inflammatory pathway in vestibular migraine. Brain Res Bull. 2015;116:98-105.

84. Lee H, Jen JC, Wang H, et al. A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity. Hum. Mol. Genet. 2006 Jan 15;15(2):251-8.

85. Lee H, Jen JC, Cha YH, Nelson SF, Baloh RW. Phenotypic and genetic analysis of a large family with migraine-associated vertigo. Headache. 2008 Nov-Dec;48(10):1460-7.

86. Eggers SD, Staab JP, Neff BA, et al. Investigation of the coherence of definite and probable vestibular migraine as distinct clinical entities. Otol. Neurotol. 2011 Sep;32(7):1144-51.

87. Cherian N. Vertigo as a migraine phenomenon. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 Apr;13(4):343.

88. Absinta M, Rocca MA, Colombo B, Copetti M, et al. Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions. J. Neurol. 2012 Dec;259(12):2695-8.

89. Hong SM, Kim SK, Park CH, Lee JH. Vestibular-evoked myogenic potentials in migrainous vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Feb;144(2):284-7.

90. Vitkovic J. Winoto A. Rance G. Dowell R. ve ark. Vestibular rehabilitation outcomes in patients with and without vestibular migraine. J Neurol 2013;260(12):3039–48.

91. Bisdorff A.R. Management of vestibular migraine. Ther Adv Neurol Disord 2011; 4(3) 183- 191.

92. Çelebisoy N.Gökçay F.Karahan C. , Bilgen C. ve ark. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis:a retrospective study ,Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273(10):2947-51

Bölüm 34

ANNE-BEBEK BAĞLANMASI VE EBELİK BAKIMI

Elif Tuğçe Çitil[1]

1 Dr. Öğr.Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

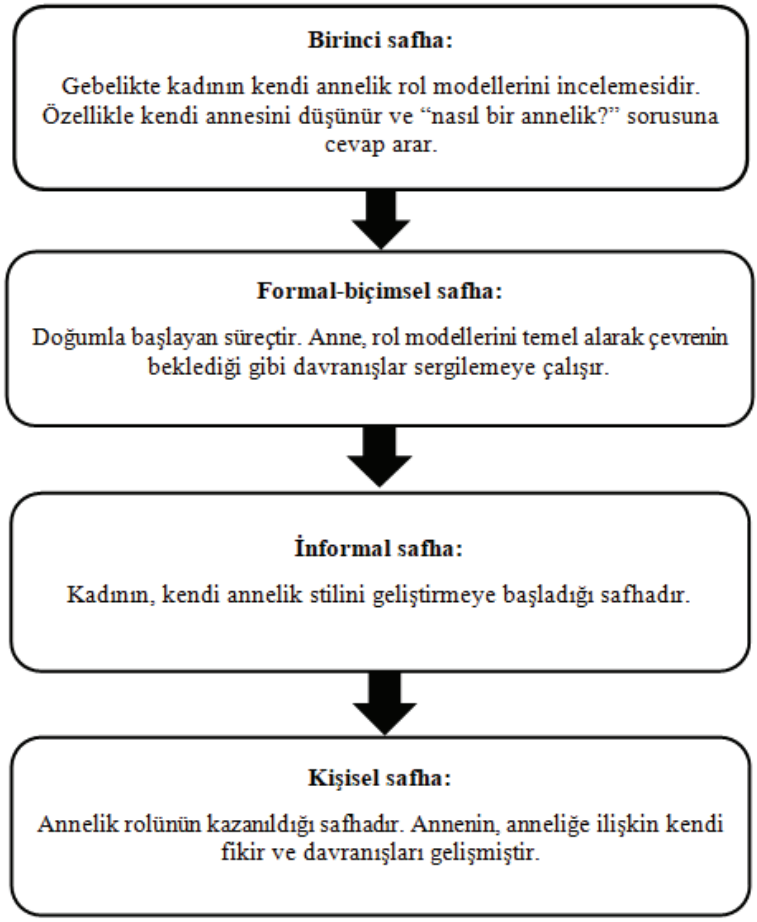
Ebeler, kadınların ve yeni doğanların sağlık bakımında, sağlık düzeylerinin korunmasında ve geliştirilmesinde kilit role sahip sağlık profesyonelleridir.

Çocuk sahibi olmak insan yaşamında önemli bir yere sahiptir. Ebeveynlik, sağlıklı bir çocuk yetiştirmede önemli bir role sahiptir. Doğum sonu sağlıklı bir bebeğin gelişimi için olumlu bir ortam oluşturmada dört faktör vardır. Bunlar; bebeği tehlikeden koruma, sorumlu bir şekilde bakım verme, emzirme ve sağlıklı bağlanmadır (Güleşen ve Yıldız 2013).

Bağlanma, duygusal ve etkileşimsel bir ilişki içerisinde olan, farklı faktörlerden etkilenen ve sürekliliği olan bir süreçtir. Anne-bebek bağlanması gebelikte başlayabildiği gibi gebeliğin planlandığı dönemde de başlayabilir. Gebelikle birlikte annenin vücudundaki değişiklikler ve fetal hareketlerin hissedilmesi bağlanma sürecini güçlendirir. Annenin, bebeğin sağlığı için endişelenmesi de bu sürece olumlu katkı sağlar (Akarsu ve ark. 2017).

Anne ile bebek arasında oluşan ve yaşam boyu devam eden bu ilişki çocuğun fiziksel, psikolojik ve entelektüel gelişimine önemli oranda katkı sağlar (Köse ve ark. 2013).

Anne-bebek bağlanması anneliğe uyumu sağlayarak annelik rolünün kazanılmasında önemli bir rol oynar (Kavlak ve Şirin 2007). Annelik; sosyal rollerin, davranış ve tavırların, gelişimsel bileşenlerin bütünüdür. Annelik rolü, annelik davranışlarının öğrenilmesi olarak tanımlanmakla birlikte doğumu takip eden 3 ile 10 ay arasında oluşmaktadır. Annelik rolünün kazanılması 4 safhada gerçekleşir (Alan 2011; Şekil 1).



Şekil 1: Annelik rolünün kazanılma safhaları

Bağlanma kuramı

Bağlanma kuramı, "John Bowlby ve Mary Ainsworth" un çalışmalarıyla geliştirilmiş, Freud gibi psikoanalitik düşünürlerden etkilenilmiştir (Köse ve ark. 2013). Psikoanalitik alanda eğitim alan Bowlby, kurumun bakımı kapsamında olan çocukların yeterli temel bakımı almalarına rağmen kaygılı olmaları, Bowlby'nin psikoanalitik kuramın yetersiz olduğunu düşünmesine neden olmuştur. Çünkü psikoanalitik kuram çocukların, annelerini açlık içgüdüsünü doyurmada bir çağrışım olarak gördükleri için sevdiklerini savunur. Bu noktada yeni bir arayışa giren Bowlby, 1958'de bağlanma kavramını ortaya atmıştır (Alan 2011). Daha sonra birçok araştırmacı bu konuyla ilgili çalışmalar yapmıştır. Bunlardan biri de Mary Ainsworth'dür.

Ainsworth Bağlanmayı; Güvenli (Secure), Kaygılı (Anxious Ambivalent), Kaçıngan (Anxious Avoidant) olarak ayırmıştır (Küçükparlak 2010).

Güvenli bağlanma; Bu çocuklar, annelerinin yanında olacaklarını ve stres anında yardımcı olacaklarından emindir. Anne ile ayrıldığında tepki gösterirler ancak anne döndüğünde kolay bir şekilde yatışırlar. Güvenli bağlanmanın oluşması için çocuğun kesintisiz, tutarlı tepki veren, duyarlı, daima ulaşılabilir bir anneye sahip olması önemlidir (Kesebir ve ark. 2011).

Kaygılı bağlanma; bu çocuklar, annelerini çağırdıklarında ya da ona ihtiyaçları olduğunda annenin yanıt vereceğinden emin değillerdir. Bu sebeple anneden ayrılmaya direnirler ve anne döndüğünde ise kolayca yatışmazlar. Bu annelerin tepkileri tutarlı değildir ve kontrol amaçlı olarak çocuğu terk etme tehdidi yapan annelerdir (Kesebir ve ark. 2011).

Kaçıngan bağlanma; annelerinin yardımcı olacağına ilişkin hiç güvenleri olmayan çocuklardır (Kesebir ve ark. 2011).

Bağlanmanın Nörobiyolojisi

Bebekler, bakım veren kişiye bağlanmaya genetik olarak hazır bir şekilde doğarlar (Albayrak 2011). Bakım veren kişi ile bebek bağlanması; "biyolojik, davranışsal ve psikolojik" değişkenlerden oluşan bir sistemdir (Siegel 2001). Bakım veren, bebek için kendi dışında var olan ilk kişiyi, ilk yüzü, ilk sesi ve hatta ilk ilişkiyi temsil eder (Synder ve ark. 2012). Bakım veren kişinin; "yüz ifadesi, bakışları, ses tonu ve mimikleri" ile bebeğe duyarlı olduğunu belli etmesi, bebeğin beynine sinyaller gönderir. Bebek ve bakım veren kişinin beyninde oluşan bu sinyaller, bir uyum oluşturur. Bu uyuma, "simbiyotik deneyim" adı verilir. Bu karşılıklı etkileşim nörolojik olarak incelendiğinde, beynin sağ hemisferlerinin harekete geçtiği ve bebek ile karşılıklı bir şekilde sinyal verdikleri düşünülmektedir (Siegel 2001).

Bağlanmanın Psikopatolojisi

Anne-bebek arasındaki ilk bağlanma doğum öncesinden itibaren kurulur. Gebelik sonrasında ise, annenin fetüs hakkında oluşturduğu tasarımın dikkat çekmektedir. Doğum, anne ile bebeğin dokuz aylık birlikteliklerindeki ilk ayrılıştır. Böylece intrauterin yaşam için biyolojik gereksinimlerin karşılandığı alışveriş de sona ermektedir. Eğer kendi anne babası ile sıcak, sevgi dolu ve güvenli bir bağlılık ilişkisi kurmuşsa bu durum bebeği ile olan ilişkisine ve bebeğiyle eşi arasındaki ilişkiye verdiği desteğe de yansımaktadır (Kesebir ve ark. 2011).

Bağlanma güvensiz olduğunda çocuk çevreyi araştırma davranışına giremeyecek, bu da bilişsel gelişimine ket vuracaktır. Bir diğer önemli sorun yeni doğanın zor mizacı duygusal ve fiziksel ihmal için başlı başına bir

risk etmenidir ki bu çocuklarda daha sık görülür. Üç yaş civarı bu çocuklar zihinsel işlevlerinin gelişiminde bir azalma, kalıcı dil bozuklukları, zayıf motor ve sosyal davranış göstermektedir (Kesebir ve ark. 2011).

Mizaç da yaşamın ilk yıllarından başlayarak var olan, görece aynı kalan ve kişinin davranış örüntülerini belirleyen bir oluşumdur. Kişinin bağlanma biçimi annenin bireysel özelliklerinden ve anne çocuk ilişkisinin doğasından olduğu kadar, çocuğun bireysel özelliklerinden de etkilenmektedir. Bu noktada annenin ve çocuğun mizacının, çocuğun bağlanma biçiminin belirleyicilerinden olduğu ileri sürülebilir (Kökçi ve Kesebir 2010).

Anne-bebek Bağlanmasının Evreleri

Bağlanma, tanışma evresiyle başlayan ve bağlanmanın gelişimiyle sonuçlanan bir süreçtir. Bağlanma üç evrede oluşur. Bu evreler; tanışma evresi, sahiplenme evresi ve bağlanma evresidir (Kavlak ve Şirin, 2007; Şekil 2).

Anne-bebek bağlanmasını olumlu ve olumsuz etkileyen faktörler

Anne-bebek bağlanması çeşitli faktörlerden olumlu ve olumsuz olarak etkilenir (Köse ve ark. 2013; Tablo 1).

Durualp ve ark.(2017)'ın yaptığı bir çalışmada ekonomik geliri giderinden fazla olan, ev işlerinde eşi ile sorumluluğu paylaşan, arkadaşlık ederek evlenen, eşinden şiddet görmeyen, gebeliği planlı olan, doğum sonu ilk 30 dakikada bebeğini kucağına alan, bebeği istediği cinsiyette doğan, evlilik doyumu yüksek olan kadınların maternal bağlanma düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Durualp ve ark. 2017).

Yapılan başka bir çalışmada, normal vajinal doğum yapan annelerin anne-bebek bağlanma düzeylerinin sezaryenla doğum yapan annelerden daha güçlü olduğu saptanmıştır (Belkız 2017).

Gebelik ve postpartum dönemde deneyimlenen depresyon ve anksiyetenin anne-bebek bağlanmasını olumsuz etkilediği saptanmıştır. Ayrıca doğum öncesi bağlanma düzeyi arttıkça doğum sonu bağlanma düzeyinin de arttığı görülmüştür (Dağlar ve Nur 2018).

Yapılan bir çalışmada, anne ve babasında alkol problemi olan bebeklerin güvensiz bağlanmayı daha çok deneyimledikleri görülmüştür (Eiden ve ark. 2002).

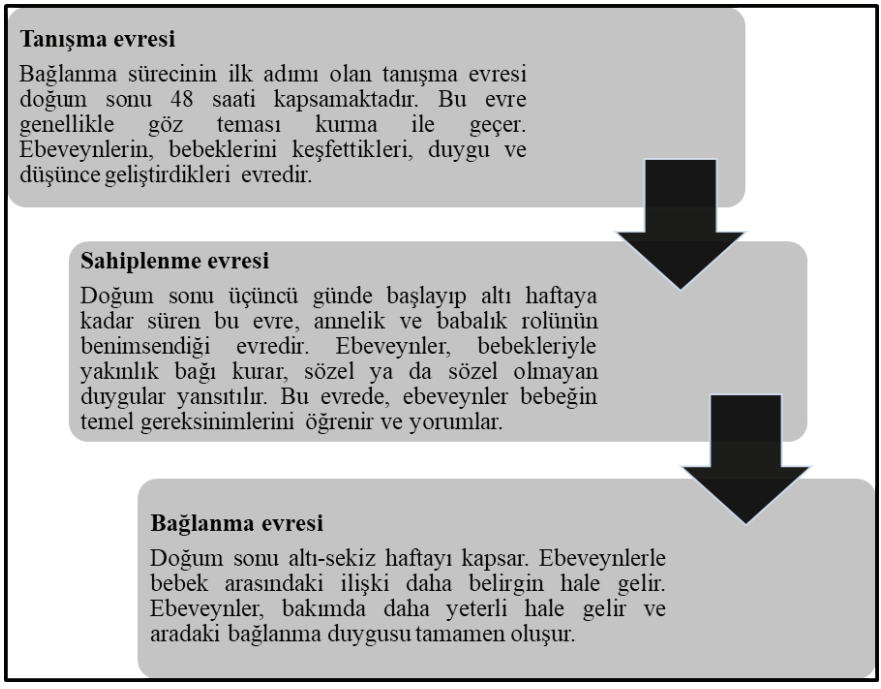
Öte yandan gebeliği süresince depresyon yaşayan annelerin, doğum sonu anne-bebek bağlanmalarının olumsuz etkilendiği görülmüştür (Hayes ve ark. 2013).

Bağlanma Sürecini Kolaylaştıran Kanıta Dayalı Uygulamalar

Anne ve bebek arasındaki bağın güçlendirilmesinde, bebeğin kaliteli ve etkili bir bakım alması önemlidir. Bu bağın güçlendirilmesinde, emzirmeye en kısa sürede başlanması, bebek masajı, anne ile bebeğin aynı odayı paylaşması, yoga ve meditasyon, sosyal destek alma, kanguru bakımı gibi uygulamalardan faydalanılmaktadır (Güleşen ve Yıldız 2013).

Emzirme

Emzirmenin desteklenmesi ve anne ile bebeğin aynı odada kalması emzirme başarısının arttırmakta ve anne ile bebek arasındaki bağı güçlendirmektedir (Çınar ve ark. 2010; Blair ve Ball 2004). Anne-bebek bağlanmasının güçlenmesinde etkileşimin önemli bir yeri vardır ve emzirme, anne ile bebeğin aynı odada kalması bu etkileşime önemli oranda katkı sağlamaktadır. Emzirme sırasında anne ile bebek yakın temas kurabildikleri için aralarındaki bağ güçlenecektir (Akarsu ve ark. 2017). Anne ile bebeğin aynı odada kalması, annenin bebeğin ihtiyaçlarına daha hızlı yanıt vermesi ve bakımına katılmasını da sağlayarak anne ile bebek arasındaki bağı güçlendirecektir.



Şekil 2. Bağlanma evreleri

Bağlanmayı olumlu etkileyen faktörler	Bağlanmayı olumsuz etkileyen faktörler
• Sağlık personelinin desteği, • Gebeliğin planlı olması, • Bebeğin, annenin hayal ettiğine yakın olması, • Bebeğin istenilen cinsiyette olması, • Doğuma hazırlık yapılması, gebelikte izlem ve kontrollerin düzenli yapılması, • Kolay bir doğum eylemi, • Herhangi bir komplikasyon gelişmemesi, • İyi bir beslenme şeklinin olmasıdır.	• Katı prosedür ve rutinler, • Sezaryen doğum, • Bebekten ayrılma, • Maternal komplikasyonlar, • Olumsuz yorumlar, • Destek sistemlerinin yokluğu, • Anne ve bebeğin aynı odada kalmaması, • Anestezi, • Hasta ya da anomalili bebek, • Gebelik sürecinde stres, • Zorlu bir gebelik ve doğum, • İstenmeyen gebelik varlığıdır.

Tablo 1. Anne-bebek bağlanmasını olumlu ve olumsuz etkileyen faktörler

Kanguru bakımı ve ten tene temas

Doğum sonu en kısa sürede anne ile bebek bir araya getirilerek ten tene temas sağlanmalıdır (Güler ve ark. 2019). Kanguru bakımı, ebeveyn-bebek etkileşimini sağlayan, bebekte sadece bez olduğu ve bebeğin başının kapalı olduğu halde ebeveynin göğsünün üzerine dik bir şekilde yerleştirilmesiyle ten tene temasın sağlandığı bir yöntem olarak kabul görmektedir. Yeni doğanlarda tekrarlanan ten tene temasın anne-bebek bağlanmasını güçlendirdiği görülmüştür (Çetinkaya ve Ertem 2019).

Kanguru bakımı, anne ile bebeğin ten tene temasını sağlayan, bebeğin vücut ısısını düzenleyen, bebeğin sakinleşmesini sağlayan ve anne-bebek bağlanmasını arttıran bir yöntemdir. Kanguru bakımının anne ile bebek arasındaki bağlanmayı destekleyerek uyumu arttırdığı bilinmektedir (Çalık ve ark. 2015).

Kanguru bakımı; geç kanguru bakımı, orta kanguru bakımı, erken kanguru bakımı, çok erken kanguru bakımı, doğum kanguru bakımı, ayrık kanguru bakımı, ardışık kanguru bakımı ve paylaşılmış kanguru bakımı olarak farklı çeşitlerde uygulanmaktadır (Güler ve ark. 2019; Tablo 2).

Kanguru Bakımı Çeşitleri	
Geç kanguru bakımı	Bebeğin, yoğun bakım dönemini tamamlamasından sonra başlar.
Orta kanguru bakımı	Bebeklerin ventilatöre bağlı iken doğum sonu yedi gün içerisinde başlar.

Erken kanguru bakımı	Bebek küvözde iken oksijen ve intravenöz tedavi ile bebeğin durumu stabilken doğum sonu 1-24. saatlerde başlar.
Çok erken kanguru bakımı	Henüz doğum odasındayken doğum sonu 30-40. dakikada başlar.
Doğum kanguru bakımı	Doğum sonu ilk dakikadan itibaren başlar.
Ayrık kanguru bakımı	İki ebeveynin aynı anda kanguru bakımı uygulamalarıdır.
Ardışık kanguru bakımı	Aynı ebeveynin bebeklere sırayla kanguru bakımı uygulamasıdır.
Paylaşılmış kanguru bakımı	Tek ebeveyn tarafından iki bebeğe aynı anda kanguru bakımı uygulanmasıdır.

Tablo 2. Kanguru bakımı çeşitleri

Kanguru bakımı, bebeklerde yeterli kilo alımını, yaşam bulgularının stabil olmasını, enfeksiyon oranının düşmesini, mortalite oranının azalmasını, erken taburculuğu, ağrının daha az deneyimlenmesini, gelişimin hızlanmasını sağlamaktadır (Charpak ve ark. 1997; Bohnhorst ve ark. 2001;Ramanthan ve ark. 2001; Feldman ve ark. 2002; Ludington-Hoe ve ark. 2004; Johnson 2005; Ali ve ark. 2009; Roberts ve ark. 2010; Conde ve Belizán 2014). Öte yandan kanguru bakımı veren anneler, daha uzun emzirebilir ve stresi daha az deneyimleyebilirler (Mikiel ve ark. 2002; Mizuno ve ark. 2004; Moore ve ark. 2014).

Yapılan bir çalışmada kanguru bakımının anne-bebek bağlanmasını güçlendirdiği saptanmıştır (Ahn ve ark. 2010). Kurt ve ark. (2020)'ın yaptıkları yarı deneysel çalışmada kanguru bakımı alan bebeklerin bağlanma düzeylerinin daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (Kurt ve ark. 2020).

Yoga

Yoga, zihinsel ve fiziksel olarak rahatlamayı sağlayan yöntemlerden biridir. Gebelikte yoganın olumlu etkileri vardır ve anne-bebek arasındaki bağı güçlendirmektedir (Akarsu ve ark. 2017). Yapılan çalışmalarda yoganın anne-bebek bağlanmasını güçlendirdiği görülmüştür (Williams 2015; Akarsu 2016). Doğum sonu dönemde uygulanan yoga eğitiminin anne-bebek bağlanmasını arttırdığı görülmüştür (Koyuncu 2019).

Yoganın stres düzeyini azaltarak, annenin bebek bakımına daha fazla katılabileceğinden dolayı anne-bebek bağlanmasını olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir (Akarsu ve ark. 2017).

Bebek masajı ve dokunma

Dokunma, yeni doğanın çevresini algılamasında önemli bir role sahiptir. Öte yandan, dokunma duyusu, yeni doğanın en gelişmiş duyusudur (Akarsu ve ark. 2017).

Dokunma ve masaj, anne ile bebeğin temasını sürdürerek, bebekte güven duygusunu arttırır ve anne-bebek bağlanmasını olumlu yönde geliştirir (Yeğen ve Egemen 2017). Yapılan çalışmalarda, bebeğe uygulanan masajın, anne-bebek iletişimini arttırdığı görülmüştür (Diego ve ark. 2007; Hernandez-Reif ve ark. 2007; Kelmanson ve Adulas 2006).

Sosyal destek

Sosyal destek, anne-bebek bağlanmasında önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda, gebelikte sağlanan sosyal desteğin anne adaylarının stresle başetmelerini kolaylaştırırken, annelik rolüne de geçişlerini kolaylaştırmaktadır (Da Costa ve ark. 1999; Elsenbruch ve ark. 2007). Yapılan bir çalışmada, doğum sonu dönemde algılanan sosyal desteğin anne-bebek bağlanmasına olumlu yönde katkı sağladığı görülmüştür (Alan 2011).

Anne-bebek bağlanmasında ebelik bakımı

Ebeler, anne ve bebekle ilk temasta bulunan meslek profesyonelleridir. Tüm ebelik girişimlerini ve destekleyici bakımları uygun şekilde sağlamakla yükümlüdürler. Bu kapsamda ebeler anne-bebek bağlanmasının sağlanmasında önemli rol alırlar. Anne-bebek bağlanmasına ilişkin uygulanabilecek ebelik bakımı aşağıdaki gibidir.

- Anne-bebek bağlanmasının zayıflığının annede ve bebeğin ilerleyen yaşamında travma sonrası stres bozukluğu riskini arttırdığı görülmüştür (Enlow ve ark 2014). Ebeler, anne-bebek bağlanmasının önemini anlamalı ve ilerleyen yaşam dönemlerindeki olumsuz durumları azaltmak için gerekli ebelik girişimlerini yapmalıdır.

- Kaçıngan bağlanma stillerini sergileyen ve daha depresif kadınların, bu belirtileri daha az deneyimleyen kadınlara göre daha fazla erken çocukluk döneminde gelişimsel problemleri gösteren çocuklara sahip oldukları görülmüştür (Alhusen ve ark. 2013). Gebelik döneminden itibaren ebeler, gebeleri iyi bir şekilde izlemeli ve tanımalıdır. Böylece anne-bebek bağlanmasına risk oluşturabilecek ve buna bağlı yeni doğanın ilerleyen yaşamında sağlığını tehdit edecek durumları erken belirleyecek ve gerekli önlemleri alabilecektir.

- Doğum sonu depresyon yaşayan annelerin anne-bebek bağlanma düzeyleri olumsuz etkilenmektedir. Ancak bu durum annenin bebek bakımına katılımıyla iyileştirilebilmektedir (Śliwerski ve ark. 2020). Ebeler, doğum sonu depresyon ya da anksiyete deneyimleyen anneleri dikkatli gözlemlemeli, bilgi eksikliklerini gidermeli ve bebek bakım uygulamalarına annelerin katılımını sağlamalıdır.

- Yapılan çalışmalarda anne ile bebeğin aynı odada kalması ve başarılı bir emzirmenin olmasıyla anne ile bebek arasındaki bağın güçlendiği görülmüştür (Çınar ve ark. 2010; Blair ve Ball 2004). Ebeler, emzirmenin

başlatılmasında ve başarısında önemli bir rol oynarlar. Bu nedenle emzirme konusunda annenin bilgi eksikliklerini giderip anneye yeterli bir bakım ve destek vermek ebelerin görevleri arasındadır. Ayrıca anneye bebeğiyle aynı odada kalmanın önemi anlatılmalı ve annelerin bebekleriyle daha fazla etkileşim içinde olmasını sağlamalıdır. Öte yandan, Türkiye'de yapılan bir araştırmada, sezaryen doğumlardan sonra emzirmenin geç başlatıldığı, ilk altı ayda emzirmenin yetersizliği ve erken ek besinlere geçme eğilimi olduğu belirlenmiştir. Ebeler tarafından eğitimsel destek sağlanmasının anne ve bebek sağlığını olumlu etkileyecektir (Canbay 2018).

- Yapılan çalışmalarda kanguru bakımının anne ile bebek arasındaki bağı güçlendirdiği görülmüştür (Ahn ve ark. 2010; Kurt ve ark. 2020). Ebeler, uygulanması kolay ve maliyeti olmayan kanguru bakımı hakkında bilgi sahibi olmalı ve doğum sonu en erken dönemde bu bakımın uygulanması konusunda anneleri teşvik etmelidirler.

- Yapılan çalışmalar doğum sonu dönemde uygulanan yoga egzersizlerinin anne-bebek bağlanmasını arttırdığını göstermektedir (Williams 2015; Akarsu 2016; Koyuncu 2019). Ebeler, yoga gibi anneler için güvenli olacak ve stres düzeyini azaltan egzersizler hakkında bilgi sahibi olmalı ve bu konuda yetkinlik kazanarak yeterli desteği vermelidirler.

- Gebeliği planlı olan, doğum sonu ilk 30 dakikada bebeğini kucağına alan annelerin, anne-bebek bağlanmalarının güçlü olduğu görülmüştür (Durualp ve ark. 2017). Ebelerin etkili bir aile planlaması danışmanlığı vermesi gebeliklerin planlı olmasını sağlayarak doğum sonu dönemde anne-bebek bağlanmasını olumlu yönde etkileyecektir.

- Yapılan çalışmalarda, bebeğe uygulanan masajın, anne-bebek iletişimini arttırdığı görülmüştür (Diego ve ark. 2007; Hernandez-Reif ve ark. 2007; Kelmanson ve Adulas 2006). Ebeler, annenin bebeğiyle temas halinde bulunmasının ve bebek masajının önemini anlamalı ve anneleri bu konuda teşvik ederek anne-bebek bağlanmasının gelişimine katkı sağlayarak, taburculuk sonrasında da anneyi bu konuda teşvik etmelidirler.

- Ebeler, kanıt temelli ve bireyselleştirilmiş bakımla aile sağlığını geliştirmelidir. Öte yandan doğum sonrası dönemde ebelerin lohusayı yakından takip etmesiyle doğum sonrası dönemde oluşabilecek bir istismar önlenmiş olacaktır. Mesela sebebi bilinmeyen inatçı bebek ağlamalarında ailelerin bebeği nasıl avutacakları konusunda bilgi vermeleri sarsılmış bebek sendromunun önlenmesi açısından önem taşıyabilir (Canbay ve Şeker, 2018). Bu girişim anne bebek iletişimini olumlu etkileyebilir.

- Doğum sonu dönemde algılanan sosyal desteğin anne-bebek bağlanmasına olumlu yönde katkı sağladığı saptanmıştır (Alan 2011). Ebeler, sosyal desteğin önemini anlamalı ve gebenin ailesini bu konuda teşvik etmelidir. Öte yandan ebeler, gebelikte ve doğum sonu dönemde kadınlara yeterli desteği sağlayarak anneliğe uyumlarını arttırabilirler.

Kaynaklar

1. Güleşen, A., Yıldız, D. (2013). Erken postpartum dönemde anne bebek bağlanmasının kanıta dayalı uygulamalar ile incelenmesi. *TAF Preventive Medivine Bulletin*, 12(2):177-182.
2. Akarsu, R.H., Tuncay, B., Alsaç, S.Y. (2017). Anne-bebek bağlanmasında kanıta dayalı uygulamalar. *Gümüşhane Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4):275-279.
3. Köse, D., Çınar, N., Altınkaynak, S. (2013). Yenidoğanın anne ve baba ile bağlanma süreci. *Sted*, 22(6):239-245.
4. Kesebir, S., Kavzoğlu, S.Ö., Üstündağ, M.F. (2011). Bağlanma ve psikopatoloji. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3 (2):321-42
5. Küçükparlak, İ. (2010). Psikodrama ve Nörobiyoloji İlişkisine Bağlanma Kuramı Penceresinden Bir Bakış,18 Haziran 2010 Anadolu Psikiyatri Günleri, Eskişehir.
6. Durualp, E., Kaytez, N., Girgin, B.A. (2017). Evlilik doyumu ve maternal bağlanma arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 18(2): 129-138.
7. Belkız, L.İ. (2017). Doğum şeklinin anne bebek bağı üzerine etkisinin incelenmesi. Yükseklisans tezi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, İstanbul.
8. Dağlar, G., Nur, N. (2018). Level of maother-baby bonding an influencing factors during pregnancy and postpartum period. *Psychiatria Danubina*, 30(4):433-440.
9. Enlow, M.B., Egeland, B., Carlson, E., Blood, E., Wright, R.J. (2014). Mother-infant attachment and intergenerational transmission of posttraumatic stress disorder. *Dev Psychopathol*, 26(1): 41-65.
10. Eiden, R.D., Edwards, E.P., Leonard, K.E. (2002). Mother-infant and father-infant attachment among alcoholic families. *Dev Psychopathol,* 14(2):253-278.
11. Hayes, L.J., Goodman, S.H., Carlson, E. (2013). Maternal antenatal depression and infant disorganized attachment at 12 months. *Attach Hum Dev*, 15(2):133-153.
12. Alhusen, J.L., Hayat, M.J., Gross, D. (2013). A longitudinal study of maternal attachment and infant developmental outcomes. *Arch Womens Mental Health*, 16(6).
13. Güleşen, A., Yıldız, D. (2013). Erken postpartum dönemde anne bebek bağlanmasının kanıta dayalı uygulamalar ile incelenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12(2), 177-82.

14. Çınar, N., Sözeri, C., Dede, C., Cevahir, R. (2010). Anne ve bebeğin aynı odada uyumasının emzirmeye etkisi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, Sempozyum Özel Sayısı.

15. Blair, P.S., Ball, H.L. (2004). The prevalence and characteristics associated with parent-infant bed-sharing in England. *Archives of Disease in Childhood*, 89: 1106-10.

16. Çalık, C., Esenay, F.I., Sezer, T.A. (2015). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin kanguru bakımı uygulama durumları ve engeller. *Hemşirelikte Araştırma ve Geliştirme Dergisi*, 7(1):1-9.

17. Ali SM, Sharma J, Sharma R, Alam S. (2009). Kangaroo mother care as compared to conventional care for low birth weight babies. *Dicle Med J*, 36(3):155-160.

18. Ramanthan, K., Paul, V.K., Deorari, A.K., Taneja, U., George, G. (2001). Kangaroo mother care in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr*, 68(11):1019-1023.

19. Ludington-Hoe, S., Anderson, G.C., Swinth. J.Y., Thompson, C., Hadeed, A.J. (2004). Randomized controlled trial of kangaroo care: Cardiorespiratory and thermal effects on healthy preterm infants. *Neonatal Network*, 23:39-48.

20. Roberts, K.L., Paynter, C., McEwan, B.A. (2010). Comparison of kangaroo mother care and conventional cuddling care. *Neonatal Netw*, 19(4):31-35.

21. Bohnhorst, B., Heyne, T., Peter, C.S., Poets, C.F. (2001). Skin-to-skin (kangaroo) care, respiratory control, and thermoregulation. *J Pediatr*, 38 (2): 193 -197.

22. Johnson, A.N. (2005). Career and tecnical education, kangaroo holding beyond the NICU. *Pediatric Nursing*, 31(1): 53-56

23. Charpak, N., Riuz-Pelae, J.G., Figueroa, Z., Charpak, Y. (1997). Kangaroo mother versus traditional care for newborn infants less than orequalto 2000 grams: a randomised controlled trial. *Pediatrics*, 100:682–689.

24. Conde, A.A., Belizán, J.M. (Online) Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birth weight infants (Review). The Cochrane Collaboration. Available from:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002771/pdf/standard(Accessed 2014 December 9)

25. Feldman, R., Eidelman, A.I., Weller, L.S., Weller, A. (2002). Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. *Pediatrics*, 110(1):16-26.

26. Cattaneo, A., Davanzor, U.F., Tamburlini, G. (1998). Recommendations for the implementation of Kangaroo Mother Care for low birth weight infants. International network on kangaroo mother care. *ActaPeadiatr*, 87(4): 440-445.

27. Castral, T.C., Warnock, F., Leite, A.M., Haas, V.J., Scochi, C.G. (2008). The effects of skin-to-skin contact during acute painin preterm newborns. *Eur J Pain*, 12(4):464-471.

28. Cong, X., Ludington-Hoe, S.M., Walsh, S. (2011). Randomized cross over trial of kangaroo care to reduce biobehavioral pain responses in preterm infants: A pilot study. *Biol Res Nurs*, 13(2):204-216.

29. Johnston, C.C., Stevens, B., Pinelli, J., Gibbins, S., Filion, F., Jack, A., Steele, S., Boyer, K., Veilleux, A. (2003). Kangaroo care is effective in diminishing pain response in preterm neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157(11):1084-1088.

30. Feldman, R., Eidelman, A.I. (2003). Skin-to-skin contact (Kangaroocare) accelerates auto nomic and neurobehavioural maturation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*, 45(4):274–281.

31. Mikiel, K.K., Mazur, J., Boltruszko, I. (2002). Effect of early skin-to-skin contact after delivery on duration of breast feeding: A prospectiv ecohort study. *Acta Paediatr*, 91(12):1301–1306.

32. Mizuno, K., Mizuno, N., Shinohara, T., Noda, M. (2004). Mother–infant skin-to-skin contact after delivery results in early recognition of own mother'smilkodour. *Acta Paediatr*, 93(12):1640–1645.

33. Moore, E.R., Andersson, G.C., Bergman, N. (Online) Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. Cochrane Database. Available from:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003519.pub3/pdf/standard(Accessed 2014 December 9).

34. Ahn, H.Y., Lee J Shin, H.J. (2010). Kangaroo care on premature infant growth and maternal attachmentand post-partum depression in South Korea. *J Trop Pediatr*, 56(5): 342-344

35. Kurt, F.Y., Küçükoğlu, S., Özdemir, A.A., Özcan, Z. (2020). The effects of kanguru care on maternal attachment in preterm infants. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 23:26-32.

36. Williams, A.N. (2015). The impact of mindfulnessbased prenatal yoga on maternal attachment. PhD Thesis. California State University, Stanislaus.

37. Akarsu, R.H. (2016). Gebelik yogasının gebenin psikososyal sağlık düzeyi ve prentanal bağlanmaya etkisi. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

38. Koyuncu, S.B. (2019). Postpartum primipar annelerde yoganın emzirme yeterlilik ve maternal bağlanma üzerine etkisi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Malatya.

39. Kavlak, O., Şirin, A. (2007). Anne ve babaya ait bağlanma ve hemşirenin rolü. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 23 (2): 183-94.

40. Yeğen, B., Egemen, A. Dokunmanın önemi ve bebek masajı. http://www.ttb.org.tr/STED/sted0200/02001.html erişim tarihi: 10.11.2020

41. Diego, M.A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Deeds, O., Ascencio, A., Begert, G. (2007). Preterm Infant Massage Elicits Consistent Increases in Vagal Activity and Gastric Motility That are Associated with Greater Weight Gain. *Acta Peadiatrica*, 96: 1588-1591.

42. Hernandez-Reif, M., Diego, M., Field, T. (2007). Preterm Infants Show Reduced Stress Behaviors and Activity after 5 days of Massage Therapy. *Infant Behav Dev*, 30(4): 557-561.

43. Kelmanson, I.A., Adulas, E.I. (2006). Massage Therapy and Sleep Behaviour in İnfants Born With Low Birth Weight. *Compl Ther Clin Pract*, 12: 200-205.

44. Çetinkaya, E., Ertem, G. (2017). Effects of Skin to Skin Contact on Maternal – Preterm Infant: Systematic Analysis. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 14(2):167-175.

45. Güler, E., Ateş, N.A., Küğcümen, G. (2019). Kanguru bakımının düşük doğum ağırlıklı ve prematür yenidoğana etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2):1-5.

46. Albayrak, B. Bağlanmanın nörobiyolojisi. *Psikoloji Araştırmaları*, 1:28-30.

47. Siegel, D. J. (2001). Toward an interpersonal neurobiology of the developing mind: Attachment relationships, mindsight and neural integration. *Infant Mental Health Journal*, 22(1-2), 67-94.

48. Kökçi, F., Kesebir, S.(2010). İki uçlu olgular e çocuklarinda bağlanma biçiminin mizaç, kişilik ve klinik özellikler ile ilişkisi: kontrollü bir çalişma. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 21(4):309-318

49. Synder, R., Shapiro, S., Treleaven, D. (2012). Attachment theory and mindfulness. *Journal of Child and Family Study*, 21:709-717.

50. Canbay, F.Ç. (2018). Sezaryen ile doğan bebeklerin ilk altı ay beslenme şekillerinin incelenmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(1):1-6 .

51. Canbay, F.Ç, Şeker, S. (2018). Sarsılmış bebek sendromunun yönetimi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 10(5):1-5.

Bölüm 35

SAĞLIK BAKIM KALİTESİNİN ÖLÇÜMÜ

Zülfiye BIKMAZ[1]
Ebru DERELI[2]

1 Dr.Öğr.Üyesi, Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Sağlık Yönetimi Bölümü, Kırklareli, Türkiye
2 Öğr.Gör. Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Kırklareli, Türkiye

Sağlık hizmetlerinde kalite vazgeçilmez bir ögedir. Toplumun daha yüksek kalitede bir sağlık hizmeti almasının sağlanabilmesi için politika yapıcıların aktif olarak sağlık hizmetleri kalitesi konusunda bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Politika yapıcılar sunulan hizmetlerin sağlığının etkilerini ve bu etkilerin farklı hasta popülasyonları, sağlık koşulları ve bakım ortamları için nasıl farklılık gösterebileceğini anlamak istiyorsa, kalite durumu hakkında bilgi sahibi olunması çok önemlidir. Sağlık hizmetinin organizasyonunun, sunumunun ve finansmanının bakım kalitesini etkileyip etkilemediğini ve eğer öyleyse bu sağlık hizmetlerinin bireysel ve nüfusun fiziksel, zihinsel ve sosyal işlevsellik düzeylerini nasıl etkilediğini anlamak için bu tür bilgilere de ihtiyaç vardır. Ayrıca, etkili bir şekilde işleyen sağlık hizmetleri sektörün, hastaların, işverenlerin ve diğer tüketicilerin, sağlık planı hakkında bilgi dahil olmak üzere karar vermek için amaca uygun kaliteli verilere sahip olmasını gerektirir (Institute of Medicine [IOM], 1999). Klinik kılavuzlar ve kalite ölçümleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kaliteyi kavramsallaştırmak ve yönetmek için önemli paradigmalardır (Nigam, 2012a). Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık hizmetlerinin kalitesi hem tıp mesleğinin hem de sağlık politikasının temel amacı oldu. Kaliteli bakım sunma yeteneği, tıp mesleğinin profesyonel otoritesinin birincil temeli ve sağlık politikasına rehberlik eden temel bir hedeftir (Shortell, 2004; Starr, 1984). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sağlık sistemi ve geri ödeme sistemleri sebebi ile sağlık hizmeti üreticilerinin sunulan hizmetin ölçümünü ve kabul edilen standartlar çerçevesinde sunma yönünde baskı oluşturmaktadır. Bu zorunluluklar sağlık hizmetlerinin kalite düzeyinin uluslararası kabul görecek standartların gelişmesine katkı sağlamış ve diğer ülkelerdeki sağlık hizmetlerine yönelik kalite çalışmalarına da ilham vermektedir.

Kalite, tıpta ve sağlık politikasında kalıcı bir hedef olarak varlığını sürdürürken, kaliteyi kavramsallaştırma ve yönetme için entelektüel paradigmalarda bir değişiklik olmuştur (Goldenberg, 2006). Yirminci yüzyılın başlarından son on yıllara kadar, kalitenin en önemli belirleyicisinin hekimlerin eğitimi ve becerilerinde uzmanlaşan bireyin olduğuna dair yaygın bir inanç vardı. Bu inanç göz önüne alındığında, kamu politikası tıp eğitimi için standartlar oluşturmaya veya hekimlerin pratisyenlik becerilerini artırmaya odaklandı. Son yıllarda, klinik kılavuzlar ve kalite ölçütleri, bakım kalitesinin kodlanabileceğine dair ortaya çıkan inançları yansıtarak, giderek daha önemli hale geldi (Nigam, 2012b; Timmermans ve Kolker, 2004; Weisz ve diğerleri 2007).

Rekabetçi bir strateji arayışına devam etmek için, sağlık bakım tesislerinin, özellikle hastanelerin, tüketicilerin ve büyük alıcıların rekabet halindeki sağlık planlarının maliyetlerini ve kalitesini dengelemesine izin vermek için kalite ölçümlerine ihtiyacı ortaya çıkmıştır (Ginsburg ve Ham-

mons, 1988). Bu tür eğilimler, sağlık hizmetleri sektörünü, bakım kalitesinin nasıl değerlendirildiğini yeniden değerlendirmek, bakım kalitesi hakkındaki bilgilerin nasıl kullanılabileceğini değerlendirmek ve bakım kalitesi ölçümlerine meydan okumak için baskı yapmaktadır (Lin ve Schneider, 1992).

Sağlık bakım hizmetlerinin kalitesinin ölçülmesinin amaçları arasında;

- Kalite iyileştirme işlemleri için veri sağlamak
- Bir tesis ya da bireyin önceden belirlenmiş standartları karşıladığının incelenmesi ve onaylanmasını sağlamak
- Sağlık hizmeti sunucuları arasında karşılaştırma yapılabilmesini sağlamak
- Hastaları, aileleri ve çalışanları karşılaştıkları sağlık hizmeti kararları ve seçimleri hakkında bilgilendirmek
- Standart altı performansı belirlemek ve ortadan kaldırmak
- En iyi uygulamaları vurgulamak, ödüllendirmek ve yayılımını sağlamak
- Zaman içerisinde kalite değişiklikleri hakkındaki bilgileri izlemek ve raporlamak
- Toplumun sağlık ihtiyaçlarını belirlemek (IOM, 1999).

Roundtable, kalite ölçümünün birçok alanda kullanılmasına rağmen en önemli kullanım şeklinin performansı iyileştirmek için uygun veriler sağlamak olduğunu belirtmektedir. Ortalama bir performansı iyileştirmek için iyi bir şekilde ölçülmesi gerekmektedir. Performansı iyileştirmenin yanı sıra sunulan hizmetin karşılaştırılabilmesi için verilerin doğru, zamanında ve yeterli ayrıntıyı içerecek şekilde toplanılması gerekmektedir (IOM, 1999).

Bakım kalitesi

ABD Tıp Enstitüsü'ne (Institute Of Medicine [IOM]) (1990) göre bakım kalitesi, "bireyler ve toplumlar için sağlık hizmetlerinin istenen sağlık sonuçlarına ulaşma olasılığını artırma ve mevcut mesleki bilgilerle tutarlı olma derecesi"dir. Tanımda yüksek kaliteli bakımın iyi sonuç alma olasılığını vurgulamaktadır. İnsan değişkenliği yüksek bir varlık olması sebebi ile deneyimlenen hastalık göz önüne alındığında en iyi kaliteli bakım ile istenmeyen sonuçlar oluşabileceği gibi kalitesi düşük bir bakım iyi sonuçlar üretebilir. Bu açısında olasılık kavramı sağlık hizmetlerinin her zaman bilinmeyen bir yönü olduğunu kabul ederek, ancak sağlanan hizmetlerin hem hasta hem de hastalar için verilen belirli bir tedavi türü için mevcut en

iyi bilgiye dayalı olarak öncelikle zarar vermeden daha fazla fayda sağlaması beklenmektedir (IOM, 1999).

Bir diğer sağlık hizmeti kalitesinin tanımı ise, bir mükemmellik kültürüne yansıyan, optimum veya istenen sağlığa ulaşılmasıyla sonuçlanan etkin ve güvenli bakımın değerlendirilmesi ve sağlanmasıdır (Allen-Duck, Robinson, Stewart, 2017).

Bir ayrım yapılmaksızın tüm toplum kesimlerinin ihtiyaç duyulan ve uygun hizmete erişimi olup olmadığı, hizmetlerin beklentilerini karşılayıp karşılamadığı veya aşıp aşmadığı ve sağlık durumlarının iyileşip iyileşmediği araştırılmalıdır. Bu odaklanma, bakıma erişimleri olsun ya da olmasın ve kültürel, sosyo-demografik özellikler, coğrafya veya tanı ile tanımlanmış olsun ya da olmasın tüm grupları kapsar. Ekonominin sağlık hizmetlerine erişime bir bariyer olması göz önüne alarak erişimi olanaklı kılmak gerekmektedir (IOM, 1999).

İstenilen sağlık sonuçları ifadesi, sunulan bakım ile bunun sağlık üzerindeki etkileri arasındaki önemli bağlantıyı vurgular. Sonuçlara odaklanmak klinisyenlerin hastalarının tercihlerini ve değerlerini hesaba katmasını gerektirir, çünkü klinisyenler ve hastalar birlikte sağlık hizmeti kararları verir. Neyin iyi veya kalitesiz olduğunu belirlemek, bireylerin çeşitli sağlık sonuçlarına yükledikleri değerler ve bunların bireyler arasında nasıl farklılık gösterebileceği hakkında bilgi sahibi olmayı gerektirir (IOM, 1999).

Güncel mesleki bilgi sağlık çalışanlarının hızla genişleyen ve değişen bilgi tabanına ayak uydurmaları ve bu bilgileri uygun şekilde kullanmaları gerektiğini vurgulamaktadır. Günümüzde kalite anlayışı veya ölçüleri ne kadar iyi olursa olsun, sağlık hizmetleri profesyonelleri, hastalar için iyi sonuçlar elde etmek için sağlık hizmetlerinde neyin işe yaradığı ve neyin etkili bir şekilde çalışmadığı hakkında yeni bilgiler üretildikçe bunları gözden geçirmeye daima hazırlıklı olmalıdır (IOM, 1999). Her ne kadar bu durum artan bilgi birikimi açısında bireysel bir çaba ile mümkün olmamakla birlik kurumların ve kolaylaştırıcıların bu durumu desteklemek için önlemler alması gerektirmektedir.

Sağlık Hizmetlerinin Aşırı, Yetersiz ve Kötü Kullanımı

Sağlık bakım kalitesinin ölçümüne yönelik kapsamlı bir şekilde ele alınabilmesi için üç farklı kalite problemine dikkat edilmesini gerektirir: çok fazla bakım (aşırı kullanım (overuse)), çok az bakım (yetersiz kullanım (underuse)) ve kötüye kullanım (bakımın teknik ve kişilerarası yönlerindeki kusurlar ve hatalar(misuse))

Çok Fazla Bakım: Gereksiz veya Uygunsuz Bakım/Aşırı kullanım

Bu uygulamalar, kaçınılmış olabilecek ve hastaları zararlı yan etkilere karşı savunmasız hale getirebilecek bir dizi müdahalede daha ileri

testler ve prosedürlerle sonuçlanabilir. Ayrıca, daha etkili kullanım için kullanılabilecek para ve kaynaklar israf edilir (IOM, 1999). Aşırı kullanım örnekleri arasında X-ışını ve diğer teşhis testlerinin aşırı veya gereksiz kullanımı, gereksiz cerrahi prosedürler ve aşırı antibiyotik kullanımı, bazı ruh halini değiştiren ilaçların aşırı reçete edilmesi (Advisory Commission, 1998; Chassin, 1998; Schuster, McGlynn & Brook, 1998), kanser taramasının aşırı kullanımı (Esserman, Shieh ve Thompson, 2009; Brito, Morris ve Montori, 2013), endoskoplar (Brownlee ve diğerleri 2017), kalp kateterizasyonları (Beyersdorf, 2003), hastaneye yatışlar (Sangha ve diğerleri 2002) ve agresif yaşam sonu bakımı (Brownlee ve diğerleri 2017) ye almaktadır. Gonzales, Steiner ve Sande (1997), yetişkinlerde antibiyotiklerin aşırı kullanımını belgelemektedir. Antibiyotiklerin, soğuk algınlığı tanısı almış hasatların % 51'ine reçete edildiğini buldular. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının % 42'si, bronşit için % 75'i olmak üzere ayrım gözetmeksizin antibiyotik reçete edildiği ve bu durumun çoklu ilaca dirençli bakteri suşlarının yükselmesine neden olarak istenmeyen dirençli hastane enfeksiyonlarına sebep olmaktadır.

Çok Az Bakım: Gerekli, Etkili ve Uygun Bakımının Yetersiz Kullanımı

Birçok çalışma, ödeme kabiliyetlerine bakılmaksızın, etkili bakım olarak bilinen ile hastaların gerçekte aldıkları arasındaki büyük boşluğu göstermiştir (Advisory Commission, 1998; Chassin, 1998; Schuster, McGlynn & Brook, 1998). Örneğin, mamografi ve aşılama gibi tarama ve önleyici hizmetler, çoğu uzmanın uygun olduğuna inandığı kadar yaygın olarak sağlanmamaktadır ve ciddi depresyon dahil birçok tedavi edilebilir durum genellikle teşhis edilmemektedir. Sigortalı bireyler bile, bakım arama veya alma yeteneklerini sınırlayan coğrafi, kültürel, organizasyonel veya diğer engellerle sık sık karşılaşmaktadır. Diğerleri sağlık sigortasından yoksunlarsa, önerilen tedaviye uymazlarsa veya bakım aramayı geciktirirlerse uygun önleyici, teşhis veya tedavi hizmetleri alamamaktadır (IOM, 1999). Örneğin beta blokerleri, daha önce kalp krizi geçirmiş hastalarda kalp krizini önlemede etkilidir. Soumerai ve diğerleri (1997), uygun yaşlı hastalara ilk kalp krizinden sonra hastaneden taburcu olduklarında beta bloker reçete edilme oranının sadece %21 olduğunu bulmuşlardır. Daha yeni araştırmalar, beta blokerlerin yetersiz kullanımının (sadece ABD'de değil, dünyanın diğer bölgelerinde de) hastane ve klinisyen bazlı reçete yazma modellerinden kaynaklandığını göstermektedir. Etkili tıbbi hizmetlerin yetersiz kullanımı aşırı kullanımla birlikte ortaya çıkabilir. Etkili tıbbi müdahalelerin kullanılmasındaki başarısızlık, hizmetlere erişim eksikliği ve ulaşılabilirliği, klinisyenlerin kanıtlara ve kılavuzlara zayıf uyumu ve hastaların uyumsuzluğu dahil olmak üzere ülkeler arasında ve içinde önemli farklılıklar ile dünya çapında belgelenmiştir (Glasziou ve diğerleri, 2017).

Günümüzde bakım kalitesi sorunlarının çoğu, bireyler için kişisel sağlık hizmetleri bağlamında ortaya çıkmakla birlikte birçok kritik sorun bir bütün olarak nüfusla ilgilidir. Ülke, bakımın organizasyonu, finansmanı ve sunumundaki değişikliklerin belirli insan gruplarını, özellikle kötü bakım veya bakıma yetersiz erişim riski en fazla olan savunmasız veya dezavantajlı kişileri nasıl farklı şekillerde etkilediğini bilmelidir. Bu görevler hem özel hem de kamu sektöründeki tüm sağlayıcı türlerine ve tüm finansman mekanizmaları altında mümkün olduğu ölçüde kalite önlemlerinin uygulanmasını gerektirir. Bununla birlikte, yetersiz kullanımı ölçmek için payda bilgisi, yani hizmetlerin uygun olacağı grubun doğru tanımlanması gerekir. Paydalar, pek çok türde yetersiz kullanım sorununu değerlendirmek için kolayca tanımlanabilse de genel bir popülasyonda bir payda oluşturmak özellikle uygun bir nüfus tanımlanmadığında hatalı olabilir (IOM, 1999). Doğru tanımlanmış ölçülerle önleyici bakım gibi verilmesi gereken hizmetlerin yetersiz kullanımının doğru değerlendirmesi sağlanabilir.

Kötüye Kullanım: Bakımın Teknik ve Kişilerarası Yönlerindeki Eksiklikler

Kalitesiz bakım, sağlık uzmanlarının veya destek sistemlerinin performansı yetersiz olduğunda veya pratisyenlerin klinik uygulama alanlarına hâkim olmadıklarında, bakımın temel yönlerini yeterince açıklamadıklarında veya hastalarıyla iyi iletişim kuramadıklarında ortaya çıkar. Önlenebilir ilaç etkileşimleri ve cerrahi aksaklıklar, anormal laboratuvar testi sonuçlarının izlenememesi veya takip edilmemesi, hastalar için uygun eğitim ve bilginin ihmal edilmesi, yeterli bakım koordinasyonunun olmaması ve hastaların etnik ve kültürel özelliklerinden kaynaklanabilir (US. Advisory Commission, 1998; Chassin, 1998; Schuster, McGlynn ve Brook, 1998). Kalitesiz bakım, hastaları karar verme sürecine uygun şekilde dahil etmemek veya bakım seçenekleriyle ilgili hasta tercihlerini göz ardı etmekten de kaynaklanabilir.

Hastanelerdeki yüksek tıbbi hata oranlarını inceleyen ilk IOM raporu (Kohn, Corrigan ve Donaldson, 2000), her yıl binlerce hastanın önleyici advers olaylardan öldüğünü ve bir milyonun da zarar gördüğünü belirtmektedir. 1999'da IOM, ABD ekonomisine yönelik maliyetlerin her yıl 37.6 ila 50 milyar dolar arasında olduğunu tahmin etmişlerdir. Son çalışmalar, ayakta tedavi gören hastaların %3,5 ila %6'sının orta ila ciddi advers ilaç olayları yaşayacağını tahmin etmektedir.

Hastalar ve aileleri hastanelere kabul ve tedavi sırasında güvenli bakım beklentisi içerisindedirler Güvenli bir ortamda güvenli tedavi, temel bir hasta hakkı ve hastane çalışanlarının temel görevidir (Kim ve diğerleri 2013). Personel eksikliğinin ve güvenlik prosedürlerine uyulmamasının tıbbi hata olaylarının ana nedenleri arasında yer aldığı yönünde görüşler

mevcuttur (Kim, Kim ve Kang, 2007). Tıbbi hatalardan kaynaklanan sakatlıkların, ölümlerin ve hukuki ihtilafların sayısı giderek artarken, hastalar ve aileler hastanede güvenlik konusunda daha endişeli hale geldi ve sağlık personeline ve hastanelere olan güven azaldı (Kohn ve diğerleri, 2000; Dünya Sağlık Örgütü, (World Health Organization [WHO], 2011). Özellikle, klinik hataların neden olduğu kazalar, hasta sağlığını ve yaşamını doğrudan etkiler ve uzun hastanede kalış süreleri ve artan tıbbi ücretler nedeniyle mali kayıplarla sonuçlanır (DuPree ve diğerleri, 2011).

Sağlık Bakımında Kalitesizliğin Yükü

Son yıllardaki literatür ister aşırı ister yetersiz kullanım ya da yanlış kullanımdan kaynaklansın sağlık sistemi genelindeki kalite sorunlarını belgelemiştir (US Advisory Commission, 1998; Schuster, McGlynn ve Brook, 1998) Milyonlarca Amerikalı, hayat kurtaran ve engelliliği önleyen kanıtlanmış etkili müdahaleler almıyor. Birçok kişi gereksiz sağlık hizmetlerinin zararlarına maruz kalarak gereksiz yere acı çekiyor. ABD'de önde gelen ölüm nedenleri arasında üçüncü sırayı alan tıbbi hataların 250.000'den fazla, bazı çalışmalara göre 440.000'e kadar hastanın ölümüne neden olduğu belirtilmektedir (Sipherd, 2018). Tıbbi tedavinin önlenebilir zararı nedeniyle çok sayıda kişi yaralanmaktadır (IOM, 1999). Ülkemiz açısından sağlıklı veriler olmaması sebebi ile bir sorun olarak ele alınıp, iyileştirmeye yönelik önlemler ve müdahalelere yönelebilmek için öncelikle tıbbi hatanın bildirimi ve/veya tespiti için süreçler tanımlanması gerekmektedir. Veriye dönüştürülemediği sürece gerçekte var olan sorunun varlığını kanıtlamak mümkün olamaz. Sorun tespit edilemez ise çözümü de olmayacaktır.

Ezici bir çoğunlukla, bu sorunlar insandan kaynaklı değildir (Berwick, 1990; Leape, 1997). Bu sorunlar kısmen sağlığı iyileştirmek için neyin işe yarayıp neyin yaramadığına ilişkin muazzam miktardaki yeni bilgiden kaynaklanma eğilimindedir (Chassin, 1998). Hekimler, hastalara baktıkları için kendileri için yararlı olabilecek tüm verilere hazır erişime sahip değildir. Büyük ölçüde, kalite sorunları ortaya çıkmaktadır. Çünkü sağlık pratisyenleri, hatasız bakım sağlamaya ve bakım verdikleri hastalarla ilgili zamanında ve ilgili bilgileri onlara ulaştırmaya yardımcı olan uygulama sistemlerine sahip değildir. Kalite ölçümünün amacının suçu kurum veya kişilere atfetmek değil, sağlığı iyileştirmek ve zararı önlemek için fırsatlar bulmak olması gerektiği vurgulanmalıdır (IOM, 1999).

Günümüzde, yanlış teşhis, ilaç hataları, uygunsuz veya gereksiz tedavi, yetersiz veya güvensiz klinik tesisler veya uygulamalar veya yeterli eğitim ve uzmanlığa sahip olmayan hizmet sağlayıcıları tüm ülkelerde yaygın şekilde bulunmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde hastanede yatan hastaların %10'unun kaldıkları süre boyunca enfeksiyon bulaş olasılığı ol-

duğu, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise bu durum daha kötüdür. Bu, daha iyi hijyen, gelişmiş enfeksiyon kontrol uygulamaları ve uygun antimikrobiyal kullanımıyla hastanelerde bulaşan enfeksiyonların kolayca önlenmesine rağmen, aynı zamanda, yüksek gelirli ülkelerde her on hastadan biri tıbbi tedavi sırasında zarar görüyor. Yüksek gelirli ülkelerde hastane harcamalarının yaklaşık yüzde 15'i, bakımdaki hatalardan veya hastanelerdeyken enfekte olan hastalardan kaynaklanmaktadır. Dünya Bankası Grup Başkanı Jim Yong Kim, "İyi sağlık, bir ülkenin beşerî sermayesinin temelidir ve hiçbir ülke düşük kaliteli veya güvenli olmayan sağlık hizmetlerini karşılayamaz" şeklinde görüşünü belirtmiştir. "Düşük kaliteli bakım yoksulları orantısız bir şekilde etkiliyor, bu sadece ahlaki açıdan kınanmakla kalmıyor, aileler ve tüm ülkeler için ekonomik açıdan sürdürülemez (UN News,?: World Health Organization, OECD, and International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2018).

Kalite Ölçümünde Başlıca Yaklaşımlar

Avedis Donabedian (1966;1980), yaklaşık 40 yıl önce, bakım kalitesinin boyutlarının klasik bir formülasyonunda, kaliteyi şunları içerecek şekilde tanımlamıştır: yapı (yüksek kaliteli bakım sağlama kapasitesi olarak görülür), süreç (şimdi genellikle performans olarak adlandırılır) ve sonuçlar.

Genel olarak, süreçler veya sonuçlar geçerli kalite ölçüleri olabilir. Bir sonucun geçerli bir kalite ölçüsü olması için, sonucu etkileyecek şekilde manipüle edilebilecek bakım süreçleriyle yakından ilişkili olması gerekir. Benzer şekilde, bir sürecin geçerli bir kalite ölçüsü olması için, insanların ilgilendiği bir sonuçla yakından ilişkili olması gerekir (IOM, 1999).

Yapısal Kalite Ölçüleri

Yapısal kalite ölçüleri tipik olarak pratisyen hekimler, uygulayıcı grupları, kuruluşlar ve bakım sistemleri, coğrafi konum ve hizmetlere erişilebilirlik dahil olmak üzere sağlık hizmetleri sistemindeki kaynakların özelliklerini içerir. Bunlar, pratisyen veya sağlayıcının kaliteli sağlık hizmeti sunma kapasitesinin varsayılan ölçüleridir. Sağlık uzmanları için bu, ruhsat, uzmanlık kurulu sertifikası ve eğitim türünü içerebilir. Tesisler için bunlar, devlet sertifikası ve özel akreditasyonu, güvenlik dahil fiziksel özellikleri ve politikaları ve prosedürleri içerir (IOM, 1999). Yapı ölçüleri: personel / hasta oranları ve hizmetin çalışma süreleri gibi hizmetin / sağlayıcının özelliklerini yansıtır. Bunlar aksi takdirde girdi ölçüleri olarak bilinir (Donabedian, 2005; Raleigh ve Foot, 2010).

Yapı, uzun süredir hekimlerin kurul sertifikasyonu ve hastanelerin Ortak Komisyon (The Joint Commission) akreditasyonu ile değerlendirilmektedir. Süreç ve sonuç önlemleri artık Ulusal Kalite Forumu ve Ulu-

sal Kalite Güvencesi Komitesi (The National Quality Forum and National Committee for Quality Assurance) tarafından incelenmekte ve onaylanmaktadır ve Medicare, hastanelerin, bakım evlerinin ve sağlık planlarının bu tür öçümlere ilişkin performansını kamuya açık bir şekilde rapor etmektedir. Doktorlar için kurul sertifika programları klinik performans ölçütlerinin sürekli öğrenilmesini ve izlenmesini teşvik etmeye çalışmaktadır (Ayanian ve Markel, 2016). Bu şekilde denetleyici mekanizmalarla taraflar arasında geri dönütler oluşturmakta ve iyileşme için fırsatlar oluştururken, daha yüksek kalitede sağlık hizmeti üretiminde önemli değişkenlerden biri olan insan kaynaklarının eğitim kalitesinin önemini de vurgulamaktadır.

Süreç Kalite Ölçüleri

Günümüzde, bakım kalitesi literatürü, bakım sürecinin ölçülmesiyle ilgili mevcut terminoloji olan performans ölçümü hakkında tartışmalarla doludur. Klinik kalite açısından, bu tür ölçümler genellikle hastalığın teşhisine ve yönetimine odaklanır ve ayrıca hastalık taraması gibi önleyici bakımı da ele alabilir. Bu tür ölçümlerin sonuçları, örneğin sağlık planlarını seçmelerine yardımcı olmak için çalışanlara verilmektedir. Bazen, çeşitli kalite önlemlerinin sonuçlarını, planlar arasında karşılaştırmalara izin veren standartlaştırılmış bir formatta sunan tüketici "rapor kartları" oluşturmak için kullanılırlar (IOM, 1999).

Süreç ölçüleri: sistemlerin ve süreçlerin istenen sonucu elde etmek için çalışma şeklini yansıtır. Örneğin, bir hastanın üst düzey bir klinik inceleme için beklediği süre, eğer hasta belirli standartlarda bakım görürse, personel ellerini yıkarsa, olayların kaydedilmesi ve bulgulara göre hareket edilmesi ve hastaların randevu beklerken gecikmelerden haberdar olup olmadığı (Donabedian, 2005; Raleigh & Foot, 2010) gibi konuları kapsar.

Performans ölçüleri, bakım, hizmet, dakiklik ve uygunluğun kişilerarası yönlerini içerebilir. Hastalara bilgi sağlama ve sorularını yanıtlama ve mümkünse karar verme sürecinde hastaları paylaşmaya teşvik etme gibi konuları içerebilirler (IOM, 1999).

Bakımın teknik yönleri, teşhisin zamanında ve doğruluğu, tedavinin uygunluğu, komplikasyonlar ve tedavi sırasında aksaklıklar ve doğum ortamları, bakım bölümleri ve profesyonel disiplinler arasında bakımın koordinasyonunu içerir. Genellikle hasta bakımında yer alan karmaşık adımlar dizisini gerçekleştirmedeki hatalar, önlenebilir ölümlere veya hastaların sağlığına dönmesine yardımcı olamamaya katkıda bulunabilir. İlaçların kötüye kullanılması (örneğin, yanlış ilaç seçimi veya dozu) birçok kuruluş ve uygulamada bulunan ciddi ve sık görülen sorunlardır (IOM, 1999).

Araştırma ortamlarında etkili olduğu bilinenlerle bu tür bilginin olağan klinik bakım ortamlarında nasıl kullanıldığı (eğer kullanılırsa) arasında

büyük boşluklar vardır (Brook ve Lohr, 1985). Uygun bakımın sağlanmasındaki (yetersiz ve aşırı kullanım) veya bakım sistemlerinde hatasız veya başarısızlık (kötü kullanım) sağlanamaması, hastalara ölüm de dahil olmak üzere ciddi zararlar verebilir. Bu nedenle performans ölçüleri kritik kalite ölçüleridir. Süreç ölçülerinin hasta tercihlerini hesaba katması önemlidir. Yani, belirli bir test veya prosedür endike olabilir, ancak bir hastanın kararı nedeniyle gerçekleştirilemez ve bu durum kalitesinin düşük olduğunu göstermez (IOM, 1999).

Sonuç Kalite Ölçüleri

Sağlık sonuçları, geleneksel hayatta kalma ölçütlerini (artık genellikle riske göre ayarlanmış ölüm oranı olarak ifade edilir), tedavinin istenmeyen etkilerini (örneğin enfeksiyon) ve semptomların giderilmesini içerir. Bu tür ölçüler, belirli bir sağlık sorununa özgü olabilir ve biyomedikal sonuçlara (örneğin, beş yıllık sağkalım, hastalıktan kaynaklanan komplikasyonlar veya bir diz yaralanmasından sonra başarılı tedavi ve rehabilitasyon) veya bir müdahalenin etkisinin daha kapsamlı değerlendirmelerine odaklanabilir (IOM, 1999). Hasta üzerindeki etkiyi yansıtan sonuç ölçüleri iyileştirme çalışmalarının nihai sonucunu ve nihayetinde belirlenen hedeflere ulaşıp ulaşmadığını gösterir (Donabedian, 2005; Raleigh & Foot, 2010). İyileşme, fonksiyonun yeniden sağlanması ve hayatta kalma açısından tıbbi bakımın sonucu, tıbbi bakımın kalitesinin bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Donabedian, 2005). Sonuç ölçütlerine örnek olarak perinatal mortalite (Shapiro ve diğerleri 1960) cerrahi ölüm oranları (Lipworth, Lee ve Morris, 1963), psikiyatri hastanelerinden taburcu edilen hastaların sosyal rehabilitasyon çalışmaları (Rice ve diğerleri 1961), mortalitenin azalması, hastanede kalma süresinin azalması, hastane ilişkili enfeksiyonların azalması, advers olaylar veya zarar, acil başvuruların azalması ve gelişmiş hasta deneyimi gösterilebilir (Donabedian, 2005; Raleigh ve Foot, 2010).

Sonuç ölçütleri, sağlık düzeyleri konusunda hasta raporlarını da içerir (örneğin, bir bireye sağlığının "mükemmel, çok iyi, iyi, kararsız veya kötü" olup olmadığını soran bir ölçek) veya ayrıntılı fonksiyon ölçümlerini içerebilir. Fonksiyonel sonuç ölçütleri, işe gitme, okula gitme, ev işi yapma ve ayrıca fiziksel, sosyal ve zihinsel işlevler gibi günlük etkinliklerin gerçekleştirilmesindeki sınırlamalara odaklanabilir. Hasta memnuniyeti ölçümleri, beklentilerine kıyasla hasta deneyiminin çeşitli yönlerini ele alır. Bakım sistemlerindeki değişikliklerin etkilerini ölçmek için iyi geliştirilmiş araçlar, çeşitli bakım ortamlarında kullanılmaktadır ve giderek daha karmaşık hale gelmektedir (IOM, 1999).

Tıbbi bakımda kalitenin ölçütü olarak sonucun kullanılmasıyla birçok avantaj elde edilir. Kalitenin bir boyutu olarak sonucun geçerliliği nadiren sorgulanır. Pek çok durumda ve çoğu kültürde iyileşme, rehabilitasyon

ve hayatta kalma değerlerinin istikrarı ve geçerliliğine dair belirgin şüphe bulunmamaktadır. Sonuçlar oldukça somut olma eğiliminde olmaları sebebiyle görünüşte daha net bir ölçüme uygun görünmektedir (Donebedian, 2005). Ancak, bazı hususlar, sonuçların bakım kalitesinin ölçüsü olarak kullanımını sınırlamaktadır. Bunlardan ilki, bakımın sonucunun aslında ilgili ölçü olup olmadığıdır. Bunun nedeni, sonuçların hem tıp biliminin herhangi bir belirli koşullar kümesi altında belirli sonuçlara ulaşma gücünü hem de şu anda tasarlandığı şekliyle "bilimsel tıbbın" incelenen örneklerde uygulanma derecesini yansıtmasıdır. Ancak amaç tam olarak bu iki etkiyi ayırmak olabilir. Bazen, ölümcül olmayan ancak yetersiz sağlık veya sakatlayıcı koşullar yaratması muhtemel bir durumda başarı kriteri olarak hayatta kalmanın seçilmesi gibi belirli bir sonuç bazen ilgisiz olabilir (Lembcke, 1956).

Sonuçların ilgili olduğu ve ilgili sonucun kriter olarak seçildiği durumlarda bile, sınırlamalar dikkate alınmalıdır. Tıbbi bakım dışındaki birçok faktör sonucu etkileyebilir ve eğer geçerli sonuçlar çıkarılacaksa tıbbi bakım dışındaki tüm önemli faktörleri sabit tutmak için önlemler alınmalıdır. Bazı durumlarda, ilgili sonuçlar ortaya çıkmadan önce uzun zaman dilimleri, belki on yıllar geçmelidir. Bu gibi durumlarda, değerlendirme için ihtiyaç duyulduğunda sonuçlar mevcut değildir ve karşılaştırılabilirliği sürdürme sorunları büyük ölçüde büyür. Ayrıca, tıbbi teknoloji tam olarak etkili değildir ve belirli bir durumda beklenebilecek başarı ölçüsü genellikle tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, kontrollü koşullar altında sonuçların karşılaştırmalı çalışmaları kullanılmalıdır (Donabedian, 2005).

Sonuç boyutunda, bireyin sağlık durumunun izlenmesi, bilgi düzeyi ve memnuniyet oranı üzerinde durulur. Sonuç, hastaların bilgi ve sağlık durumlarının yanı sıra sağlık hizmetlerinden memnuniyetlerinin iyileştirilmesiyle ortaya çıkan sağlık hizmetlerinden kaynaklanan değişiklikler anlamına gelir. Diğer bir deyişle, sağlık hizmetlerinin hastanın sağlık durumu üzerindeki etkisine ve sunulan sağlık hizmetinin müşterinin (hastanın) sağlık durumuna yansımasına sonuç denir. Genel olarak hastanın mevcut ve gelecekteki sağlık durumunda sağlanan sağlık hizmeti nedeniyle sosyal ve duygusal değişimler gibi değişiklikleri ifade eder (Donabedian, 1988; Donabedian, 2003; Donabedian, 2005). Bu nedenle, yüksek kaliteli sağlık hizmeti sağlanırsa, sadece hastanın hastalığının semptomları azalmayacak, aynı zamanda komplikasyonlar da gecikecek ve müşterinin (hastanın) komplikasyonlarla başa çıkma yeteneği artacaktır; dolayısıyla danışanın ve ailenin memnuniyetini sağlayacaktır (Donabedian, 2003).

Sonuç değerlendirmesi, orta (eşzamanlı) ve nihai sonuçlar (Donabedian, 2003; Legido-Quigley ve diğerleri 2008) olmak üzere iki alt kategoriye ayrılmıştır. Ara sonuçlarda şu faktörler değerlendirilir: hastanın ağırlığı, kan basıncı, esenlik duygusu, performans yeteneği, bilgi gelişimi, memnu-

niyet ve hastalığın üstesinden gelme yeteneği. Ancak ara sonuçların özel bir denetleme sistemi ile değerlendirilmesi önemlidir, çünkü uzun vadeli sonuçlar sağlık hizmetleri sağlandıktan sonra sonuçlar elde edilebilir ve sağlık hizmetleri politikalarını değiştirmek için zaman harcanabilir ve stratejiler; sonuç olarak, sürekli izleme çok önemli görünmektedir (Donabedian, 1988; Mainz, 2003).

Berwick, "yargı için ölçüm" ile "iyileştirme için ölçüm" (Berwick, 1996) arasındaki şu anda baskın olan kullanım arasında ayrım yapmaktadır. Kalite ölçümleri kurum karneleri, kıyaslama karşılaştırmalarını, akreditasyon sürecini ve işveren temelli performans anketlerini içerir. İki konu özellikle dikkat çekicidir: birincisi, standartlaştırılmış tanımların eksikliği ve yetersiz risk ayarlaması nedeniyle kasıtlı olmayan haksız karşılaştırmaları en aza indirmek ve ikincisi, kalite ölçümünün kasıtlı olarak oynanmasını en aza indirmek. Kalite ölçüldüğünde ve sonuçlar bireyleri ve kuruluşları karşılaştırmak için kullanıldığında (buna eşlik eden bu tür kamuya açık raporlamanın profesyonel ve mali sonuçlarıyla birlikte), ölçüm sonuçları hızla reddedilmeye (ölçümlerin ve verilerin eksik veya yanlış olduğu yönünde tepki oluşturduğu) ve ölçüm sonuçlarını manipüle etmeye, yani hangi hastaların ölçüme dahil edilip hariç tutulması gerektiğine ve hatta hangi hastalar kaydedilmeli veya tedavi edilmelidir gibi konularda taraflı davranmaya itebilir. Kısmen bu oyun, ölçümlerin dikkatli bir şekilde belirtilmesi ve harici tarafların verileri denetlemesi ile kontrol edilebilir. Bununla birlikte, yargı için ölçüm kullanımının, hastalığın ve sağlık üzerindeki etkilerinin ele alınabilmesi için bakımın iyileştirilmesine yardımcı olmak olan ölçüm için birincil nedenden uzaklaştığına dikkat çekiyor. Bu alandaki önemli ve devam eden bir zorluk, kamuya açık raporlama için kalite iyileştirme için ölçümü zayıflatmayan ölçümler elde etmenin yollarını bulmaktır.

Kalite iyileştirme projelerinin sonuç, süreç, yapı ve dengeleyici önlemlere sahip olması gerçekten önemlidir. Dengeleme önlemleri: Bunlar, değişikliğin olumlu veya olumsuz olabilen istenmeyen ve / veya daha geniş sonuçlarını yansıtır. Bu, bunları tanımak ve bunları ölçmeye ve / veya gerekirse etkilerini azaltmaya çalışmakla ilgilidir. Dengeleyici bir önlem örneği, kalış süresini kısaltmak için girişimlerin ardından acil durum yeniden kabul oranlarının izlenmesi olabilir (Donabedian, 2005; Raleigh ve Foot, 2010). Donabedian'a göre sonuç ölçüleri, sağlık hizmetinin etkinliği ve kalitesinin 'nihai doğrulayıcıları' olmaya devam etmektedir ancak bazen tanımlanması zor olabilir ve gecikmeler yaşanabilir (Donabedian, 2005).

Süreç ölçümleri, klinik bakımın 'doğru bir şekilde uygulanıp uygulanmadığını' ya da 'yapmamız gerektiğini söylediğimiz şeyleri yapıp yapmadığımızı' tanımladıkları için kalite iyileştirmede önemlidir. İyileştirme perspektifinden bakıldığında, davranış değişiklikleri ve sonuçlar arasında

önemli bir bağlantı kurarlar. Sadece sonuçları ölçerseniz, değişikliklerin fiilen uygulamada gerçekleştiğinden emin olamazsınız ve bu nedenle iyileştirmeleri sonuçlara bağlayamazsınız. Bunların yanı sıra iyileştirme projeleri, dengeleme ölçüleri olarak bilinen değişimin istenmeyen sonuçlarını tanımlamalıdır (Donabedian, 2005; Raleigh ve Foot, 2010).

Donabedian (1966), elektronik sağlık kayıtları veya bilgisayarlı sağlık hizmetleri verilerinin ortaya çıkmasından çok önce, bakımın kalitesini değerlendirme çabalarında süregelen pek çok zorluğu da belirtmiştir. Kaliteyi tıbbi kayıtlara veya doğrudan doğruya değerlendirmenin zorluklarının altını çizmektedir. Örneklemenin ve net ölçüm standartlarının önemini vurgulamaktadır. Sonuçlarla ilişkilendirilebilecek geçerli yapı ve süreç ölçütlerine ve kolayca tekrarlanabilen güvenilir kalite ölçütlerine ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir. Önleme, rehabilitasyon, koordinasyon ve bakımın sürekliliği, hasta-hekim ilişkisi, ekonomik verimlilik ve toplumsal değerlerin değerlendirmelerini de içine alacak şekilde, hastalığın teknik yönetiminin ötesine geçen daha geniş bir kalite ölçüm yaklaşımın gerekliliğini belirtmektedir. Değere dayalı ödemeye ve hasta merkezli sonuçlara yönelik mevcut odaklanma, Donabedian'ın kavramsal çerçevesinde görülmektedir (Ayanian ve Markel, 2016).

Yine 1990'da IOM, 21. yüzyıl sağlık sistemi için altı temel amacı vurgulayan Kalite Uçurumunu Geçmek raporunda "kalitenin yedi sütunu" olarak; güvenli, etkili, hasta merkezli, zamanında, verimli ve adil bakım sunmanın önemini vurguladı. Bu hedeflerle ilgili kıyaslamalar, dünya çapında kliniklerde, hastanelerde ve sağlık kuruluşlarında ortak ölçütler haline geldi (Ayanian ve Markel, 2016).

Yapı Süreç, Sonuçlar ve Maliyetin İlişkilendirilmesinin Önemi

Bazı gözlemciler, yapısal önlemlerin veya standartların süreç veya sonuç ölçütleriyle ilişkisini, doğrudan bağlantılarına yönelik çok az deneysel kanıt nedeniyle sorgulamaktadır. Yapısal standartlar, kapasite açısından bir temel sağlayabilir ancak uyum, yüksek kaliteli bakımın sağlandığını garanti etmez. Ayrıca kullanımları, bu standartlar karşılanmadığı sürece yüksek kaliteli bakımın sağlanamayacağı anlamına da gelmez. Bununla birlikte, yönetişimin, mali yapıların, sağlık hizmetleri iş gücünün ve erişilebilir ve koordineli bakım sağlama kapasitesinin önemi sürekli olarak dikkate alınmıştır. Bu tür standartlar, bakımın kalitesini değerlendirmek için performans ve sonuç ölçütleriyle birleştirilmiştir (Donabedian, 1980, 1982, 1985; Koran, 1975a, 1975b)

Süreçlere dayalı bakım kalitesi ölçüleri, sonuç ölçütlerine kıyasla iyi gelişmiştir. Yine de, bu süreçler hastalar için önemli olan sonuçlarla ilişkilendirilebilirse iyi ölçütlerdir. Benzer şekilde, sonuçlar, sağlık bakım sisteminin değiştirilebilen kısmındaki eylemlerle ilişkilendirilebildikleri

ölçüde, bakım kalitesinin iyi ölçüleridir (IOM, 1999). Bir görüşe göre, tamamen iyileşme olasılığının düşük olduğu kronik bir hastalıktan muzdarip hastalar için, süreç ölçülerinin genel bakım kalitesinin belirlenmesinde daha önemli olacağı; halbuki tek bir cerrahi prosedür için ise yapı ve tedaviden geçen hastalar için özellikle sonuç ölçülerinin küresel derecelendirmesinin daha güçlü belirleyicileri olabileceği yönündedir (Rademakers, Delnoij ve de Boer, 2011). Sağlık yöneticilerinin, kötü sağlık sonuçlarının farkında olmaları durumunda almaları gereken önlemler her zaman net değildir. Aslında, pratisyenlerin ve sağlık bakım sistemlerinin hasta ve toplum sağlığı sonuçlarına ilişkin hesap verebilirliği, daha doğru bir şekilde toplumsal sorunlar olarak anlaşılabilecekleri için sağlık uzmanları tarafından genellikle yalnızca kısmen ele alınabilen bir konudur (IOM, 1999).

Advers Olayları Azaltmaya Yönelik Kalite Ölçümü ve İyileştirme Çabalarının Birleştirilmesi

İlaç kullanımı, sağlık hizmetlerinde en yaygın müdahale tekniklerinden biri olmaya devam etmektedir. Hem ilaç kullanımının hem de ilaç yönetimi sürecinin, özellikle yatan hasta ortamında karmaşıklığından kaynaklı olarak hastanede yatan hastalar için önemli bir risk oluşturmaktadır. İlaç kullanımının hastalar için yarattığı tehlikelerin yaygın olarak kabul edilmesine rağmen, ilaç kullanımının güvenliğini ölçmek için yaygın olarak kabul edilmiş veya standartlaştırılmış yöntemler yoktur. İlaç güvenliğinde ölçümünde nereye odaklanılacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Çeşitli gruplar, ilaçların uygulanmasındaki hatalar veya ilaçların dağıtımındaki hatalar gibi ilaç kullanım sürecinin hataya açık yönlerinin ölçülmesini önermektedirler. Diğer görüşler ise, ilaç kullanımının güvenliğinin bir ölçüsü olarak advers ilaç olaylarının ölçülmesini önermektedirler. Bu alandaki birçok çalışma, klinisyenlerin ilaç hatalarını veya advers olayları gönüllü olarak rapor etmesini sağlamanın getirdiği büyük zorluğuna vurgu yapmaktadır. Bu zorluklara çözüm olarak, çizelge incelemesi veya elektronik formatta 'tetikleyicilerin' kullanımına dayalı gönüllü olmayan raporlama yöntemleri geliştirenler de mevcuttur. İlaç güvenliği karmaşık bir süreçtir ve ölçümünün tüm süreç boyunca temel bir bileşen olması gerekir. Hasta bilgilerinin bilgisayarlı analizinin getirilmesiyle, ölçüm hem süreç hem de klinik uygulamada hesap verebilirlik, önleme ve sürekli iyileştirme amacıyla olay raporlamasından veya çizelge incelemelerinden çok daha kolay ve potansiyel olarak daha güçlü ve ulaşılabilir hale gelmektedir (Classen ve Metzger 2003). Şema incelemesi (Jha ve diğerleri 1998) veya gönüllü raporlama (Classen ve diğerleri 1991) yerine bilgisayarlı gözetimi kullanan diğer araştırmalar, bu rakamların olduğundan az gösterildiğini göstermektedir. Tetikleme araçlarını kullanan yeni çalışmalar yatan hastalarda advers ilaç olaylarının (AİO) gerçek insidansının çok daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (Rozich, Haraden ve Resar,

2003). Sürecin iyi anlaşılmasıyla iyi dizayn edilen ve otonom olarak uyarı üretebilecek elektronik bir ortam bu alanda oldukça yararlı olacaktır ve bildirimde insan kaynaklı varyasyonları oldukça azaltacaktır.

Bu sorun için sürveyans ta bir çözüm üretebilir. Sürveyans, ilaç güvenliğine uygulanan ölçüm için uygun bir terimdir. Çünkü faaliyetin hem sürekliliğini hem de soruşturma niteliğini vurgulamaktadır. Ölçüm, ilaç yönetimine yüksek derecede güvenilirlik getirmek için kritiktir (Classen ve Metzger 2003).

Açıkçası, ilaç güvenliği için ortak isimlendirme, tanımlar ve genel bir taksonomi bu girişim için gereklidir ve bunların eksikliği, farklı merkezler arasında çeşitli ilaç güvenliği müdahalelerinin karşılaştırılmasını önemli ölçüde engellemiştir (Nebeker,2002). Tartışmaların merkezindeki diğer önemli sorun ise, hasta güvenliğinin odak noktasının sağlık hizmetleri sisteminin güvenliğini değerlendirme ve iyileştirmenin bir yolu olarak tıbbi hatalar mı? yoksa olumsuz olayların mı? olması gerektiğidir (Classen ve Metzger 2003). Tıbbi hatalar ve advers olaylar, hasta güvenliği alanındaki süreç ve teknoloji geliştirme çabalarının hedefi olması gereken iki farklı olay kategorisini temsil etmektedir (Classen ve Metzger 2003).

Intermountain Healthcare'deki (Salt Lake City) bir ekip, hastane ölüm riskini iki kat artırabilen ve bakım maliyetini artırabilen AİO azaltma çabasının bir parçası olarak, bir hastane antibiyotik asistanı yazılımı kullanmaya başladı. Antibiyotik seçiminde hekimlere yardımcı olan program (Pestotnik, ve diğerleri 1996; Evans ve diğerleri, 1998) reçeteleme hatalarını ve AİO'larını daha dar bir şekilde izlemeye odaklanmak yerine, tedavi süresince hatalardan kaçınarak ilaç kullanımını iyileştirmeyi amaçladı. Program, klinisyene, çeşitli klinik kriterler temelinde hastanın ihtiyaçlarına en iyi uyan reçeteyi önerir. Uygulayıcılar öneriler hakkında geri bildirimde bulunabilirler ve önerilenlerin dışında antibiyotikler de yazabilirler. Bu program, uygun antibiyotik kullanımının iyileştirilmesine ve izlenmesine hizmet etmektedir ve AİO'larında büyük düşüşlere ve ayrıca maliyet tasarruflarına neden olmuştur. Programın kullanıldığı yedi yıllık dönemde, tüm antimikrobiyal ajanlarla ilgili AİO'larda %75'ten fazla azalma belirlenmiştir (IOM, 1999).

Klinik Yönergeleri/Kılavuzların Yararlı Kalite Ölçülerine Dönüştürmek

Yönergeler, en iyi kanıtı en iyi uygulamaya dönüştürür. İyi hazırlanmış bir kılavuz, sağlık hizmetlerinin sunumundaki çeşitliliği azaltarak, teşhis doğruluğunu artırarak, etkili tedaviyi teşvik ederek ve etkisiz veya potansiyel olarak zararlı müdahalelerin kullanımını azaltarak kaliteyi yükseltir. Çok sayıda yayınlanmış kılavuza rağmen, metodoloji genellikle yetersiz bir şekilde tanımlanmıştır ve kuruluşlar içinde ve arasında büyük

ölçüde farklılık göstermektedir (Rosenfeld ve Shiffman, 2009).

İyileştirmeye ulaşmak için önemli bir yol olarak performans ölçümünün geliştirilmesi ve kullanılması önerilmektedir (Graham ve diğerleri 2011). Son on yılda, sağlık hizmetlerinde kullanılan performans ölçütlerinin sayısında üstel bir artış meydana gelmekle birlikte bu durum onların güvenilirliği ve kullanışlılığı konusunda endişelere de yol açmaktadır (Nix, Nothacker ve Stokes, 2012).

Kılavuzlar Uluslararası Ağ (Guidelines International Network (GIN)) ile yüksek kaliteli klinik kılavuz geliştirme ve uygulamasını teşvik etmek amaçlanmaktadır. Kılavuz temelli performans ölçüleri, temel bir uygulama aracıdır ve kalite iyileştirme, kalite güvencesi ve sağlık hizmetlerinde performansa yönelik ödeme için uluslararası alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kılavuz/rehbere dayalı performans ölçümlerinin en iyi yöntemler olduğu konusunda uluslararası bir fikir birliği bulunmamaktadır (Nothacker ve diğerleri 2016).

Çok sayıda grup, klinik kılavuzların faydalı kalite ölçütlerine dönüştürülmesine yatırım yapmıştır (Grimshaw ve Russell, 1993). Örneğin, St. Paul, Minnesota'daki Sağlık Eğitimi ve Araştırma Vakfı (Healthcare Education and Research Foundation), bakım satın alanlara ve tüketicilere karşılaştırmalı bilgi sağlamak için klinik değerlendirmelere yönelik ulusal kılavuzlar kullanmaktadır. Güney Kaliforniya Kaiser Permanente, klinisyenler için güvenilir olan ve yalnızca bakımı yönlendirmek için değil aynı zamanda bakımı değerlendirmek ve iyileştirmek için de kullanılabilen kanıta dayalı kılavuzlar kullanmaktadır. Bunlar, daha yüksek tarama ve takip oranları ile sonuçlanan rahim ağzı kanseri taraması için kılavuzları da içermektedir. Benzer şekilde, Grup Sağlık Kooperatifi (Puget Sound), tarama ve önleme ve kalite ölçümüne temel teşkil eden duruma özgü tedaviler için kılavuzlar için bir veritabanı geliştirmiştir. Büyük sağlık hizmeti satın alanlardan oluşan bir koalisyon olan Pasifik Sağlık İş Grubu (Pacific Business Group on Health), performans ve sonuç verilerini raporlayan Kaliforniya Kolaboratif Sağlık Bakım Raporlama Girişimi (California Collaborative Healthcare Reporting Initiative) sağlık planları arasında işbirliğine dayalı bir raporlama çalışması geliştirdi. Diğer bir kuruluşta çeşitli hastalıklar için duruma özgü kalite ölçüm setlerini onaylamıştır (IOM, 1999). Klinik kılavuzlar ve performans çıktılarının ilişkilendirilmesinde, standart sağlık hizmeti iş yapış süreçleri tanımlanmakta ve böylece standart dışı kalitesiz sağlık hizmetinin geri ödeme sistemlerince karşılanmaması için bir kriter olması ile kalitesizliği ortadan kaldırmaya yönelik bireysel ve kurumsal çabaların artırımına yönelik bir tetikleyici araç olması açısından değerlidir.

Sağlık Bakım Kalitesinin Ölçümünde Karşılaşılan Zorluklar

Kaliteyi ölçmek basit bir iş değildir. Hastalar, tedarikçiler ve ödeme yapanların her biri kaliteyi farklı şekilde tanımlamaktadır, bu da sağlık hizmetleri sisteminin farklı beklentilerine ve dolayısıyla kalitenin farklı değerlendirmelerine dönüşmektedir (McGlynn, 1997).

Koordineli bir ulusal strateji tasarlarken, sağlık hizmeti sunumunun karmaşık dinamiklerinin, bakımın değerlendirilebileceği değişen seviyelerin ve sistemdeki kilit paydaşların farklı bakış açılarının yeterince temsil edilmesi sağlanmalıdır. Bu hedefleri gerçekleştirmek için altı zorluğun ele alınması gerekir:

(1) Sağlık hizmeti sunum sistemindeki başlıca katılımcıların rekabet eden perspektiflerini belirlemek ve dengelemek,

(2) bir hesap verebilirlik çerçevesi geliştirmek,

(3) sağlık sistemi performansının değerlendirileceği açık kriterleri belirlemek,

(4) rutin raporlama için uygun bir gösterge havuzu seçmek,

(5) mali ve mali olmayan teşvikler ile bakım kalitesi hedefleri arasındaki çatışmayı en aza indirmek,

(6) ve kalite izlemeyi desteklemek için gerekli bilgi sistemlerinin geliştirilmesini kolaylaştırmak.

İlk iki zorluk, kalite değerlendirmesinin gerçekleştirilmesi gereken çerçeveyi ele almaktadır. Üçüncü ve dördüncü zorluklar, kalite ölçümü çalışma planını tanımlar. Beşinci ve altıncı zorluklar, performansı iyileştirme ve değerlendirmede artık ilerlemeyi engelleyen faktörleri tanımlar. Bu zorlukları çözmek için bir kamu / özel sektör ortaklığı gerekliliği söz konusudur (McGlynn, 1997).

DiSalvo ve diğerleri (2001) miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve hipertansiyonu olan hastaların bakımı için klinik performans ölçütlerinin geliştirilmesi ve uygulanmasının fizibilitesini test eden bir çalışmanın sonuçlarını bildirdiler. Bu çalışma, hasta bakımının kalitesini ölçmenin zorluklarını aydınlatmaktadır. Modern tıbbın karmaşıklığı, yetersiz veri sistemleriyle birleştiğinde, klinik performansın değerlendirilmesini son derece zor hale getirmektedir. DiSalvo ve diğerlerinin (2001) makalesinde, kalite ölçümünü ve iyileştirmeyi rutin sağlık hizmeti sunumuna entegre etmeden önce dikkat etmemiz gereken birçok önemli konuyu vurgulamaktadır.

En önemlisi, iyi bilgi edinmedeki zorluklardır. Sağlık sistemleri, kaynak kullanımını, maliyetleri ve geri ödemeyi izlemek için gelişmiş bilgi

sistemlerine sahiptir, ancak kaliteyi ölçmek için değil. Mevcut kalite ölçütleri, bakım modellerini izlemek için gerekli bilgileri elde etmek için genellikle tıbbi kayıtların çıkarılmasını gerektirir. Bu yaklaşım külfetli ve maliyetlidir ve tarafsız bir üçüncü şahıs tarafından yürütülmezse, önyargılı olabilecek (veya algılanan bir önyargıya sahip olabilecek) sonuçlar doğurabilir. Böyle bir çaba için taahhüt ve finansman mevcut olduğunda bile, bilgi mevcut olmayabilir. Tüm kayıtlar eksik olabilir ve bu da önyargılı bir örneğe yol açar. Mevcut tıbbi kayıtlar, özellikle ayakta tedavi uygulamasının değerlendirilmesini etkileyen bir konu olan bakım kalitesini değerlendirmek için gerekli temel bilgilerden yoksun olabilir. Yeterli dokümantasyon genellikle düzensizdir ve optimal bakım sağlandığında bile, "resmi" kayıtlarda kanıt eksik olabilir. Üstelik zamanlama çok önemlidir. Gecikmeler, klinisyenler, yöneticiler, hastalar ve halk için kalite ölçümünün geçerliliğini zayıflatır. Birkaç yıllık uygulamalarla ilgili bilgiler, yalnızca çağdaş uygulama biçimleriyle ilgilenenler için tarihsel ilgiye sahiptir (Krumholz, 2001).

Kalite ölçümündeki zorluklar devam etmektedir. Bunlar, sağlık hizmeti kalitesinin ölçümünü olabildiğince geçerli ve verimli hale getirecek, geçerli bakım kalitesi kriterlerinin geliştirilmesini kolaylaştırmak için kanıta dayalı tıptaki ilerlemeden yararlanacak, standart tanımları ve ölçüm yöntemlerini oluşturacak veri sistemlerinin geliştirilmesini içermelidir. Hastalığın ciddiyetindeki farklılıkları dikkate alan gelişmiş kalite ölçümü, bakımın kalitesiyle ilgili kamuoyuna doğru raporlama yapılmasını sağlar, bakımın yetersiz ve gereğinden fazla sağlanmasının yanı sıra değişken hizmet sunumunu içeren bir dizi sağlık hizmeti kalitesi önleminin geliştirilmesini teşvik eder. Tüm toplumlar etkili hizmetler ve kalite ölçümü için, yüksek kaliteli, uygun maliyetli bakım sunumunu gerçekten teşvik eden ve yaratan iyileştirme sistemlerine dahil etmelidir (IOM, 1999).

Sağlık Bakım Kalitesi Ölçümlerini Değerlendirme

Ölçülerin sayısı arttıkça, hedeflenen amaç için ne kadar geçerli oldukları (ölçmek istedikleri şeyi ölçüyorlar mı?), ne kadar güvenilir oldukları (tekrarlanan önlemler aynı sonuçları veriyor mu?) ve farklı yaşta, ileri düzeyde sağlığı bozulanlar ve farklı sağlık koşulları olan hastalar gibi farklı popülasyonlar için ne kadar uygun oldukları? açısından değerlendirmek giderek daha önemli hale gelmektedir. Kullanıcıların anlamlı sonuçlar elde etmek için gereken örneklem büyüklüğünü anlamaları ve bu ölçülerin klinisyenler ve yöneticiler tarafından bakımı iyileştirmek için ihtiyaç duyulan bilgileri sağlamada ne kadar etkili olduğunu anlamaları da önemlidir (IOM, 1999). McGlynn (1998) kalite ölçümlerinin değerlendirilmesinde önemli kriterler; klinik olarak anlamlı ve bilimsel olarak sağlam temellere dayanmasıdır.

Kalite ölçümünün önündeki diğer bir zorluk, kalite hakkında bilgi sağlamak için kullanılan verilerin doğruluğunu sağlamaktır. Hatalı veriler çeşitli kaynaklardan kaynaklanabilir. Bunlar; veri toplayıcılar tarafından rastgele veya yanlışlıkla yapılan hatalar, eksik veriler, dahil edilmek için tanımların ve kriterlerin tutarsız kullanımı, verilerin uygunsuz bir şekilde toplanması, sistematik yanlış kodlama (örneğin; verileri lehine önyargılı hale getirmeyi amaçlayan risk faktörleri rapor eden kuruluş) ve benzeri (Chassin, Hannan ve DeBuonno, 1996). Veriler sistematik olarak raporlama yapan kuruluş lehine önyargılı olduğunda, kullanıcıları hem sorunların büyüklüğü hem de kuruluşların göreceli performansı konusunda yanıltabilirler. Rekabetçi konum bu tür performans verilerine bağlı olduğunda, raporlamada sistematik olarak kurum lehine hatalı veri oluşturma girişimleri teşvik edilmiş olur. Dış talepler nedeniyle toplanan ve klinik bakım ve yönetim için çok az değeri olan verilerin, klinik sürecin bir parçası olarak toplanan verilere göre önyargılı olma olasılığı daha yüksektir. Kaliteye ilişkin verilerin piyasada hem doğru hem de değerli olmasını sağlama zorluğu, bilgi sistemleri oluştururken ve piyasaya dayalı teşvikler tasarlarken dikkatli olmayı gerektirir (IOM, 1999). Performans ölçülerinin kaliteyi geliştirmek amacıyla finansal ödüllerden yararlanma ile ilişkilendirmek çalışan motivasyonu açısından önemlidir. Lakin iyi şekilde denetlenmesi sağlanamayan bir veri havuzu ile elde edilen kurumsal performans kararı çeşitli kurumsal fayda sağlayan diğer teşviklerle ilişkilendirilmesi çok büyük olasılıkla yanlı bilgi üretimini destekleyecektir. Kanıta dayalı sağlık politikaları geliştirilebilmesi ve gelecek projeksiyonu alınabilmesi ancak doğru veri ile sağlanabilir. Aynı zamanda çıkarına uygun olarak üretilen veri kurumun gerçek performansını yansıtmayacağı için iyileştirme fırsatlarının kaçırılmasına ve kalitesiz sağlık hizmetini üretmekle toplum sağlığını tehdit etmekle sonuçlanacaktır.

Sağlık Bakım Kalitesi Ölçümü, İyileştirme ve Kalitesizliğin Maliyeti

Kalitenin maliyeti nedir? Kaliteyi artırmak daha mı maliyetli? Üç konu çok önemlidir. Birincisi, diskalitenin (kalitesizliğin) maliyeti nedir? İkincisi, ölçümün maliyeti nedir ve bu maliyetler, toplumlara erişim veya toplumun sağlıkla ilgili olmayan diğer öncelikleri gibi diğer hedeflere yapılan harcamalarla karşılaştırıldığında nasıl gerekçelendirilebilir? Üçüncüsü, kalite iyileştirmenin faydaları, kalitenin iyileştirilmesi için yapılan harcamaları haklı gösterecek kadar büyük mü? (IOM, 1999).

Bakım kalitesini ölçmenin ve iyileştirmenin maliyeti, kalitesizliğin maliyeti tahmin edilmeden anlaşılamaz. Kötüye kullanım ve aşırı kullanımdan kaynaklanan diskalitenin maliyet kapsamı; tekrarlanan testler ve prosedürler açısından doğrudan maliyetleri, tekrarlı hasta yatışlarını ve gereksiz hastane yatış süresinin uzaması ve ilaç maliyetlerini içerir. Kali-

tesizliğin yükü, iş günleri ve kaçırılan okul günleri, anksiyete ve hastalar için kaliteye göre ayarlanmış yaşam süresi kaybının yanı sıra hastalar, aile üyeleri, arkadaşlar, işverenler ve toplum için ek kaygı yaratabilir. Yetersiz kullanılan hizmetler sunarak kalitenin iyileştirilmesi, bazı durumlarda sağlanan bakımın doğrudan maliyetlerini artırabilir (örneğin, önleyici bakım veya gerekli bir prosedür) (IOM, 1999).

Bazı görüşlere göre, kısa vadede olmasa bile uzun vadede iyi kalitenin düşük kaliteden daha az maliyetlidir. Hizmetlerin yetersiz sağlanması daha fazla kısa vadeli maliyetle sonuçlanmaktadır. Uzun vadede hastaların ve toplumların ihtiyaç duyulan tüm hizmetleri zamanında alırlarsa daha uygun maliyetli bakıma sahip olacaklardır (IOM, 1999).

Sağlık hizmetlerinin aşırı kullanımı, yetersiz kullanımı ve kötüye kullanılması nedeniyle araştırmacılar, sağlık bakım maliyetlerinin yaklaşık % 30'unun kalitesizlikten kaynaklandığını tahmin etmektedir (Becher ve Chassin 2001). Kalitesizliğin maliyetinin 2008 yılı için ABD sağlık sisteminde yaklaşık 720 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (Sargent, 2019). PricewaterhouseCoopers'daki Sağlık Araştırma Enstitüsü (PwC) (2008) tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırma, savurgan sağlık harcamalarının yıllık 1,2 trilyon dolara mal olduğu yönündedir. RAND kuruluşunun yaptığı bir araştırma, sigortalı yetişkinler için akut bakımın yaklaşık % 46'sı klinik olarak yanlıştır. Benzer şekilde, kronik bakımın yaklaşık % 43,9'u ve koruyucu bakımın %45,1'i kabul edilen tıbbi standartlara göre uygunsuzdur (Asch ve diğerleri 2006).

Sağlık sektöründe kalitesizliğin maliyeti doğrudan tüketici güvenini, marka itibarını ve nihayetinde iş değerini kaybetmeye dönüşür. Düşük kalitenin gerçek maliyetini ölçmek zordur. Aslında, gözle görülür kalite maliyetleri buzdağının sadece görünen kısmıdır. Şikayetler, enfeksiyon oranları ve optimal altı klinik sonuç oranları gibi görülmesi ve ölçülmesi kolay kısımlar, yüksek seviyeli ölçümleri ve verileri sağlayan unsurlardır, ancak en büyük etkiye sahip olabilecekler ise daha az belirgin maliyetlerdir. Görünür maliyetler; zayıf klinik sonuçlar, tekrarlar, bekleme süresi, boşa harcanan zaman, boşa harcanan malzemeler, müşteri şikayetleri, tekrarlayan arızalar, düşük hasta memnuniyeti oranlarıdır. Buzdağı benzetmesine devam etmek gerekirse, su hattının altındaki gizli maliyetler, kalitesizliğin maliyetini artıran maliyetlerdir. Gizli maliyetler ise; tüketici güvenini kaybetme, marka itibarı, tedavi protokol değişiklikleri, sapmalar, müşteri şikayetleri, kayıp randevular, yetersiz geri dönüş süresi, işten çıkarma gecikmeleri, yeniden yapılan işlemler, tedarikçi hataları, aşırı envanter, uzun işlem süreleri, işletme sermayesi tahsisleri ihtiyacı, düşük marka imajı, müşteri sadakatini kaybetme, genel olarak gecikmelerdir (Krishnakumar, 2019).

Yine de kaliteyi ölçmek için kaynak gerekir ve bu maliyetlerin çoğu sonunda hastalar ve genel olarak toplum tarafından karşılanır. Maliyetler ayrıca fırsat maliyetleri olarak da anlaşılabilir (yani, ister halihazırda yetersiz sağlanan sağlık hizmetleri veya topluma başka faydalar sağlamak için olsun, bir sonraki en iyi alternatif için kaynaklar nasıl kullanılabilir). Kamuya açık raporlama için kalitenin ölçülmesi, aksi takdirde ek hizmetler sağlamak veya hizmetleri iyileştirmek için kullanılabilecek önemli kaynakları yönlendirebilir. Sağlık Hizmeti Etkinliği Veri ve Bilgi Seti (The Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS)) raporlama sistemi, sağlık planları için gönüllü olmasına rağmen, sağlık planlarının yanıt vermesinin istendiği yalnızca bir veri kümesidir. Diğer veri gereksinimleri işverenlerden, eyalet sağlık ve sigorta departmanlarından ve Medicaid ajansları gibi kamu ödeyenlerden gelir. Kuruluşlar enerjilerini kamuya açık raporlamaya odakladıkları ve kendi tesislerinde klinik önemi olan tespit edilen sorunları ihmal ettikleri ölçüde, bunlar kayıp fırsat maliyetleridir Veri toplama daha verimli hale geldikçe bazı maliyetler muhtemelen azaltılabilir. Tedbirler geliştikçe ve kurumlar bilgiyi dahili amaçlar için kullanmanın yollarını buldukça, bu yatırımlar kalite iyileştirmenin bir parçası haline gelir ve sonunda sağlık durumunun iyileştirilmesine yardımcı olur. Daha fazla ölçüm dahil edildikçe ve doğrulama için verilerin denetimi uygulandıkça diğer maliyetler artabilir. Bu iyileştirmeleri gerçekleştirmenin en verimli yollarını belirlemek için araştırmalara da ihtiyaç vardır (IOM, 1999). Tüm bu tür sorular üzerinde derinlemesine yoğunlaşılması gerektiren konulardır. Ülkemizde de Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkalığı sağlık hizmetleri kalitesinin ölçümüne yönelik ulusal bazlı bazı ölçüm araçları geliştirme ve ulusal bazda veri toplamaya yönelik girişimleri mevcuttur. Bu girişimlerin diğer sağlık hizmeti üretiminde yer alan paydaşların verileri ile bütünleştirilmesi ve toplum bilgisine sunulması önemli gelimeler sağlayacaktır.

Sonuç

Tüm belirtilenler ışığında sağlık hizmetinin kalitesinin ölçülebileceği ve geliştirilebileceği ve bakım kalitesinin sürekli ve artan güçle ölçülmesi gerektiğidir. Sağlık bakımındaki varyasyonların ortaya çıkardığı riskler ve fırsatlar göz önüne alınarak sürecin yönetilmesi gerekmektedir. Sağlık hizmetlerinin üretiminde görevli sağlık profesyonelleri ve sağlık kuruluşları üretilen kalitesiz sağlık hizmetlerine yönelik sorumluluk alması gerekmektedir. Sorumluluğun boyutu ve hangi noktalarda ve nasıl hesap verilmesi gerektiği netleştirilmelidir. Bu durum aynı anda sağlık hizmeti alıcısının da kendi sağlıkları için sorumluluk almalarını gerektirmektedir.

Sağlık bakım kalitesinin sistematik, metodik ve sürekli ölçülmesi ve sonuçlarının şeffaf, objektif ve deforme edilmeden tüm paydaşlarla paylaşılması hem bakım üretimini sağlayanları hem de bakım hizmeti alıcısının

elde edilen bilgiler ışığında hareket etmesini kolaylaştıracaktır. Özellikle geri ödeme sistemleri açısından doğru şekilde ilişkilendirilmiş kalite ölçütlerinin ödeme kararı açısından bir kriter olarak kullanılması, sağlık bakım kalitesinin ölçümüne yönelik yeni metriklerin oluşumuna vesile olacağı gibi daha düşük maliyetle sağlık bakım hizmeti üretimine yönelik klinik ve kanıta dayalı uygulamaların geliştirilmesine yönelik araştırmaların yapılmasını tetikleyecektir. Kanıta dayalı uygulamalar çerçevesinde geliştirilen klinik rehberlerin sağlık bakım kalitesinin ölçümü ile ilişkilendirilmesi hem standart uygulamaları teşvik ederken hem de standartların arttırılmasına yönelik ve rehberlerin geliştirilmesine yönelik çalışmaların da yapılmasını motive edecektir. Ancak kalite ölçümü için katlanılması gereken maliyetlerin kabul edilmesi de gereklidir.

Hem iç kalite geliştirme çabaları hem de harici izlemler sağlık hizmetlerinde önemli bir yere sahiptir. Bakımın daha iyi planlanması ve sunulmasını amaçlayan dahili kalite iyileştirme çabaları temel teşkil etmektedir. Aynı zamanda, bakım kalitesi bilgilerinin bütünlüğünü sağlamak ve böylece değerlendirmelerin daha geniş bir nüfus perspektifinden yapılabilmesi için, bakım kalitesinin dışarıdan izlenmesi gereklidir. İkili bir yaklaşıma sahip olmanın gerekliliği -dahili ve dış kalite izleme ve iyileştirme- değişen bir çevrenin bakım kalitesi üzerindeki etkilerini anlamanın bir yolu olarak sağlık hizmetlerinin tüm paydaşları veya politika yapıcılar tarafından geniş çapta anlaşılmamaktadır. Sağlık ve sağlık hizmetlerinin kalitesinin iyileştirilmesi, bireylere sunulan sağlık hizmetlerinin süreçlerine ve sonuçlarına, bu bireylerin farklı hastalıkları, risk faktörleri ve kişisel özellikleri için yeterli düzenlemeler yapılmasını gerektirir. Politika yapıcılar, kalitenin yeterli şekilde izlenmesinin uygulanmasıyla, akıllı politika kararları vermek için sağlık politikası, finansman, hizmet sunumu ve piyasa ortamlarındaki değişikliklerin kalite üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilirler (IOM, 1999). Sağlık politikaların geliştirilmesinde kanıt bazlı kararı destekleyen bir ortamın oluşması bu alandaki araştırmaların artması ve sağlıklı verilerin ölçümü, analizi ve değerlendirilmesiyle mümkün olabilir.

Donabedian'ın sağlık bakım kalitesinde ölçülmesine önerdiği yapı, süreç ve sonuç ölçüleri birbiri ile direk ve/veya dolaylı ilişki içerisindedir. Açık bir sistem olarak sağlık sistemini ele alınacak olursa, sağlık bakım hizmeti üretiminin önemli bir kalemini oluşturan insan kaynaklarının da hizmetin bir girdisi olduğu göz ardı edilmemelidir. Yetkinlik bazlı bir eğitim ve eğitim sonrası yetkinlik bazlı istihdam olanakları ve sürekli öğrenmeyi ve gelişmeyi destekleyecek bir regülasyon sistemi ülkemiz açısından önemli bir gereksinimdir. Pozitif eğitim ve pozitif yönetim uygulamaların amaçlara ulaşılması açısından doğru olarak kullanılıp kullanılmadığı kabul edilebilir ölçütlerle değerlendirilmelidir. Eğitim sistemi tıpkı sağlık hizmeti gibi kalitenin değerlendirilmesinde teknik kalite boyutu öncelikli ola-

rak ele alınmalı ve yine alanının profesyonelleri ile değerlendirilerek geliştirilmelidir. Nasıl hasta sağlık durumu hakkında bir sağlık profesyoneli kadar farkındalık geliştiremeyeceği gibi memnuniyetinin ağırlıklı olarak fonksiyonel kalite uygulamalarına dayalı ve hatalı bir şekilde etkileneceği gibi öğrenciler de kendilerinden beklenen akademik gelişimi algılamaları yeterli düzeyde olamayacaktır. Ayrıca kolaylaştırıcılığın fazla olduğu ortamlarda memnuniyetlerinin artması eğitimle kazanması gereken becerileri kazandığı yönünde ilişkilendirilmesi de hatalı bir ölçüt olacaktır. Bu açıdan sağlık profesyonellerinin yetiştirilmesi açısından toplum faydasına yönelik olarak eğitim sonuçlarının ölçümünde sağlık sisteminin gereksinimlerine uygun yetkinliklerin geliştirilip geliştirilmediği ile ilişkili eğitim kalitesinin değerlendirilmesine yönelik kalite ölçütleri belirlenip, takip edilmesi bir zaruret olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

Allen-Duck, A., Robinson, J. C., & Stewart, M. W. (2017). Healthcare quality: a concept analysis. *Nursing Forum*, 52(4), 377–386. doi:10.1111/nuf.12207

Asch, S. M., Kerr, E. A., Keesey, J., Adams, J. L., Setodji, C. M., Malik, S., & McGlynn, E. A. (2006). Who is at greatest risk for receiving poor-quality health care? *New England Journal of Medicine*, 354(11), 1147–1156. doi:10.1056/nejmsa044464.

Ayanian, J. Z., & Markel, H. (2016). Donabedian's lasting framework for health care quality. *New England Journal of Medicine*, 375(3), 205–207. doi:10.1056/nejmp1605101

Becher, E. C., ve Chassin, M. R. (2001). Improving the quality of health care: who will lead? *Health Affairs*, 20(5), 164–179. doi:10.1377/hlthaff.20.5.164.

Berwick, D. M. (1996). Payment by capitation and the quality of care. *New England Journal of Medicine*, 335(16), 1227–1231. doi:10.1056/nejm199610173351611.

Berwick, D.M. (1990). *Curing health care: New strategies for quality ımprovement* . San Francisco: Jossey-Bass.

Beyersdorf, F. (2003). Appropriateness of invasive cardiovascular interventions in German hospitals (2000–2001): an evaluation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 24(4), 578–579. doi:10.1016/s1010-7940(03)00464-0

Brito, J. P., Morris, J. C., & Montori, V. M. (2013). Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ*, 347(aug27 4), f4706–f4706. doi:10.1136/bmj.f4706

Brook, R. H., & Lohr, K. N. (1985). Efficacy, effectiveness, variations, and quality. *Medical Care*, 23(5), 710–722. doi:10.1097/00005650-198505000-00030.

Brownlee, S., Chalkidou, K., Doust, J., Elshaug, A. G., Glasziou, P., Heath, I., … Korenstein, D. (2017). Evidence for overuse of medical services around the world. *The Lancet*, 390(10090), 156–168. doi:10.1016/s0140-6736(16)32585-5

Chassin, M. R. (1998). The urgent need to ımprove health care qualityınstitute of medicine national roundtable on health care quality. *JAMA,* 280(11), 1000. doi:10.1001/jama.280.11.1000

Chassin, M. R., Hannan, E. L., & DeBuono, B. A. (1996). Benefits and hazards of reporting medical outcomes publicly. *New England Journal of Medicine*, 334(6), 394–398. doi:10.1056/nejm199602083340611

Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., & Burke J.P. (1991). Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *J Am Med Assoc*, 266: 2847–2851.

Classen, D. C. & Metzger J. (2003). Improving medication safety: the measurement conundrum and where to start. *International Journal for Quality in Health Care*, 15(90001),41–47. doi:10.1093/intqhc/mzg083.

DiSalvo, T. G., Normand, S.-L. T., Hauptman, P. J., Guadagnoli, E., Palmer, R. H., & McNeil, B. J. (2001). Pitfalls in assessing the quality of care for patients with cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*, 111(4), 297–303. doi:10.1016/s0002-9343(01)00842-7

Donabedian A. (1966). Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund* Q, 44:Suppl:166-206

Donabedian A. (2003). *An introduction to quality assessment in health care*. 1ed. America Oxford University press.

Donabedian, A. (1980). *Explorations in quality assessment and monitoring*; The definition of quality and approaches to its assessment Vol. 1.. Ann Arbor, MI: Health Administration Press, 1980.

Donabedian, A. (1982). *Explorations in quality assessment and monitoring:the definition of quality and approaches to its assessment. Vol. II.* The Criteria and Standards of Quality. Ann Arbor, MI: Health Administration Press.

Donabedian, A. (1985). *Explorations in quality assessment and monitoring: the definition of quality and approaches to its assessment. Vol. III*. The Methods and Findings of Quality Assessment Measurement and Monitoring. Ann Arbor, MI: Health Administration Press.

Donabedian, A. (1988). The quality of care. *JAMA*, 260(12), 1743. doi:10.1001/jama.1988.03410120089033.

Donabedian, A. (2005). Evaluating the quality of medical care. *Milbank Quarterly*, 83(4), 691–729. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x

DuPree, E., Anderson, R., McEvoy, M. D., & Brodman, M. (2011). Professionalism: A necessary ıngredient in a culture of safety. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*, 37(10), 447–455. doi:10.1016/s1553-7250(11)37057-2

Esserman, L., Shieh Y., & Thompson I. (2009). Rethinking Screening for Breast Cancer and Prostate Cancer. *JAMA*, 302(15), 1685. doi:10.1001/jama.2009.1498

Evans, R. S., Pestotnik, S. L., Classen, D. C., Clemmer, T. P., Weaver, L. K., Orme, J. F., … Burke, J. P. (1998). A Computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *New England Journal of Medicine*, 338(4), 232–238. doi:10.1056/nejm199801223380406.

Ginsburg P.B., & Hammons G. T. (1988). Competition and the quality of care: the importance of information. *Inquiry,* 25(1), 108-15.

Glasziou, P., Straus, S., Brownlee, S., Trevena, L., Dans, L., Guyatt, G., … Saini, V. (2017). Evidence for underuse of effective medical services

around the world. *The Lancet*, 390(10090), 169–177. doi:10.1016/s0140-6736(16)30946-1.

Goldenberg, M. J. (2006). On evidence and evidence-based medicine: Lessons from the philosophy of science. *Social Science & Medicine*, 62(11), 2621–2632. doi:10.1016/j.socscimed.2005.11.031.

Gonzales, R., Steiner J.F. & Sande M.A. (1997). Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract ınfections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 278(11), 901. doi:10.1001/jama.1997.03550110039033

Graham R., Mancher M., Miller Wolman D., Greenfield S., & Steinberg E. (2011). *Clinical practice guidelines we can trust.* Editors; Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Institute of Medicine Publisher: National Academies Press.

Grimshaw, J. M., & Russell, I. T. (1993). Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *The Lancet*, 342(8883), 1317–1322. doi:10.1016/0140-6736(93)92244-n

Institute Of Medicine [IOM] (1990). *Medicare: A strategy for quality assurance.* K.N. Lohr, (Ed.) Washington, D.C.: National Academy Press.

Institute of Medicine [IOM] (1999). *Measuring the quality of health care*. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/6418.

Jha, A. K., Kuperman, G. J., Teich, J. M., Leape, L., Shea, B., Rittenberg, E., … Bates, D. W. (1998). Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 5(3), 305–314. doi:10.1136/jamia.1998.0050305.

Kim, E-K., Kim, H-J., & Kang M-A. (2007). Experience and perception on patient safety culture of employees in hospitals. *Journal of Korean Academy Nursing Administration[Abstract]*, 13(3), 321-334.

Kim, I.-S., Park, M., Park, M.-Y., Yoo, H., & Choi, J. (2013). Factors affecting the perception of ımportance and practice of patient safety management among hospital employees in Korea. Asian *Nursing Research*, 7(1), 26–32. doi:10.1016/j.anr.2013.01.001

Kohn L.T. Corrigan J.M. & Donaldson M.S. (2000). *Institute of Medicine Committee on quality of health care in America To err is human: Building a safer health system*. National Academy Press, Washington, DC.

Kohn, L. T., Corrigan, J. M., Donaldson, M. S., & Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America (Eds.), (2000). *To err is human: Building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press.

Koran, L. M. (1975a). The reliability of clinical methods, data and judgments. part 1. *New England Journal of Medicine*, 293(13), 642–646. doi:10.1056/nejm197509252931307.

Koran, L. M. (1975b). The reliability of clinical methods, data and judgments. part 11. *New England Journal of Medicine*, 293(14), 695–701. doi:10.1056/nejm197510022931405

Krishnakumar, R. (2019). *Hospitals –Cost of poor quality (COPQ) in the context of Accreditation and Quality Management*. https://www.linkedin.com/pulse/hospitals-cost-poor-quality-copq-context-management-krishnakumar. ET: 16.12.2020.

Krumholz, H. M. (2001). Key challenges in measuring quality of care: what needs to be done*? The American Journal of Medicine,* 111(4), 324–325. doi:10.1016/s0002-9343(01)00890-7.

Leape, L. L. (1997). A systems analysis approach to medical error. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 3(3), 213–222. doi:10.1046/j.1365-2753.1997.00006.x

Legido-Quigley H., Mckee M., Nolte E., & Glinos I.A. (2008). *Assuring the quality of health care in the European Union, A case for action*: World Health Organization, United Kingdom.

Lembcke, P. A. (1956). Medical auditing by scientific methods. *Journal of the American Medical Association*, 162(7), 646. doi:10.1001/jama.1956.72970240010009

Lin, B., & Schneider, H. (1992). A framework for measuring quality in health care. *International Journal of Health Care Quality Assurance,* 5(6). doi:10.1108/09526869210017310.

Lipworth L., Lee J.A.H., & Morris J.N. (1963). Case Fatality in Teaching and Nonteaching Hospitals, 1956–1959. *Medical Care*, 1(2):71–76.

Mainz, J. (2003). Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *International Journal for Quality in Health Care*, 15(6), 523–530. doi:10.1093/intqhc/mzg081

McGlynn, E. A. (1997). Six challenges in measuring the quality of health care. *Health Affairs*, 16(3), 7–21. doi:10.1377/hlthaff.16.3.7.

McGlynn, E. A. (1998). Choosing and evaluating clinical performance measures. *The Joint Commission Journal on Quality Improvement*, 24(9), 470–479. doi:10.1016/s1070-3241(16)30396-0.

Nebeker, J. R. (2002). Developing a taxonomy for research in adverse drug events: potholes and signposts. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 9(90061), 80S–85. doi:10.1197/jamia.m1234.

Nigam, A. (2012a). Changing health care quality paradigms: The rise of clinical guidelines and quality measures in American medicine. *Social Science & Medicine*, 75(11), 1933–1937. doi:10.1016/j.socscimed.2012.07.038.

Nigam, A. (2012b). The effects of institutional change on geographic variation and health services use in the USA. *Social Science & Medicine*, 74(3), 323–331. doi:10.1016/j.socscimed.2011.07.017

Nix M., Nothacker M., & Stokes T. (2012). *Guideline derived performance measures: what do guideline and performance measure developers need from each other?(*Abstract) G-I-N Conference. Berlin: German Medical Science GMS Publishing House.

Nothacker, M., Stokes, T., Shaw, B., Lindsay, P., Sipilä, R., … Kopp, I. (2016). Reporting standards for guideline-based performance measures. *Implementation Science*, 11(1). doi:10.1186/s13012-015-0369-z

Pestotnik, S. L., Classen D.C., Evans R.S., & Burke J.P. (1996). Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Annals of Internal Medicine*, 124(10), 884. doi:10.7326/0003-4819-124-10-199605150-00004.

PricewaterhouseCoopers' Health Economics Institute (2008). *The price of excess: Identifying waste in health*care spending. Health Economics Institute, Washington, DC: http://www.oss.net/dynamaster/file_archive/080509/59f26a38c114f2295757bb6be522128a/The%20Price%20of%20Excess%20-%20Identifying%20Waste%20in%20Healthcare%20Spending%20-%20PWC.pdf. ET: 16.12.2020

Rademakers, J., Delnoij, D., & de Boer, D. (2011). Structure, process or outcome: which contributes most to patients' overall assessment of healthcare quality? *BMJ Quality & Safety*, 20(4), 326–331. doi:10.1136/bmjqs.2010.042358

Raleigh, V.S. & Foot, C. (2010) *Getting the measure of quality: Opportunities and challenges*, London: King's Fund.

Rice C.E., Berger D.G., Sewall L.G., & Lemkau P.V. (1961). Measuring social restoration performance of public psychiatric hospitals. public *Health Reports*. 76(5):437–446.

Rosenfeld, R. M., & Shiffman, R. N. (2009). Clinical practice guideline development manual: A quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 140(6_suppl), S1–S43. doi:10.1016/j.otohns.2009.04.015.

Rozich, J. D., Haraden C.R., & Resar R.K. (2003). Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Quality and Safety in Health Care*, 12(>3), 194–200. doi:10.1136/qhc.12.3.194.

Sangha, O., Schneeweiss, S., Wildner, M., Cook, E. F., Brennan, T. A., Witte, J., & Liang, M. H. (2002). Metric properties of the appropriateness evaluation protocol and predictors of inappropriate hospital use in Germany: an approach using longitudinal patient data. *International Journal for Quality in Health Care*, 14(6), 483–492. doi:10.1093/intqhc/14.6.483

Sargent S (2019). *Exploitation and cost of poor quality*. SE Healthcare Performance Analytics & Solutions. https://www.sehealthcarequalityconsulting.com/2019/07/01/exploitation-and-cost-of-poor-quality/#:~:text=An%20effective%20way%20to%20draw,in%20the%20U.S.%20healthcare%20system ET: 16.12.2020.

Schuster, M. A., McGlynn, E. A., & Brook, R. H. (2005). How good ıs the quality of health care in the United States? *Milbank Quarterly*, 83(4), 843–895. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00403.x

Shapiro S., Jacobziner H., Densen P.M., & Weiner L. (1960). Further observations on prematurity and perinatal mortality in a general population and in the population of a prepaid group practice medical care plan. *American Journal of Public Health*, 50:1304–1317.

Shortell, S. M. (2004). Increasing value: A research agenda for addressing the managerial and organizational challenges facing health care delivery in the United States. *Medical Care Research and Review*, 61(3_suppl), 12S–30S. doi:10.1177/1077558704266768

Sipherd R. (2018). The third-leading cause of death in US most doctors don't want you to know about. Modern Medicine. CNBC. https://www.cnbc.com/2018/02/22/medical-errors-third-leading-cause-of-death-in-america.html#:~:text=A%20recent%20Johns%20Hopkins%20study,after%20heart%20disease%20and%20cancer. ET: 15.12.2020.

Soumerai, S. B., McLaughlin, T.J., Spiegelman, D., Hertzmark, E., Thibault, G., & Goldman, L. (1997). Adverse Outcomes of Underuse of β-Blockers in Elderly Survivors of Acute Myocardial Infarction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association,* 277(2), 115. doi:10.1001/jama.1997.03540260029031

Starr, P. (1984). *The social transformation of American medicine*. New York: Basic Books

Timmermans, S., & Kolker, E. S. (2004). Evidence-based medicine and the reconfiguration of medical knowledge. *Journal of Health and Social Behavior*, 45(Extra Issue), 177-193.

UN News (?). Low quality healthcare is increasing the burden of illness and health costs globally. *Africa Renewal.* https://www.un.org/africarenewal/news/low-quality-healthcare-increasing-burden-illness-and-health-costs-globally. ET: 12.12.2020.

United States. Advisory Commission on Consumer Protection and Quality in the Health Care Industry. (1998). *Quality first: better health care for all Americans : final report to the president of the United States*. Washington, DC: The Commission.

Weisz, G., Cambrosio, A., Keating, P., Knaapen, L., Schlich, T., & Tournay, V. J. (2007). The emergence of clinical practice guidelines. *Milbank Quarterly*, 85(4), 691–727. doi:10.1111/j.1468-0009.2007.00505.x

World Health Organization [WHO] (2011). *WHO patient safety curriculum guide: multi-professional edition*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44641/9789241501958_eng.pdf;jsessionid=D79CEBB9D4B5F375485C039A4A6A1B58?sequence=1, ET:12.12.2020. ET:12.12.2020.

World Health Organization [WHO], OECD, & International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, (2018). Delivering quality health services: a global imperative for universal health coverage. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272465/9789241513906-eng.pdf. ET:12.12.2020.

Bölüm 36

BÖBREK NAKLİ'NİN TARİHÇESİ

Cenk ŞIMŞEK[1]

1 Dr Cenk Şimşek,SUAM İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Genel Cerrahi Kliniği

Transplantasyon, canlı doku veya organların vericiden alıcıya transferi ve işlevini devam ettirecek şekilde alıcıda yaşamasını sağlayan tüm işlemleri kapsayan multidisipliner tedavi şeklidir.Böbrek nakli ise evre 5 kronik böbrek yetmezliği tedavisinde en iyi replasman tedavisidir,yaşam kalitesini artırır,beklenen yaşam süresini uzatır ve ekonomik olarak düşük maliyetlidir.(Shrestha et al., 2010) Böbrek nakillerinde başarı ,hem alıcı hem de vericideki cerrahi teknikteki gelişmeye,immünoloji alanındaki ve immunsupresif ilaçlardaki gelişmelere bağlı olarak son yüzyılda oldukça artmıştır. Transplantasyon, her döneminde farklı ekiplerin birlikte çalışmasını gerektiren multidisipliner bir girişim olduğu için, her alanda gerçekleşen hızlı gelişmeler, doku veya organ spesifik transplantasyonların başarısını arttırmıştır.

Tarihçe

Efsaneler ve mucize iddialar dışında, çoğu nakil öyküsü yalnızca son 100 yılı kapsamaktadır çünkü daha önceki girişimler ya başarılı olamamış ya da hayvan deneyleri olarak kalmıştır. Bununla birlikte, bu dönemin bile hikayesi, birkaç cildi dolduracak kadar zengin ayrıntılarla belgelenmiştir. Burada ancak mihenk noktalarından bahsetmek yararlı olacaktır.

Böbrek naklinin tarihi, birçok başarısız girişimin, aksaklıkların ve aynı zamanda sabırın, öncü olmanın ve kesintisiz cesaretin hikayesidir. 1902'de Avusturyalı **Emerich Ullmann** (1861–1937) tarafından bir köpeğin böbreğinin ilk deneysel nakli ile başlar. Böbreğin, köpeğin karotis arterine ve juguler venine anastomozu yapılmış ve üreter serbest olarak dışarıya bırakılmıştır.Böbrek,köpek ölene kadar bir süre çalışmış ve idrar gelmiştir. (Ullman, 1914)

Emerich Ullmann(1861-1937)

1906'da, insanlardaki ilk iki böbrek nakli,aynı zamanda bütün bir böbreğin ilk ksenotransplantasyonu **Jaboulay** tarafından,Lyon'da biri için bir domuz donörü ve diğeri için bir keçi donörü kullanılarak gerçekleştirildi. Bright hastalığına bağlı kronik böbrek yetmezliği olan 49 yaşındaki bir kadına 3 saat önce domuzdan alınan böbrek nakli yapıldı. Jaboulay, organı sol dirseğe naklederek,renal arter- humerus arteri ve renal ven-sefalik ven anastomozu yaptı. Greft sadece saatlerce çalıştı ve 3 gün sonra öldü

Mathieu Jaboulay

Ernst Unger, ilk olarak hayvanlarda 100'den fazla böbrek nakli gerçekleştirdikten sonra, 1909'da maymun donörlerini kullanarak üçüncü ve dördüncü insan naklini gerçekleştirdi (Toledo-Pereyra & Lopez-Neblina, 2003) Bu erken insan böbrek ksenograftlarının hiçbiri birkaç günden fazla çalışmadı ve tüm hastalar kısa sürede öldü.1904-1914 yılları arasında çeşitli hayvanlarda böbrek,tiroid,over ve kalp gibi organ nakilleri gerçekleştiren **Carrel**'in hayvanlarda organ nakilleriyle ilgili kapsamlı deneyimi, otogreftlerin tutarlı bir şekilde başarılı olabilse de, homograftların asla başarılı olamayacağına dair hiçbir şüphe bırakmadı.Bu Carrel'in en önemli bulgularından biri ve başlı başına bir dönüm noktasıydı. Carrel homograftların neden başarısız olduğunu bilmiyordu, ancak bundan kaçınmak için verici ve alıcı eşleştirme gibi yöntemler araştırmaya başladı. Meslektaşı James B. Murphy'nin etkisi altında, alıcıları yayınlanmamış ve şimdi unutulmuş deneylerde ışınladı ve bunun sonuçları iyileştirdiğini gördü (Rous, 1914). Carrel'in organ greftlerindeki başarısı yeni bir sütür yöntemine değil, ince iğneler ve sütür malzemesi kullanımına, olağanüstü teknik becerisine ve sıkı asepsiye olan saplantısına bağlıydı.

Alexis Carrel

1933'te Ukraynalı cerrah **Yu Yu Voronoy** ilk insandan insana kadavradan böbrek naklini gerçekleştirdi.Operasyon, civa zehirlenmesine bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen 0 kan grubundan bir kadına B kan grubu vericiden alınan böbreğin iliak damarlara carrel sütür tekniğiyle anastomozuyla gerçekleşti. Voronoy, civa zehirlenmesinin neden olduğu bağışıklık sisteminin blokajının, allogreftin daha iyi kabul edilmesini sağlayacağını umuyordu. Böbreğin, vericinin ölümünden 6 saat sonra temin edilmiş olması ve kan grubu uyumsuzluğuyla nakledilmiş olması, muhtemelen derhal başarısızlığından sorumluydu.Organ fonksiyon göstermedi ve hasta 2 gün sonra öldü.(Hamilton & Reid, 1984) Voronoy'un 1933 ile 1949 arasında gerçekleştirdiği diğer dört insan homograftları da hızla başarısız oldu. (Markić et al., 2012) Rusça olarak yayınlanan bu deneyim, 1950'lere kadar Batı'da bilinmiyordu

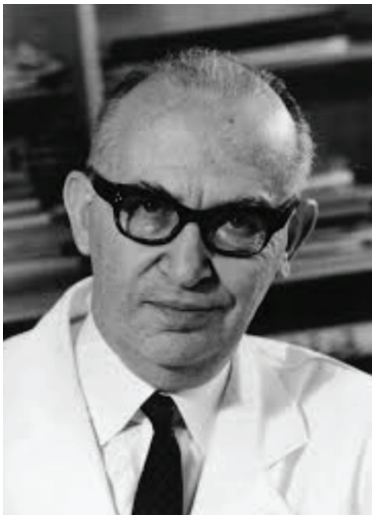
Yuri Voronoy

Medawar ve arkadaşları tarafından insanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar,özellikle immunitenin anlaşılması açısından önemli bir yer tutmaktadır.Bu çalışmalarla transplant immünolojisinin temelleri atılmıştır.(Gibson & Medawar, 1943)

Peter Medawar bir ineğe deri grefti yapıyor. Kimerik sığır çift yumurta ikizleri arasında transplante edilen greftlerin beklenmedik kabulü, toleransı anlamanın anahtarıydı.

David Hume , 1945'te Boston'da septik şok nedeniyle akut böbrek yetmezliği gelişen bir hastanın dirseğinin kıvrımına bir kadavra böbreğini nakletti. Nakledilen organ 4 günlük bir süre boyunca işlev gördü ve akut

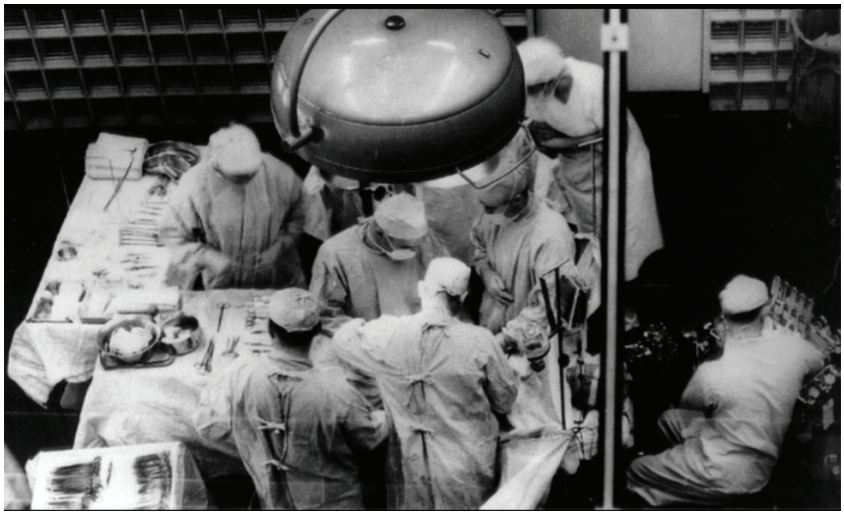
böbrek yetmezliği arasında köprü kurarak hastayı kurtarabildi.Postoperatif dönemde kullanılan ilaçlar,testosteron ve çeşitli antibiyotiklerden oluşuyordu.(Hume, Merrill, Miller, & Thorn, 1955).1950 li yıllarda Fransa'da tavşanlar üzerinde yapılan nakillerde kortizon kullanılması ve tüm vücut ışınlanması denenmiş ancak graftların ömrü ancak birkaç gün uzamıştır. (Billingham, Krohn, & Medawar, 1951) 1953'te Fransız cerrah **Jean Hamburger**, 16 yaşındaki bir erkek çocuğa, Paris'te Necker Hastanesi'nde,annesinden canlı böbrek nakli gerçekleştirdi. Ne yazık ki, genç hasta postoperatif dönemde öldü(Legendre & Kreis, 2010)



Jean Hamburger

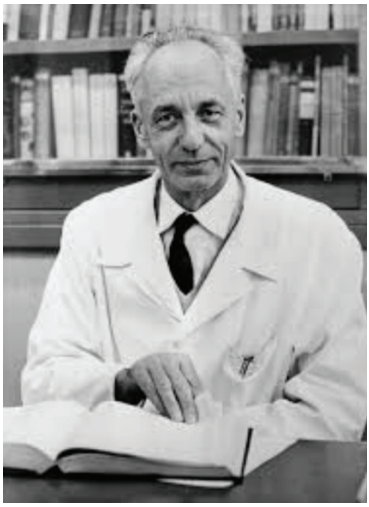
Sonra 1954'te bir dönüm noktası oldu.23 Aralık 1954'de Boston'da Peter Bent Brigham Hastanesi'nde, **Joseph Murray** tarafından yapılan ilk uzun vadeli başarılı operasyon, tek yumurta ikizleri arasında 9 yıllık bir nakil sağkalımı ile oldu(Harrison, Merrill, & Murray, 1956). Joseph Murray'in ekibi, iyi planlanmış operasyona giden yolda hiçbir şeyi şansa bırakmadı.İkizlerin gerçekten özdeş olduğundan kesinlikle emin olmak için kan grubu testleri, karşılıklı deri nakli ve histolojik incelemeler yapıldı. Boston grubu, greftin iliak fossaya yerleştiği ve üreterin mesaneye anastomoz edildiği Paris'te geliştirilen cerrahi tekniği kullandı. Böbrek, 82 dakikalık iskemiden sonra işlev görmeye başladı ve çok iyi bir şekilde perfüze oldu. Greftin dönmesini önlemek için sütürlerle sabitlendi ve oblik karın kasları ve fasya dikildi. Operasyon toplam 3,5 saat sürdü. Hasta ameliyattan ve altta yatan hastalıktan hızla iyileşti,hasta 9 yıl boyunca fonksiyone graft ile yaşadı ancak miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedildi. Nisan 1958'e kadar, Boston Hastanesi'nde tek yumurta ikizleri arasında aynı şekilde 6 nakil daha yapıldı. Murray, böbrek nakli gelişimine yaptığı katkılardan dolayı 1990 Nobel Tıp Ödülü'nü aldı. Geriye dönüp bakıldığında, bu naklin başarısının gerçek bir bilimsel önemi yoktu, çünkü insan

böbrek naklinin teknik başarısı yeni bir şey değildi ve on yıllardır tek yumurta ikizleri arasında değiştirilen deri greftlerinin reddedilmediği biliniyordu. Ancak, insandaki bu ilk başarılı naklin etkisi anında ve geniş çaplı oldu. Bu konuda düzenlenen destekleyici raporlar, cerrahların transplantasyonda daha fazla çaba göstermeleri için önemli bir uyaran oldu.



Joseph Murray ve ekibi, alıcının tek yumurta ikizini donör olarak kullanarak 1954'te ilk başarılı böbrek naklini gerçekleştirdi.

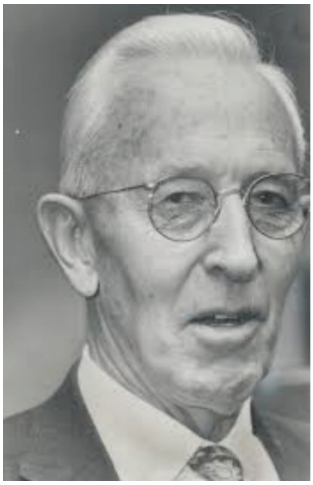
Transplantasyon antijenlerinin bulunması,transfüzyon reaksiyonlarından sorumlu lökosit antijenlerinin **Dausset** tarafından 1952 yılında keşfiyle başlamış,1958 yılında ise yine Dausset insan lökosit antijenlerini (HLA)(Dausset, 1958),**Van Rood** ise anti HLA antikorlarını keşfetmiştir(-Van Rood, Eernisse, & Van Leeuwen, 1958)



Jean Dausset

Jon Van Rood

Toronto'da,**Gordon Murray** 1959'da dizigot ikizlere ilk başarılı nakli gerçekleştirdi. İmmunsupresyon amaçlı düşük doz radyasyon ve steroid tedavisi kullanıldı ancak hasta 20 yıl sonra kalp yetmezliğinden öldü.



Gordon Murray

Transplantasyonda immunsupresif ilaç denemeleriyle ilgili çalışmalar 1959 yılından itibaren yayınlanmaya başlanmıştır.İlk olarak 6 merkaptopürin tavşanlarda denenmiş,tolerans gelişimiyle immunsupresyon arasındaki ilişki ortaya konmuştur.(Schwartz & Dameshek, 1959) 1960'lı yıllardan sonra ise steroid tedavisi nakil hastalarında başarıyla uygulanmaya başlanmıştır.(Murray, Merrill, Harrison, Wilson, & Dammin, 1963) **Murray** 6-merkaptopürini ilk kez insan böbrek naklinde immunsupresif ajan olarak kullanmıştır. Transplantasyon tarihindeki bir sonraki dönüm noktasının gelmesi uzun sürmedi. Genetik olarak ilgisiz,akraba olmayan insanlar arasında ilk nakli 1962'de başarıyla gerçekleştiren **Rene Küss**'tü (Dausset, 1980). Böbrek nakli tarihine katkısı çok büyüktür. Donör organın retroperitoneal pozisyonu, optimize edilmiş vasküler anastomoz ve transplant reddinden kaçınmak için immünsüpresif tedavinin başlatılması en azından onun kazandırdıklarındandır.

Rene Küss

Hamburger ve Küss, total vücut ışınlamasına ek olarak adrenal kortikal steroidler kullanmış ve Küss, radyasyona maruz kalmış hastalarından birine ikincil olarak 6-merkaptopürin (6-MP) vermiş olsa da, radyasyonun yerini alacak ilaç bazlı immünosupresyonun sistematik bir araştırması henüz yapılmamıştır. 1959'da, Tufts Üniversitesi'nde **Robert Schwartz ve William Dameshek** tarafından yapılan bir deney raporuyla,tavşanlarda, 6-MP'nin sığır albuminine karşı antikor tepkisini azalttığını bulmuşlardı.1960 yılında, ilacın deri homograftlarının hayatta kalmasını orta derecede uzattığını bildirdiler(Schwartz & Dameshek, 1959). Londra'da bir cerrahi stajyer olan **Roy Calne** bu deneyleri öğrendiğinde, 6-MP'nin köpek böbrek homograftlarının reddi üzerindeki etkisini test etti ve hayatta kalmalarını önemli ölçüde uzattığını buldu ve hemen Lancet'te yayınladı. (Calne, 1960)

Roy Calne

1963'te, transplantasyon tarihindeki en önemli dönüm noktalarından biri, Ulusal Araştırma Konseyi (NRC) tarafından düzenlenen küçük bir konferans sırasında ortaya çıktı.Konferansta sonradan davet edilen ve sahaya yeni giren **Tom Starzl** tarafından verilen tek bir sunumla yön değişti. Starzl,renal greftin>% 70 oranında 1 yıllık hayatta kalmasına izin veren yeni bir immünosupresif protokol tanımladı. Dünyanın en iyi bilinen katılımcılarının toplamından daha fazla hayatta kalan hastası vardı. Starzl'ın köpeklerde homograft reddini tersine çevirmedeki tutarlı başarısına dayanan yeniliği, azatioprine prednizon eklemekti. Reddetme genellikle tek başına azatioprin kullanan hastalarda meydana gelse de, genellikle yüksek dozlarda prednizon ile geri dönüşümlü olduğunu gösterdi. Renal transplantasyonun gidişatı, Starzl'ın raporuyla tamamen değişti. Nakil tarihçisi Nick Tilney bunu "cini şişeden çıkarmak" olarak tanımladı. Konferansa katılanların çoğu, bu immunsupresif protokolü nasıl uygulayacaklarını öğrenmek için Denver'daki Starzl'ı hemen ziyaret etti(Starzl, Marchioro, & Waddell, 1963).NRC konferansından önce, Kuzey Amerika'da (Boston, Denver ve Richmond) yalnızca üç aktif böbrek nakli merkezi varken bir yıl içinde sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yeni transplant programı başladı. Hepsi ve sonradan başlayan diğerleri, Starzl'ın "kokteyl bağışıklık bastırma" yı benimsedi. Aslında, bu protokol neredeyse sonraki yirmi yıl boyunca sanal dünya standardı olarak kaldı.

1964–1980 arası genel olarak bir plato dönemi olarak adlandırılabilir. Bu dönemde, antilenfositik serum gelişimi haricinde,önemli bir ilaç gelişmesi olmamıştır. Böbrek transplantasyonunun yararlı bir klinik hizmete dönüştürülmesi için gerekli olan pratik yenilikler gerçekleşti. Bunlar arasında diyalizin geliştirilmesi, son dönem böbrek hastalığı için Medicare finansmanı,hiperakut reddi önlemek için antikor taraması, doku tiplemesinin önemi; beyin ölümünün kabulü; donör organların taşınmasına ve paylaşılmasına izin veren ex vivo koruma gibi gelişmeler oldu.

1960'lı yıllarda organ kullanımı için donörde kalbin durmuş olması gerekirken sonraki yıllarda, geri döndürülemez beyin fonksiyon kaybının aynı zamanda bir ölüm şekli olduğu ve organların "kalp atan bir kadavradan" alınmasına izin vereceği tartışmalı ve kademeli olarak kabul edildi. 1968'de "Harvard ad hoc Beyin Ölümü Komitesi", beyin fonksiyonunun geri döndürülemez kaybının ölüm olarak kabul edilmesi tavsiyesini yayınladı

Daha 1905 gibi erken bir tarihte, Carrel'in meslektaşı Charles Guthrie, transplantasyondan önce donör organları korumak için soğutmayı savunmuştu 1963'e gelindiğinde, donör böbreklerin renal arterine soğuk solüsyonun nakil öncesi infüzyonu standart hale geldi(Collins, Bravo-Shugarman, & Terasaki, 1969) **Folkert Belzer** 1987 yılında ,verici organların kan damarlarına basitçe infüze edildiğinde uzun süre organı saklamaya izin veren Wisconsin Üniversitesi solüsyonunu tanıttı (Belzer et al., 1992).

Folkert Belzer

Doku eşleştirmesi **Alexis Carrel** tarafından önerilmiş olsa da **Jean Dausset'in** ilk insan lökosit antijenini (HLA) keşfettiği 1958 yılına kadar transplantasyon açısından reel bir yeri olamadı.(Dausset, 1958) Bu antijenlere karşı antikorlar , nakledilen hastalarda ve multipar kadınlarda **Rose Payne** (Payne, 1957) ve **Jon van Rood** (Van Rood et al., 1958) tarafından kısa süre sonra tanımlandı. Antikor testleri (aglütinasyon teknikleriyle), 1964'te **Paul Terasaki** bir mikrositotoksisite analizi geliştirene kadar zahmetli ve tutarsızdı (Terasaki & McClelland, 1964). İlk bulgularının çoğu kalıcı öneme sahipti:(1) muhtemel bir böbrek alıcısının serumundaki donöre karşı antikorları tanımlayan pozitif bir çapraz eşleşme testi, hiperakut reddi öngörür; ve (2) eşleştirme, bir aile içindeki en uygun vericiyi güvenilir bir şekilde belirleyebilir.

Paul Terasaki

1966'da **Starzl**, anti lenfosit serumu klinikte kullanan ilk kişiydi. Böbrek allogreftleri için etkili bulduktan sonra, 1967'de ilk başarılı insan karaciğer nakillerine izin verdiğini de belirtti (Starzl, Marchioro, Porter, Iwasaki, & Cerilli, 1967). Anthony Monaco, John Najarian ve AG Sheil de dahil olmak üzere birçok kişi, ilaç şirketleri üretmeye başlamadan önce lenf nodu hücreleri veya kültürlenmiş lenfoblastlarla aşılanmış tavşanlardan veya atlardan elde edilen ev yapımı ALS larla hastalarını tedavi etti. Bu poliklonal antiserumun farklı gruplarının etkililiğindeki değişkenlik, ilk önce tüm T lenfositlerine ve daha sonra bunların alt kümelerine veya interlökin 2 reseptörlerine yönlendirilen ALS'nin monoklonal türevlerinin ortaya çıkmasından önce zahmetliydi (Cosimi et al., 1981). Bu ajanlar, özellikle indüksiyon tedavisi için modern immünosupresif silahların temel dayanağı haline geldi.

Bir sonraki dönüm noktası, siklosporinin keşfiydi. Siklosporin, ilk kez 1976'da **Jean-François Borel** tarafından immünosupresif özelliklere sahip olduğu bildirilen bir mantar türevinden üretildi (Borel, Feurer, Gubler, & Stähelin, 1976)

Henri Jean François Borel

Cesaret verici hayvan deneylerinin ardından, **Calne** 1979'da insanda böbrek alıcılarının tedavisinde tek ajan olarak kullanmaya başladı ve azatioprinden daha güçlü olduğunu ancak daha yüksek dozlarda toksik olduğunu ve enfeksiyonlara, lenfomalara ve böbrek yetmezliğine yol açtığını buldu. (Calne et al., 1979) **Starzl,**bu sefer de siklosporine prednizon ekleyerek böbrek transplantlarının sonuçlarını çarpıcı bir şekilde iyileştiren bir protokol geliştirdi(Starzl et al., 1980)

En önemli gelişmelerden biri ise 1989 yılından sonra siklosporin gibi ancak 100 kat daha potent bir kalsinörin inhibitörü olan, takrolimusun, streptomyces tsukubaensisden elde edilip,immunsupresif tedaviye girmesidir.Böylece yeni kombinasyonlar ,daha düşük oranda rejeksiyon,daha yüksek başarı elde edilmiştir.(Fung, 2004; Starzl et al., 1989)

Thomas Starzl

Daha sonraları immunsupresif tedavide antiproliferatif bir ajan olan mycophenolate mofetil (Mathew, 1998),mTOR inhibitörü olan sirolimus (Kahan, 2004),interlökin 2 inhibitörleri olan basiliksimab ve daklizumab (Webster, Playford, Higgins, Chapman, & Craig, 2004), anti-CD52 monokonal antikor olan alemtuzumab (Campath-1H) ve kimerik anti-CD20 monoklonal antikor olan ritüksimab tanıtıldı. Halihazırda bortezomib,tasocitinib,sotrastaurin,ekülizumab,infiliksimab gibi pekçok ajan geliştirilme aşamasındadır.

Böbrek naklinde halihazırdaki tüm çabaların amacı, yeni ilaçlar ve tedavi yöntemleri ile organ ve hasta sağ kalımını uzatmak, transplantasyonun dünyada daha çok merkezde yaygınlaşması ile nakil bekleyen son dönem böbrek yetmezlikli hastalara en iyi tedaviyi ulaştırmaktır. Önündeki en büyük engel olan donör kaynaklarının artırılmasına yönelik çalışmalar ise hem organ bekleyen hastalar için hem de transplantasyon ekipleri için umut olmaya devam etmektedir.

Mart 1999 (Ön sıra, soldan sağa) Robert Good, Norman Shumway, E. Donnell Thomas, Joseph Murray, Jean Dausset ve Jon Van Rood. (Arka sıra, soldan sağa) Leslie Brent, Roy Calne, Paul Terasaki, Robert Schwartz, Carl Groth ve Thomas Starzl.

KAYNAKLAR

Belzer, F. O., D'Alessandro, A. M., Hoffmann, R. M., Knechtle, S. J., Reed, A., Pirsch, J. D., . . . Sollinger, H. W. (1992). The use of UW solution in clinical transplantation. A 4-year experience. *Ann Surg, 215*(6), 579-583; discussion 584-575. doi:10.1097/00000658-199206000-00004

Billingham, R. E., Krohn, P. L., & Medawar, P. B. (1951). Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J, 1*(4716), 1157-1163. doi:10.1136/bmj.1.4716.1157

Borel, J. F., Feurer, C., Gubler, H. U., & Stähelin, H. (1976). Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions, 6*(4), 468-475. doi:10.1007/bf01973261

Calne, R. Y. (1960). The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet, 1*(7121), 417-418. doi:10.1016/s0140-6736(60)90343-3

Calne, R. Y., Rolles, K., White, D. J., Thiru, S., Evans, D. B., McMaster, P., . . . Lewis, P. (1979). Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet, 2*(8151), 1033-1036. doi:10.1016/s0140-6736(79)92440-1

Collins, G. M., Bravo-Shugarman, M., & Terasaki, P. I. (1969). Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet, 2*(7632), 1219-1222. doi:10.1016/s0140-6736(69)90753-3

Cosimi, A. B., Colvin, R. B., Burton, R. C., Rubin, R. H., Goldstein, G., Kung, P. C., . . . Russell, P. S. (1981). Use of monoclonal antibodies to T-cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts. *N Engl J Med, 305*(6), 308-314. doi:10.1056/nejm198108063050603

Dausset, J. (1958). [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol, 20*(1-4), 156-166. doi:10.1159/000205478

Dausset, J. (1980). The challenge of the early days of human histocompatibility. *Immunogenetics, 10*(1), 1-5. doi:10.1007/bf01561547

Fung, J. J. (2004). Tacrolimus and transplantation: a decade in review. *Transplantation, 77*(9 Suppl), S41-43. doi:10.1097/01.tp.0000126926.61434.a5

Gibson, T., & Medawar, P. B. (1943). The fate of skin homografts in man. *J Anat, 77*(Pt 4), 299-310.294.

Hamilton, D. N., & Reid, W. A. (1984). Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet, 159*(3), 289-294.

Harrison, J. H., Merrill, J. P., & Murray, J. E. (1956). Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum, 6*, 432-436.

Hume, D. M., Merrill, J. P., Miller, B. F., & Thorn, G. W. (1955). Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest, 34*(2), 327-382. doi:10.1172/jci103085

Kahan, B. D. (2004). Sirolimus: a ten-year perspective. *Transplant Proc, 36*(1), 71-75. doi:10.1016/j.transproceed.2003.11.039

Legendre, C., & Kreis, H. (2010). A tribute to Jean Hamburger's contribution to organ transplantation. *Am J Transplant, 10*(11), 2392-2395. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03295.x

Markić, D., Valencić, M., Maricić, A., Spanjol, J., Racki, S., & Fuckar, Z. (2012). [Kidney transplantation--a successful story started 110 years ago]. *Acta Med Croatica, 66 Suppl 2*, 59-63.

Mathew, T. H. (1998). A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation, 65*(11), 1450-1454. doi:10.1097/00007890-199806150-00007

Murray, J. E., Merrill, J. P., Harrison, J. H., Wilson, R. E., & Dammin, G. J. (1963). Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med, 268*, 1315-1323. doi:10.1056/nejm196306132682401

Payne, R. (1957). Leukocyte agglutinins in human sera; correlation between blood transfusions and their development. *AMA Arch Intern Med, 99*(4), 587-606. doi:10.1001/archinte.1957.00260040087010

Rous, P. (1914). THE INFLUENCE OF DIET ON TRANSPLANTED AND SPONTANEOUS MOUSE TUMORS. *J Exp Med, 20*(5), 433-451. doi:10.1084/jem.20.5.433

Schwartz, R., & Dameshek, W. (1959). Drug-induced immunological tolerance. *Nature, 183*(4676), 1682-1683. doi:10.1038/1831682a0

Shrestha, A., Shrestha, A., Basarab-Horwath, C., McKane, W., Shrestha, B., & Raftery, A. (2010). Quality of life following live donor renal transplantation: a single centre experience. *Ann Transplant, 15*(2), 5-10.

Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Porter, K. A., Iwasaki, Y., & Cerilli, G. J. (1967). The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet, 124*(2), 301-308.

Starzl, T. E., Marchioro, T. L., & Waddell, W. R. (1963). THE REVERSAL OF REJECTION IN HUMAN RENAL HOMOGRAFTS WITH SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF HOMOGRAFT TOLERANCE. *Surg Gynecol Obstet, 117*, 385-395.

Starzl, T. E., Todo, S., Fung, J., Demetris, A. J., Venkataramman, R., & Jain, A. (1989). FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet, 2*(8670), 1000-1004. doi:10.1016/s0140-6736(89)91014-3

Starzl, T. E., Weil, R., 3rd, Iwatsuki, S., Klintmalm, G., Schröter, G. P., Koep, L. J., . . . Porter, K. A. (1980). The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet, 151*(1), 17-26.

Terasaki, P. I., & McClelland, J. D. (1964). MICRODROPLET ASSAY OF HUMAN SERUM CYTOTOXINS. *Nature, 204*, 998-1000. doi:10.1038/204998b0

Toledo-Pereyra, L. H., & Lopez-Neblina, F. (2003). Xenotransplantation: a view to the past and an unrealized promise to the future. *Exp Clin Transplant, 1*(1), 1-7.

Ullman, E. (1914). TISSUE AND ORGAN TRANSPLANTATION. *Ann Surg, 60*(2), 195-219. doi:10.1097/00000658-191408000-00006

Van Rood, J. J., Eernisse, J. G., & Van Leeuwen, A. (1958). Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature, 181*(4625), 1735-1736. doi:10.1038/1811735a0

Webster, A. C., Playford, E. G., Higgins, G., Chapman, J. R., & Craig, J. (2004). Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd003897. doi:10.1002/14651858.CD003897.pub2

Bölüm 37

OSTEOARTRİT VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Gamze ÜNVER[1]

1 **Gamze Üner (Araş. Gör.), Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi**

1.1 Osteoartrit

Son yıllarda dünyada mortalitenin azalma eğiliminde olması bireylerde uzun süren engellilik durumları oluşturan kronik hastalıkların artmasına neden olmaktadır. Kronik hastalıkların yaşam boyu sürmesi, uyum gerektirmesi, fonksiyonel kayıplara neden olması, günlük yaşam aktivitelerini sınırlandırması, sosyal izolasyona neden olması ve ağrı nedeniyle kişilerin yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir.(1,3,4) Disability Adjusted Life Years (DALY)-Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları "sağlıklı olarak geçirilen bir yılın kaybı'' olarak değerlendirilir. Türkiye'de Ulusal düzeyde DALY'ye neden olan ilk 10 hastalık sıralamasında %2.9 oranla Osteoartrit 7. sırada yer almaktadır. (21)

'Osteoartrit' , 'osteoartroz' ve 'dejeneratif eklem hastalığı' aynı anlamda kullanılan terimlerdir. OA, yavaş ilerleyen, inflamasyonsuz, eklem harabiyeti yapan ve sistemik olmayan bir hastalıktır. (2) Osteoartrit eklem kıkırdağı kaybı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan eklem içi kemik cevabı ile karaterize, kronik ve dejeneratif bir hastalıktır. (3)

1.2 Patogenezi ve sınıflandırılması :

OA'in patogenezi kıkırdakta kayıp, kemiğin hipertrofisi ve osteofit olarak adlandırılan dışarıya doğru kemiksi patolojik oluşumlarla sonuçlanan normal kıkırdağın yıkım ve onarım mekanizması arasındaki dengesizliği içerir. OA'in el parmak eklemleri, dizler, kalçalar, omuzlar ve omurgayı içeren bir tutulumu vardır. Dirsek gibi atipik eklemde meydana gelmesi genellikle daha önce geçirilmiş bir travma, doğumsal bir eklem anormalliği, altta yatan sistemik bir hastalık sonucu gelişir. (6)

OA patogenezinde kıkırdakta oluşan başlıca olaylar; sitokin yolakları üzerinden gerçekleşen anabolik ve katabolik sinyaller arasındaki dengesizlik ve inflamatuar mediatör salınımıdır. Ancak OA, sadece kıkırdak dokusunu değil, eklemin tüm yapılarını ilgilendiren bir hastalıktır. Eklemi oluşturan yapılar inflamatuar mediyatörler aracılığıyla hücresel düzeyde birbirleriyle etkileşme girerek geri dönüşümsüz ve ilerleyici kıkırdak harabiyetine neden olurlar. İnflamasyon, kıkırdak hasarını hızlandırarak ve tamir süreçlerini olumsuz etkileyerek OA patogenezine katkıda bulunur. (17)

OA'in sınıflandırılması :

Eklem Tutulumuna Göre:

- ✓ Monoartiküler , Oligoartiküler, Poliartiküler.

Tutulum Yerine Göre (diz eklemi)

- ✓ Tibio-Femoral, Patello-Femoral

Etiyolojiye Göre :

✓ Primer (idiyopatik) : Primer osteoartrit distal ve proksimal interfalangial eklemleri, diz ve kalça eklemlerini, 1. metatarsofalangial eklemi, akromiyoklavikular eklemi ve servikal ve lumbal omurganın faset eklemlerini daha sıklıkla tutar. (10)

✓ Sekonder : Travmatik, enflamatuar, metabolik

Spesifik Özelliklere Göre (OA Subgrupları)

✓ Generalize , nodasal OA ,Erozif OA , Atrofik (destrüktif), Hipertrofik, Enflamatuar

Prematür kalça OA'sı.(5)

1.3 Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

OA kişinin günlük yaşam aktivitelerini ve sosyal performansını önemli ölçüde bozan bir morbidite nedenidir. Sık görülen bir eklem hastalığı olan OA yaşla bağlantılıdır ve 55 yaşın üzerindeki insanların %80'den fazlasını etkiler. Özellikle menopoz sonrası kadınlarda görülme sıklığı artmaktadır. (5,6) Emeklilerin yaklaşık %80'i kas-iskelet sistemi ile ilgili bir şikayet bildirmektedir, bu şikayetlerin ancak bir kısmı OA ile ilişkilidir. Toplumda 55-64 yaşlarında her 1000 kişiden 337'si artriti olduğunu bildirirken 85 yaş ve üzerindekilerde bu sayı 600'ı bulur. Diz OA'sı yaşlılardaki en sık rastlanan sakatlık nedenidir. 2020 yılında OA'nın tüm formlarıyla en sık 4. Sakatlık nedeni olacağı tahmin edilmektedir. Radyolojik olarak 65 yaşındaki bireylerin %60-70'inde el OA'sı mevcuttur; bu oran 80 yaşında %85'e ulaşır. (3) Velandai ve arkadaşlarının yaptıkları meta analiz çalışmasında diz ve el OA'sı için erkeklerin kadınlara göre daha az risk altında bulundukları ve 55 yaş altındaki erkeklerde servikal vertebralarda osteoartrit görülme sıklığının yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. 55 yaş ve üzerindeki kadınlarda diz OA'sı için daha fazla risk altında bulundukları belirlenmiştir.(9)

Osteoartrit aynı zaman da genç yetişkinlerde diz travması sonrası ortaya çıkmaktadır. Yapılmış prospektif bir çalışmada 1300 yetişkin insan 36 yıllık bir period boyunca izlenmiş. Bu süreçte diz travması geçirenlerin, geçirmeyenlerden 5 kat daha fazla OA hastası olma riski altında oldukları belirlenmiş. Genç yetişkinlerde meydana gelen osteoartrit tedavi girişimleri özellikle cerrahi işlemler konusunda ikilemlere neden olmaktadır. (8) Bazı meslek grupları diz osteoartriti gelişme riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Örneğin; taşımacılık, marangozluk gibi yük taşıma, çömelme ve merdiven çıkma gibi dizlerde aşırı mekanik yüklenmeye ve zorlanmaya neden olan işlerde çalışanlarda diz OA gelişme riski artmaktadır. Ayrıca profesyonel olarak yapılan spor dalları da (futbol, paraşütle atlama, bisiklet

ve güreş gibi) diz OA gelişme riskini arttırmaktadır. Quadriseps kasının zayıf olması, hareketsizlik, genetik yatkınlık, yüksek topuklu ayakkabılar da riski arttıran diğer faktörlerdir. (1,16)

Diz laksisitesi de diz OA gelişimi için diğer potansiyel risk faktörüdür. Diz biyomekaniğini bozan bir diğer faktör ise bacak boy farkıdır. Eğer bacak boy farkı 2 cm'den daha fazla ise diz OA gelişimi riski %40 oranında artmaktadır. (16) Altındağ ve ark.'larının yaptığı çalışmada yukardaki risk faktörlerine ek olarak çalışmaya katılmış 40 hastadan 29'unun dizlerini katlayarak oturduğu ve doğum sayılarının 3 ve üzerinde olduğu belirlenmiş. Bu çalışmada 40 hastadan 12 tanesinin sigara kullandığı belirlenmiş ve sigarayla OA gelişme riski arasında ilişki kurulamamış. Ayrıca katılımcılardan %27'sinin 5 yıldan daha az eğitim aldığı belirlenmiş. Elde edilen oran yüksek olmamasına rağmen eğitim düzeyinin düşük olmasının obeziteye yatkınlığa, eklemlerin uygunsuz kullanımına, düzenli egzersiz alışkanlığının olmamasına neden olabileceği vurgulanmıştır.(12)

Düşük D vitamini düzeyinin OA gelişiminde koruyucu faktör olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Framingham çalışmasında orta ve düşük düzeyde D vitamini olan kadınlarda diz OA progresyonu daha kötü iken diz OA başlaması ile ilişkili bulunamamıştır. Düşük C vitamini düzeyleri yapılan bir çalışmada hastalık başlangıcı ile değil ama ilerlemesiyle ilişkili bulunmuştur. (16)

1.4 Klinik Semptom ve Bulgular

Patolojik ve radyolojik tetkiklerle OA kanıtlarının gösterildiği bir çok eklemde, semptom ve klinik bulgu olmayabilir. Diğer bir ifadeyle, OA olguları asemptomatik olabilir. Klinik bulgu ve semptomların ortaya çıktığı olguların çoğunda ise, hastalık başlangıcı oldukça sinsi ve yavaştır. Hastalar genellikle yakınmalarının ilk başladığı zamanı net olarak söyleyemezler. Zaman zaman ortaya çıkabilen kas eklem ağrıları ve tutukluğu, toplumda sık rastlanan nonspesifik yakınmalardır.(1)

OA'nın klinik karakteristikleri, ağrı, sertlik, hareket kısıtlılığı, krepitasyon, zaman zaman değişik derecelerde inflamasyon ve efüzyon, engellilik, fonksiyonel yetersizlik, günlük yaşam aktivitelerinde kayıp, yaşam kalitesinde bozulmayı içerir. Sistemik bulgular yoktur. Eklem yıkımı, kronik ağrı, engellilik hastayı sosyal izolasyon ve depresyona sürükler. (18) Altındağ ve ark.'larının çalışmasında 43 OA , 32 Romatoid Artritli (RA) olmak üzere 75 hasta ele alınmış ve hastaların yetiyitimi ile depresyon durumlarına bakılmış. Her iki grupta hastalarda depresyon olduğu ve RA'li hastalarda daha fazla olduğu belirlenmiş(13). O'Reilly ve ark.'larının çalışmasında da diz ağrısı olan hastalarda anksiyete ve depresyon düzeylerini ağrısı olmayanlara göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.(14)

Osteoartritin bir diğer bulgusu olan şişliğin nedenleri, sinovit ve sinovyal sıvı artışı, osteofitler, eklem çevresi yumuşak dokularda inflamasyondur. OA' da ortaya çıkan sabah tutukluğu ise dakikalar sürer, romatoid artritteki tutukluktan daha kısa süreli ve daha az şiddetlidir; romatoid artritteki yaygın tutukluğa karşın, OA'da tutulan eklemle sınırlıdır. (18) Mc.Allindon ve ark.ları, diz OA'inde ortaya çıkan fonksiyonel problemlerde, kuadriseps kas güçsüzlüğünün ağrıdan ve radyolojik değişikliklerden çok daha önemli olduğunu göstermişlerdir. (1)

Vennu'nun çalışmasında dizde osteoartrit ve düşme öyküsünün olmasının yaşam kalitesini ve fiziksel fonksiyonları önemli ölçüde etkilediği belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada kişinin sosyodemografik özellikleri, yaşam stili ve klinik özelliklerinin OA gelişimi ile ilişkili olduğu ancak mental özelliklerle ilişkisi olmadığı belirlenmiştir. (11)

1.5 Osteoartrit tanı kriterleri :

Osteoartritte klinik semptomların iyi tanımlanamaması, patolojik ve klinik bulgular arasında zayıf ilişki olması, spesifik tanı testlerinin bulunmaması ve kriterlerin eklemden ekleme farklılık göstermesi nedeni ile genel tanı kriterleri oluşturmak son derece zordur. En sık kullanılan kriterler Amerikan Romatizma Birliği tarafından el,kalça ve diz için önerilmiş olanlardır. Kriterlerin oluşturulmasındaki temel amaç eklem ağrısına yol açan diğer artritler ve kas iskelet sistemi hastalıklarını birbirinden ayırmaktır. (5)Direkt grafiler eklemlerin ve diğer yapıların bazılarını ayrıntılı olarak gösterebilmesine karşın halen tüm dünyada, gerek tanı, gerek izlemde en fazla başvurulan inceleme yöntemi olarak önemini korumaktadır. Son yıllarda kıkırdak içeriğinide ortaya koyabilen yöntemlerinde kullanımıyla manyetik rezonans görüntüleme, osteoartritin erken tanısında ve izleminde büyük önem kazanmıştır. Ultrason ve Doppler ultrasonda özellikle osteoartritin sinovyal komponentiyle ilgili olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.(20)

Klinik/laboratuar/Radyografik:

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Eklem kenarlarında radyografik osteofitler
3. OA sinovyal sıvısı(en az ikisi: berrak, visköz, lökosit< 2000 hücre/ml
4. Sinovyal sıvı yok; yaş≥40
5. Dizde≤30 dk. süreli sabah tutukluğu
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon

Osteoartrit var* 1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6 (19)

2.1 Osteoartrit tedavisi

OA tedavisinin amacı ağrıyı azaltmak, eklem hareketini korumak , kısıtlılıkları en aza indirmek ve eklem harabiyetinin ilerlemesini engellemektir. Tedavi farmakolojik, nonfarmakolojik ve cerrahi olarak yapılmaktadır. Osteoartritte tedavi planlaması; hastanın eğitilmesi, semptomların kontrol edilmesi, fonksiyonel kısıtlılığın azaltılması, hastalık progresyonunun sınırlandırılması üzerine kurulmalıdır. (5)

2.1.1 İlaç Tedavisi:

OA'li hastalarda ilk tercih olarak parasetamol ilaçlar kullanılır. Eğer parasetamoller ile ağrı kontrol altına alınamazsa NSAİ ilaçlar ,kodein,tramadol, narkotikler ve glukozamin verilmektedir. (1,26) 65 yaş ve üzeri, gastrointestinal sistem kanama öyküsü olan ve glukokortikoid kullanan hastalarda NSAİ ilaçlar gastrointestinal sistemde kanamalara neden olabilir. Ayrıca NSAİ grubu ilaçlar kan basıncında yükselmeye, karaciğer hasarına neden olabilir . Antikoagülanların etkisini arttırırlar bu nedenle özellikle yaşlı hastalarda kanama riski artar. NSAİİ ilaçlar aynı zamanda kan basıncını yükseltirler ve antihipertansif ilaçların etkisini azaltırlar. Diüretik alan hastalarda NSAİİ'lar renal fonksiyon bozukluğu riskini arttırırlar ve su-tuz tutulmasına neden olabilirler. NSAİİ'ler bronkokonstriksiyona neden olur ve KOAH ve astım gibi hastalıkları olan kişileri krize sokabilir.(1)Topikal salisilat ağrı kesicilerin uygulaması günde 3-4 kez yapılır. İritan etkileri nedeniyle göz ve mukozalara temastan hastaları korumak gerekir. İlaç tedavisi yapılırken oluşabilecek tüm bu riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.2 Cerrahi tedavi:

Kıkırdak kaybı varsa, medikal tedaviye yanıt alınamıyorsa ve fonksiyonel kısıtlılık ve şiddetli ağrı nedeniyle yaşam kalitesi bozulmuşsa cerrahi tedaviye başvurulur. (26) Son 20-30 yılda OA'in cerrahi tedavisi konusunda büyük gelişmeler olmuştur. Tıbbi tedaviye yeterli yanıt vermeyen ve günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici kısıtlanma olan hastalarda osteotomi veya total eklem replasmanı gibi cerrahi yaklaşımlar hem ağrıyı giderir, hem de fonksiyonel durumu düzeltirler. Cerrahi tedavinin zamanı, uygun hasta seçimi, cerrahın ve kliniğin deneyimi, hastanın preoperatif tıbbi durumu, peri ve postoperatif tedavi ile rehabilitasyon, cerrahi tedavinin başarısını etkiler. (1) Hastanın yaşı cerrahinin tipine karar vermede önemli bir faktördür. Yaşlı bir bireyde (65 yaş ve üzeri) ilk akla gelen işlem artroplasti iken, genç bir hastada artroplasti düşünülmemelidir. Erken yaşta uygulanan protezler daha çok kullanılacak ve aşınacaktır. Arkasından yapılabilecek ikinci ,üçüncü protez uygulamaları teknik olarak daha zor ve fonksiyonel verimlilikleri düşük olacaktır. (27)

2.1.3 Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri :

Amerikan Romatizma Derneği'nin diz ve kalça osteoartriti için önerdiği nonfarmakolojik yaklaşımlar:

•Hasta eğitimi

•Kendi kendine tedavi programları

•Telefonla ve direkt sosyal destek sağlanması

•Kilo verme

•Aerobik

•Fizik tedavi ve rehabilitasyon

•Eklem hareket açıklığı egzersizleri

•Kas güçlendirme egzersizleri

•Patellanın bantlanması

•Uygun ayakkabı giyilmesi

•Tabanlık kullanımı

•İş tedavisi

•Eklemlerin korunması ve enerji tasarrufu

•Günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırıcı cihazların kullanılması (27)

Balneoterapi: (kaplıca tedavisi, spa tedavisi, mineralli banyo) Artritli hastalar için kullanılan en eski tedavilerden biridir. Mineralli su ile dolu bir havuzda belli bir süre geçirilmesini içerir. Bu tedavide farklı tiplerde mineralli sular kullanılabilir. Balneoterapinin amacı eklem hareket açıklığını artırmak, kas güçlenmesine katkıda bulunmak, kas spazmını çözmek, fonksiyonel mobiliteyi düzeltmek, ağrıyı azaltmak ve böylece hastanın sıkıntılarını azaltarak kendisini iyi hissetmesini sağlamaktır.(28)

Hasta eğitimi : Yaşlılara yönelik bakımda hemşireler bakım verici, eğitici, danışman ve bakım koordinatörü rollerini üstlenmektedir. Hemşirelerin yaşlı bakımındaki rollerini etkin bir şekilde yerine getirebilmeleri için yaşlanma, yaşlanmaya bağlı fizyolojik, bilişsel, psikososyal ve ekonomik değişiklikler, yaşlılarda görülen kronik hastalıklar ve yaşlılara yönelik sağlık ve sosyal destek hizmetleri konusunda yeterli bilgi ve deneyimlerinin olması, bilgi ve deneyimlerini sürekli eğitimlerle geliştirmeleri gerekmektedir.(24) Hastaların kendi hastalıklarının tedavisine aktif olarak katılmaları ile fonksiyonlarda düzelme, ağrıda azalma ve uyku kalitesinde artma gibi sonuçlar bildirilmiştir. Bu düzelmenin mekanizması açık değil-

dir, ancak psikolojik durum ile ilişkili bazı nörolojik sinyallerin yetersizliği ya da değişikliğe uğraması ile ilişkili olabilir. (1)

Hasta eğitimi aşağıdakileri içermelidir;

- Osteoartritin nasıl bir hastalık olduğunu ve sürecini ,
- Ağrı ile baş etme yöntemlerini,
- Hastalıkla ilgili karşılaşılan sorunlarla kendi kendine başa çıkabilmesini içeren önerileri ,
- Yazılı olarak verilebilecek kaynakları,
- Aile desteğinin alınması ve eğitimini içerir. (23)

Beslenmenin düzenlenmesi : Kemik ve kasların sağlıklı yaşlanması için tüm bireylerin yeterli D vitamini ve kalsiyum almaları önemlidir. Günde en az 1500 mg kalsiyum alınması önerilmektedir. D vitamini gereksinimi ise günde 400-800 IU'dur. Yaşlı bireylerde laktoz intöleransı, gastrointestinal kanaldan kalsiyum emiliminin azalması ve D vitamini metabolizmasının değişmesine bağlı olarak kalsiyum alımı azalabilmektedir. Ayrıca bazı ilaçların kalsiyum emilimini ve kalsiyumun da bazı ilaçların emilimini azalttığı dikkate alınmalıdır.(24) Son yıllarda diyet destekleyicileri (nutrasötik) adı verilen bu ajanlar giderek toplumda daha fazla kullanım alanı bulmaktadır. Diyet destekleycilerin OA semptomlarını azaltabildikleri söylenebilir. Ancak aynı durum hastalık sürecini yavaşlatmada söz konusu değildir. (25)

Sigara İçmenin Önlenmesi: Sigara içen bireylerde içmeyenlere göre kemikler daha zayıftır ve kırık olasılığı daha yüksektir. Sigara bedende kemiğe zarar veren toksinlerin açığa çıkmasına yol açar ve kalsiyum emilimini azaltır. Ayrıca, sigara kemik kütlesinde kayba ve kalça kırığı riskinin artmasına neden olur. Bu nedenlerle sigara içmenin önlenmesi ya da azaltılması önemlidir. (24)

Alkol, Kafein ve Fosfor İçeren İçecek Alımının Azaltılması: Kemik kütlesinin korunması için alkol, kafein ve fosfor içeren içecek alımının azaltılması gereklidir. Fazla alkol tüketimi kemik kütlesinde azalmaya ve kırık olasılığının artmasına yol açar. Alkol ve aliminyumiçeren antiasitlerin birlikte alınması da osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. (24)

Kilo Kontrolü: Şişman bireylerin dizlerinde beş kez, kalçalarında ise iki kez daha fazla osteoartrit görülmektedir. Osteoartriti olan bireylerde kilonun normal sınırlarda olması yaşam kalitesinin artmasını ve sağlık bakım maliyetinin azalmasını sağlar.(1,24)

Düşmelerin Önlenmesi: Düşme yaşlılar için çok önemli bir sağlık problemi olup, finansal olduğu kadar çok ciddi tıbbi sonuçlara neden olur.

Düşmeler ve düşmelere bağlı yaralanmalar 60 ve üzeri yaş grubundaki bireylerde çok hızlı bir şekilde artmaktadır. Düşmelerin yaklaşık %50'si ev ortamında, günlük yaşam aktiviteleri sırasında, yatak odası ve banyo gibi en çok kullanılan alanlarda olmaktadır. Bu nedenle yaşlılar için çevresel önlemler alınmalıdır. (1,24)

Telefon ile destek sağlanması : kontrollü klinik bir çalışmada osteoartritli hastaların deneyimli sağlık personeli tarafından periyodik olarak telefonla aranarak semptomlar,ilaçlar , yan etkiler ve günlük yaşam aktiviteleri hakkında danışmanlık yapılmasının ve sosyal destek sağlanmasının hastalarda ağrıyı azalttığı ve fonksiyonel durumu düzelttiği gösterilmiştir. (1)

Egzersiz: osteoartritli hastalarda tutulan ekelmlerin hareket aralıkları ,kas gücü ve direnci ile genel kondisyon azalmıştır. Yürüyüş ve postür anormallikleri ile fonksiyonel kısıtlanma vardır. Uygun egzersiz programı bu anormallikleri, ağrıyı ve yorgunluk hissini azaltır, ayrıca fonksiyonel durumu ve mood'u düzeltir. Akut alevlenme dönemlerinde bile ROM egzersizleri ile eklem hareketlerinin sürdürülmesi gerekir. ROM egzersizleri öncesi sıcak uygulama yapılabilir. İzometrik egzersizler vücut bölümlerini hareket ettirmeden kasların kasılması ya da gerilmesini içerir. Kas gücünü arttırmaya yardım eder, eklem ve kemik bütünlüğünü korumaya yardımcı olur. (1,26) O'Reilly ve ark.'larının çalışmasında diz ağrısı olan, yaşları 40 ile 80 arasında değişen, 191 erkek ve kadın hasta ele alınmış. Randomizasyon ile deney ve kontrol grupları oluşturulup, deney grubuna 6 ay boyunca quadriseps güçlendirici egzersiz programı uygulanmış. Deney grubunun 6 ay sonucunda değerlendirilen WOMAC ve VAS skalalarında azalma olduğu belirlenmiştir. (27)

Wyman ve ark.'larının çalışmasında yaş ortalamaları 72 olan 36 kadına yoga eğitmenleri tarafından eğitim verilmiş ve katılımcılardan yogayı evlerinde günde yarım saat ve haftada 4 kez olmak üzere uygulamaları istenmiş. Katılımcıların 4 ile 20. Haftalar arasındaki izlemlerinde WOMAC ağrı skalasında ve eklem hassasiyetinde azalma ve fonksiyonellikte artış gözlenmiş. Ayrıca katılımcıların 20. Haftada uyku sorunlarında düzelmelerin olduğu saptanmış. Beden kitle endeksleri ve yaşam kalitelerinde önemli bir artış saptanmazken yogadan kaynaklanan herhangi bir yan etkinin bildirilmediği belirtilmiş. (29)

Soğuk uygulama : özellikle inflamatuar artritlerde ve akut yumuşak doku zedelenmelerinde tercih edilir. Buz torbası veya soğutulmuş jel şeklinde uygulanabilir. (1)

Sıcak uygulama : diz osteoartriti olan hastalarda sıcak uygulama ağrı eşiğini arttırarak ve kas spazmını azaltarak yararlı olur. Sıcak uygulama yüzeyel veya derin olabilir. Yüzeyel sıcak uygulama sıcak su torbaları,

sıcak pedler, parafin banyosu ve hidroterapi şeklinde olabilir. Derin sıcak uygulama ise kısa dalga diatermi veya ultrason şeklinde yapılabilir. Sıcak su torbaları veya sıcak pedlerin 20 dakikadan fazla uygulanmaması gerekir. (1)

Yeterli Güneş ışığı: Kemik sağlığının korunması için güneş ışığının yeterince maruz kalınması gereklidir. (24)

KAYNAKLAR :

1. Karaaslan,Y.(Ed.).(2000). Osteoartrit.Ankara:MD.
2. Karadakovan,A;Eti Aslan,F.(2010) Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. (p:1366-1372). Adana:Nobel
3. Erol,Ç;Karan,M.K. (2008).İç Hastalıkları 2.Cilt.(p: 4733-4738). Ankara:MN
4. Firestein,G.S.;Budd,R.C.;Gabriel,S.E;Mclnnes,I.B.;O'Dell,J.R.(2012). Kelley's Textbook of Rheumatology.(9th Edt.) Philadelphia:Elsevier.
5. Sarıdoğan,M.(Ed.)(2007).Tanıdan Tedaviye Osteoartrit.İstanbul:Nobel.
6. Weinstein,S.L.(Ed.);Buckwalter,J.A.(Ed.)(2009).Turek Ortopedi İlkeler ve Uygulamaları.(6thEdt.) Ankara: Güneş
7. Runge, M.S; Greganti MA.(2009)Netter İç Hastalıkları. (p: 243-251). Ankara:Güneş
8. Stiebel, M ; EMiller, L, E Block , Jon .(2014) , Post-traumatic knee osteoarthritis in the young patient: therapeutic dilemmas and emerging Technologies. Open Access Journal of Sports Medicine; (5): 73–79.
9. Srikanth,K.V;Fryer,J.L;Zhai,G.;Jones,G.(2005).A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. OsteoArthritis and Cartilage, (2005),13, 769-781, doi:10.1016/j.joca.2005.04.014
10. Bölükbaşı,S.(2008).Kemik ve Yaşlanma. Türkiye Klinikleri JMed Sci ; 28(Suppl):S130-S133
11. Vennu,V.;Bindawas,S.M.(2014). Relationship between falls, knee osteoarthritis, and health-related quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative study. Clinical Interventions in Aging 2014:9 793–800, http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S62207
12. Altındag Ö.;Sırmatel,Ö.,Tabur,H.(2006), Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Demografik Özellikler ve Klinik parametrelerle ilişkisi.Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi;3(2):62-66.
13. Altındağ,Ö.(2007) Romatoid Artrit ve Osteoartrit Hastalarında Yetiyitimi ve Depresyon. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni (17):24-29.
14. O'Reilly,S.C;Jones,A;Muir,K.R;Doherty,M.(1998).Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability.Ann Rheum Dis.1998;57:588–594, http://ard.bmj.com/
15. Akdemir,N.; Birol,L .(2011).İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. (3.Baskı).Ankara: Sistem.
16. Külcü,D.G. (2012), Osteoartrit: Risk Faktörleri ve Korunma.Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2012;5(2):15-20 .

17. On,A.Y.(2012). Osteoartrit: Patofizyoloji. Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2012;5(2):1-7.

18. Çapacı,K.(2012). Osteoartrit: Klinik Bulgular .Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2012;5(2):28-34.

19. Kutsal,Y.G.(2009)Osteoartrit ve Osteoporoz. http://www.ekutuphane.teb.org.tr/pdf/tebakademi/geriatri_2009/11

20. Argın,M.(2012). Osteoartrit: Radyolojik Görüntüleme . Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2012;5(2):42-51.

21. Yardım,N.; Bora,B.; Mollahaliloğlu,S.(2007). Türkiye Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması : Hastalık Yükü Hesaplamaları : İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar I.

22. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion,(2013). Arthritis Meeting The Challenge Of Living Well.At a glance 2013. http://www.cdc.gov/arthritis

23. Hosie,G.; Dickson,J.(2000) Managing Osteoarthritis in Primary Care: UK:BlackScience.

24. Erdil,F.;Bayraktar,N.(2010). Yaşlı Bireylerde Kas-İskelet Sorunlarına Yönelik Hemşirelik Yaklaşımları. İ.Ü.F.N. Hem. Derg (2010) Cilt 18 - Sayı 2: 106-113.

25. Gök,H.(2008). Osteoartrit Tedavisinde Diyet Destekleyicilerin Yeri Var mıdır?. Turkiye Klinikleri

JPM&R-Special Topics 2008, 1(2):48-53.

26. Aştı,T.A.;Karadağ,A.(2011).Klinik Uygulama Becerileri ve Yöntemleri. (p:254-257).Adana:Nobel.

27. Biçer,E.K.;Taşkıran,E.(2012).Osteoartrit Tedavisi:Cerrahi. Turkiye Klinikleri JPM&R-Special Topics 2012;5(2):88-98.

28. Dündar,Ü.;Kavuncu,V.(2008). Osteoartritte Kaplıca Tedavisi. Turkiye Klinikleri JPM&R-SpecialTopics2008, 1(2):69-74.

29. Wyman,J.F.;Cheung,C.(2014).Yoga for managing knee osteoarthritis in older women:a pilot randomized controlled trial.BMC Complementary and Alternative Medicine 2014, 14:160 doi:10.1186/1472-6882-14-160

Bölüm 38

SİSTEMİK İLAÇ TEDAVİSİ VE KANITA DAYALI UYGULAMALAR

Gamze ÜNER[1]

1 Gamze Üner (Araş. Gör.), Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

1. Giriş

Kanserli hastanın tedavisi, en fazla yararı elde etmek için çeşitli tedavi biçimlerini birleştirerek yapılmaktadır. Bu tedaviler; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi biyolojik tedavi olmak üzere 4 grupta toplanabilir. Bu tedavi biçimleri sıklıkla kombinasyonlar olarak kullanılır ve bir grupta yer alan ilaçlar birkaç mekanizma ile etki edebilir. Cerrahi ve radyoterapi lokal tedavi sayılır ancak bunların etkisiyle tümörün uzak yerlere olan metastazlarıda engellenebilmektedir. Kemoterapi ve biyolojik tedaviler de genellikle sistemik tedavilerdir. Onkolojik hastada tedavi planlanması o alanda deneyimli cerrah, radyoterapi ve tıbbi onkoloji uzmanının koordine karar alması ile yapılmaktadır (Üstüner,Taş,2008). Kanser tedavisinde kullanılan tedavilerin yan etkileri sonucu ortaya çıkan multiple semptomlar nedeniyle hastaların yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Yapılan sistematik derleme çalışmasında kemoterapi tedavisi alan hastalardan %40'nın en az bir semptomla karşılaştığı belirlenmiştir. (Kim, Dodd, 2009). Hastalık ve tedaviye bağlı gelişen semptomların erken dönemde tanılanması ve tedavisi hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır. (Kutlutürkan,2016). Kanserin tedavisinde kimyasal ilaçların kullanımı, bakteriyel hastalıkların ilaçlarla başarılı tedavi edilmesi fikrinden yola çıkılarak neoplazmların kimyasallarla tedavisi yapılmaya başlanmıştır. İlk klinik çalışmalar 1940'lı yıllarda yapılmış ve kimyasal ilaçlar ile yapılan tedavide hematopoetik tümörlerin küçüldüğü gözlenmiştir. (Üstüner,Taş,2008).

Onkoloji hemşireler birliği tarafından oluşturulan PEP Programı ile semptom yönetiminde kullanılan kanıta dayalı uygulamaların hemşireler tarafından ulaşılabilir olmasını sağlamıştır. PEP kartlarının içeriğinde KT ilişkili bulantı-kusma, yorgunluk, enfeksiyonun önlenmesi, uyku uyanıklık döngüsüne odaklanmış bakım uygulamaları yer almaktadır.

2. KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar; DNA'yı etkileyenler, mikrotübülleri etkileyenler ve moleküler hedeflere yönelik ilaçlar olarak 3 grupta incelenebilir.

2.1. DNA İLE ETKİLEŞEN İLAÇLAR:

2.1.1. ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR:

Alkilleyici ilaçlar döneme özgü olmayan ilaçlardır ancak G1 ve S fazında daha etkilidirler. G0 fazında hücrede yaptıkları sitotoksik etki hücre bölünmeye başlayana kadar gizli kalır. Bütün alkilleyici ilaçlar ön ilaçlardır. DNA zincirleri arasında çağraz bağlar oluşturur ya da tamir çalışmaları sırasında DNA kırılmalarına yol açarlar.

Kırılmış ya da çapraz bağlı DNA'nın normal replikasyonu ya da bölünmeyi tamamlama yeteneği yoktur ve ayrıca bu durum apopitozu uyaran sinyal yolaklarının aktivatörüdür. Anormal baz çiftlerinin oluşması genetik kodun yanlış okunmasına neden olur.

Bu ilaçların ortak toksisiteleri;

- Kemik iliğinin baskılanması,
- Gonadal disfonksiyon,
- Mukozit,
- Pulmoner fibrozis,
- Alopesi,
- Düşük dozlarda uzun süre kullanımdan yıllar sonra lösemi ortaya çıkmasıdır.

SIK KULLANILAN ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR

SİKLOFOSFAMİD:

- Kemik iliği baskılaması, hemorajik sistit, kardiyak toksisite, stomatit, alopesi, aspermi, amenore, baş ağrısı.
- Yüksek dozlarda Mesna mesane hasarından korur.
- İkincil malignitelere neden olmaması açısından doz ayarlaması yapılmalıdır.

MEKLORETAMİN:

- Kutanöz lenfomalarda lokal kullanılabilir. İntravenöz uygulamalrda aseptik tromboflebit gelişmesi ve orta derecede bulantıya neden olabilir. Damar dışına sızdığından inflitrat yapar.

SİSPLATİN:

- Kusma yan etkisi şiddetlidir, tedavi öncesi güçlü antiemetikler verilmelidir. Tedavi sırasında yavaş gelişen böbrek fonksiyon azalması ve anemi gözlenir. Böbrek toksisitesini azaltmak için iyi hidrasyon ve mannitol ile idrar miktarının arttırılması gerekir. Hipokalsemi, çorap veya eldiven tarzı nöropati gelişebilir. Klasik dozlarda %50'den fazla hastada işitme kaybı gelişebilir. Kemik iliği baskılanması ve kronik vasküler toksisitesi daha nadirdir. Nefrotoksik etkisini azaltmak için amifostin verilebilir.

KARBOPLATİN:

- Sisplatine oranla daha az nefrotoksik, nörotoksik ve ototoksiktir. Ancak kemik iliğini daha fazla baskılamaktadır.

İFOSFAMİD:

• Siklofosfamidin analoğudur. Karaciğerde daha yavaş aktive olur ve mesane toksisitesini engellemek için Mesna ile birlikte kullanılmalıdır. Santral sinir sistemini etkilemesi nedeniyle konfüzyon ve psikoz görülebilir.

KLORAMBUSİL:

• Kemik iliğinin baskılanması, bulantı, azospermi ve pulmoner yan etkileri vardır.

BUSULFAN:

• Kemik iliğinin baskılanması, alopesi ve pulmoner yan etkileri vardır. Transplantasyona hazırlık rejimlerinde kullanılmaktadır.

ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER VE TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ:

Antitümör antibiyotik ilaçlar DNA'ya direk bağlanır ve elektron transfer reaksiyonlarına yol açarak DNA ile sıkı ilişkide serbest radikaller meydana gelmesine yol açarak tek zincir DNA kırıklarına yada çapraz bağlara sebep olurlar. Parenteral kullanımları oral kullanımlarından daha etkindir.

Topoizomeraz inhibitörleri bitkilerden elde edilen doğal ve senteik yapılardır. Etkilerini normal replikasyon veya transkripsiyon için DNA'da çift zincirin sarmal yapısının çözülme kapasitesini düzenleyen enzimleri etkileyerek gösterirler. Etkilerini siklusun herhangi bir döneminde yapabilirler.

SIK KULLANILAN ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER VE TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ:

DOKSORUBİSİN:

DNA yapı ve replikasyonu ile transkripsiyonunu bozarak etki eder. Kemik iliğinin baskılanması, alopesi,bulantı, kusma, mukozite yol açar. İlacın aralıklı yüksek doz verilmesi yerine devamlı infüzyon verilmesi daha iyi tolere edilir.

DAUNORUBİSİN: akut lösemilerde indüksiyon tedavisinde kullanılır. Daha az mukozit ve kolonik bozuluklara neden olur.

BLEOMİSİN: serbest radikallerin açığa çıkmasına ve DNA kırılmalarına neden olur. G2 fazına etki eder. Hafif kemik iliği baskılanmasına neden olur. İlaç IV, subkutan veya IM olarak uygulanabilir. Sık yan etkileri; titreme, ateş, Raynoud fenomenidir. Hızlı IV uygulamalarda hipertansiyon gelişebilir.

DAKTİNOMİSİN: elektron transfer reaksiyonlarıyla az da olsa ilişkilidir. Şiddetli kemik iliği baskılanması, alopesi, mukozit, bulantı ve damar dışına çıktığında infiltrata neden olur.

MİTOMİSİN: Alkilleyici etkisi vardır verildikten 12 saat sonra bronkospazm meydana gelebilir. Şiddetli bulantı, kusma ve damar dışına çıktığında iritan etkisi vardır.

MİTOKSANTRON: daha az kardiyotoksiktir ancak alopesiye neden olur.

ETOPOSİD: DNA kırık ve hasarına neden olur. Kemik iliği baskılanması, bulantı ve hızlı verildğinde hipotansiyona neden olmaktadır.

KAMPTOTESİN: topoizomeraz 1'i hedef almaktadır. DNA hasarı apopitozun uyarılması için güçlü bir sinyaldir.

ANTİMETABOLİTLER:

Pürin ve pirimidin sentezini etkileyerek DNA hasarına yol açarlar. S Fazına en fazla toksik etki ederler ve ilaca maruz kalma süresine bağlı olarak toksisiteleri artar. Sık yan etkileri; stomatit, diare, kemik iliği baskılanmasıdır.

SIK KULLANILAN ANTİMETABOLİTLER:

METOTRAKSAT:

Hücreler timinin bağlanamaması nedeniyle apopitoza giderler. Erişkin ve çocuklarda hemotolojik malignitelerde ve osteosarkom adjuvan tedavilerinde yüksek dozda kullanılır. Böbrekten atıldığından NSAI türevi ilaçlarla birlikte kullanıldığında toksisiteye neden olabilir. Kemik iliği baskılanması, mukozit, yüksek dozlarda renal tubuluslerde kristalleşip birikerek renal yetmezliğe neden olması yan etkileridir.

5-FU: DNA da yanlış bağlanmalara ve RNA fonksiyonlarını bozarak protein sentezini etkiler. IV tedavisi kısa süreli yapıldığında kemik iliği baskılanması, uzun süreli infüzyonlarda ise stomatit daha ağır basan yan etkilerdir. 5-FU daha seyrek toksisiteleri, SSS toksisitesi, endotel hasarına bağlı pulmoner emboli ve miyokard enfarktüsüne gidebilen trombozdur.

SİTOZİN ARABİNOZİD: (ara_C)

DNA'ya bağlanır ve S fazında toksisiteye neden olur. Maksimal etki devamlı infüzyonda elde edilir. En sık yan etkileri : bulantı,diyare,stomatit, konjonktivit, ataksidir.

MİTOTİK İĞCİK İNHİBİTÖRLERİ:

Mikrotübüler mitotik iğcikleri oluşturan hücresel yapılardır. **Vinkristin** mikrotübülerin bir araya gelmesine engel olur. İlaç kanın şekilli ele-

manlarına bağlanır. Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Damar dışına çıktığında iritan etki yapar. Nöropatiye, üriner retansiyon, paralitik ileusa neden olabilir.

Taksanlar mikrotübüllerin fonksiyonelliğini etkileyerek hücre siklusunu bozar ve apopitoza neden olurlar. Over , meme, akciğer ve kaposi sarkomu gibi solid tümörlerde kullanılır.

MOLEKÜLER HEDEFLENMİŞ TEDAVİLER:

İMATİNİB: Solid tümörlerde kullanılır. KML ve GIST (gastrointestinal stromal tümörler) de kullanılır. Oral olarak devamlı tedavi verilir ve bulantı, periorbital ödeme neden olur.

TRETİNOİN: AML de kullanılır. Teratojenik etkisi vardır.cilt reaksiyonları görülür.

KEMOTERAPİNİN AKUT KOMPLİKASYONLARI:

KEMİK İLİĞİNİN BASKILANMASI:

Sitotoksiklerin ortak değişmez etkisi kemik iliğinin baskılanmasıdır. Kemik iliğinin baskılanması sonucu febril nötropeni, kanama ve anemi ortaya çıkar. Cilt ilişkili enfeksiyonların varlığında vankomisin, gastrointestinal enfeksiyonların varlığında ise metranidazol ya da imipenem gibi antianerobik antibiyotiklerin kullanımı söz konusudur.

Febril nötropeninin tedavisinde kemik iliğinde granülositlerin üretimini arttıracak koloni uyarıcı faktörler kullanılır. Bu kemik iliği üretiminin erken dönemde IL-1,IL-3, STEM CELL FAKTÖR; daha geç dönemde G-CSF, GM-CSF, eritropoetin, trombopoetin, IL-6, VE IL 11 etkili olmaktadır.

BULANTI KUSMA:

Antimetabolitler doz ile ilişkili olarak yüksek doz metotreksat ve 5 günlük 5FU tedaivisinde %50 hastada bulantı görülür. Kemoterapi ilaçlarının mide barsak mukozasından serotonin salınmasına neden olması ve bunun sonucunda vagal uyarının gerçekleşmesi ile beyin sapındaki kusma merkezinin uyarıldığı düşünülmektedir. Hastaya antiemetik ilaç tedavisinin yanısıra psikolojik olarak rahatlatılması ilaçların etkisini arttıracaktır.

Serotonin antagonistleri; ondansetron, granisetron ve tropisetron ciddi kusma yapan durumlardan önce ve sonra kullanılır.

ALOPESİ:

Antrasiklinler, alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz inhibitörleri tama yakını saç dökülmesine neden olurlar. Psikolojik ve kozmetik açıdan desteklenilmesi gerekir.

KEMOTERAPİ VE KANITA DAYALI UYGULAMALAR

Horneber'in sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasında kanser hastalarının tamamlayıcı alternatif tıp yöntemlerine başvuruları her yıl artmaktadır. 1970'li yıllarda oran %25 ken 2000'li yıllarda bu oran %49 olduğu bildirilmiştir.

ANKSİYETE

Onkoloji hemşireler birliği PEP programı ile sistematik incelemeler ve kanıta dayalı uygulamaların kullanılması için başlatılmıştır. Psikososyal girişimlerin anksiyetenin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.Ayrıca refleksoloji, masaj uygulaması, meditasyon, progresif gevşeme egzersizlerinin, reiki ve solunum egzersizinin etkili olduğu bildirilmiştir. (Sheldon,2016).

Nightingale ve arkadaşlarının (2013) sistematik derleme çalışmasında müzik terapisinin anksiyete düzeyine etki etmediği belirlenmiştir. İntegratif onkoloji topluluğunun rehberinde ise kısa dönemli anksiyete ve stres durumlarında müzik terapinin etkili olduğu bildirilmiştir. Yoga, meditasyon, düşünce kontrollü stres yönetiminin ise uzun dönemde etkili olduğu ve yine kanıt düzeyinin B olduğu, akupunktur, masaj ve relaksasyonunda kısa süreli etkili olduğu ve kanıt düzeyinin C seviyesinde olduğu bildirilmiştir (Heather Greenlee, Lynda G. Balneaves, Linda E. Carlson,2014).

BULANTI VE KUSMA :

İntegratif onkoloji topluluğunun rehberinde elektroakupunktur ve akupunktur tedavisinin B seviyesinde kanıta dayalı uygulamalar olduğu, progresif gevşeme egzersizlerinin C seviyesinde kanıta dayalı uygulamalar olduğu ve bu uygulamaların antiemetik ilaç tedavisine ek olarak verilmesi halinde daha etkili olacağı bildirilmiştir. Rehberde zencefilin bulantı için etkili olduğu kanıta dayalı uygulamaların C seviyesinde olduğu ancak akut bulantı kusma üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir. Zencefilin antiemetiklerle etkileşimi açısından dikkatli kullanılması gerektiği ve birlikte kullanılmaması önerilmektedir(Society for İntegrative Oncology Guidelines,2014).

AĞRI:

Terapotik dokunma, enerji ve uyku arttırma terapilerinin ağrı tedavisinde etkili olduğu ve yapılan çalışmalarının kanıt düzeyinin C seviyesinde olduğu bildirilmiştir. Müzik terapi,fiziksel egzersiz programları,elektroakupunktur,akupunktur ve hipnozun ağrı tedavisinde kullanıldığı ve kanıt düzeyinin C seviyesinde olduğu bildirilmiştir.

İntegratif metodlar arasında yer alan müzik terapi hastalar için pahalı olmayan, toksik etkisi bulunmayan ve ulaşılabilir bir yöntem olduğundan hemşireler tarafından hastalara uygulanabilir ve tavsiye edilebilir. (Keenan,2015)

LENFÖDEM:

Meme kanseri nedeniyle gelişen lenfödemi manuel drenaj ve düşük doz lazer tedavisi ile ödemin azaltılabileceği ve yaşam kalitesinin arttırılabileceği bildirilmiştir. (kanıt düzeyi C) Society for İntegrative Oncology Guidelines,2014).

YORGUNLUK:

Enerji aktarım terapileri, aktivite yönetimi yorgunluğun yönetiminde etkilidir. (Kanıt düzeyi B) Kemoterapi sonrası akupunkturun yorgunluk üzerine etkili olduğu ve çalışmaların kanıt düzeyinin C seviyesinde olduğu bildirilmiştir. (Society for İntegrative Oncology Guidelines,2014). Reif ve arkadaşlarının çalışmasında 261 hasta ile yapılan randomize kontrollü çalışmada hasta eğitiminin yorgunluk üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Alibhai ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi tedavisi alan hastalara gözlem altında yaptırılan egzersiz uygulamasının hastanın yorgunluğuna olumlu etki ettiği bildirilmiştir. Nieder'in çalışmasında kemoterapi alan hastaların fonksiyonel kapasitelerindeki azalma, yorgunluk nedeniyle düşme korkusu yaşadıkları bildirilmiştir.

KOGNİTİF DEĞİŞİKLİKLER

Chan ve ark.'larının sistematik incelemesinde fiziksel aktivitenin konsantrasyonu arttırdığı; hafıza ve kelime çalışmalarının oryantasyon ve bireysel katılıma etkili olduğu belirlenmiştir.

KONSTİPASYON:

Lai'nin Randomize kontrollü çalışmasında aromatik masajın konstipasyonu olan kanser hastalarında etkili olduğu bildirilmiştir.(Lai vd.,2011).

KAYNAKLAR

Jung-Eun Esther Kim, Marylin J. Dodd, A Review of the Prevalence and Impact of Multiple Symptoms in Oncology Patients. J Pain Symptom Manage. 2009 April ; 37(4): 715–736. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.04.018).

Teresa Lesiuk(2016).The Development of a Mindfulness-Based Music Therapy (MBMT) Program for Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Healthcare (Basel). 2016 Sep; 4(3): 53.

Lai,T, Cheung, M,Lo,K,Ng, Y, Fung, M,Tong, M,Yau,C.(2011). Effectiveness of aroma massage on advanced cancer patients with constipatons: Apilot study. Complementary Therapies in clincial Practice.17 (2011) 37-47.

Sheldon,LK,Brown,C,G. Oncology Nursing is Evidence based care. Clinical journal of oncology nursing. Volume 20,number 3.

Üstüner,Z,Taş,F.(2008) İç Hastalıkları 2. cilt. Kanser Tedavi Prensipleri. Syf:277-298. Nobel.Ankara.

Uysal,N.Kutlutürkan,S.Kanserli Bireylerde Semptom Kontrolünde Refleksoloji uygulaması. BakırköY tıp dergisi.Cilt.12,Sayı 3,2016.

Kim,JE,Dodd,MJ.(2009). A Review of the Prevalence and Impact of Multiple Symptoms in Oncology Patients. J Pain Symptom Manage. 2009 April ; 37(4): 715–736. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.04.018.

Bağçivan,uysal,n, Karaaslan,a ,Kapucu,s. Türkiye'de 2009-2013 yılları arasında yayınlanmış olan onkoloji hemşireliği alanında yapılmış araştırmaların incelenmesi: Sistematik derleme. Türk Onkoloji Dergisi 2015;30(1):5-15 doi: 10.5505/tjoncol.2015.1195.

Chan,R,McCatrhy,AL,Devenish,J.(2015). Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. European Journal of Cancer 51,437-450.

Sheldon,LK,Swanson,S,Dolce,A.(2016). Putting Evidence Into Practice. Evidence Based Interventions For anxiety. Clinical Journal of Oncology Nursing. Volume 12,Number 5.

Greenlee, H, Balneaves,LG, Carlson,LE, Cohen,M.(2014). Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer. Downloaded from http://jncimono.oxfordjournals.org/ by guest on November 30, 2016.

Nieder,D,Schmidt,K.(2014). Functional capacity and fear falling in cancer patients undergoing chemotherapy. Gait&Posture 39.865-869.

Reif,K,Vries,U,Petermann,F,Görres,S.(2013). A patient education program is effective in reducing cancer-related fatigue:A multi-centre randomised two-group waiting list controlled intervention trial. European Journal of oncology Nursing (17) 204-213.

Alibhai,SMH,Durbano,S,Breunis,H,Brandwein,JM.(2015). A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. Leukemia Research (39) 1178-1186

Bölüm 39

ENDODONTİDE DOĞRU BİLİNEN YANLIŞLAR

Melike ÖZBEK [1]
Asiye Nur DİNÇER [2]

1 Dt. Melike ÖZBEK Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı
2 Dr. Asiye Nur DİNÇER Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı

Diş hekimliğinin tüm dallarında olduğu gibi Endodonti dalında da pek çok araştırma yapılmakta ve bir çok yenilik ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışma sonuçları doğrultusunda pek çok güncel gelişme mevcuttur. Pulpa ve periapikal doku hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan materyal ve yöntemlere ilişkin yapılan çalışmalar kimi zaman önceki bilgi ve yöntemleri kısmen değiştirirken kimi zaman da tamamen ortadan kaldırmaktadır. Sürekli gelişen teknoloji, araştırma yöntemlerindeki çeşitlilik ve çalışmalarda etkili sonuçlara ulaşma oranı arttıkça tedavi yöntemlerinde değişim kaçınılmaz hale gelir. Güncel çalışmaları takip etmek, yeni yöntemlerden ve değişen bilgilerden haberdar olmak bu sebeple önemlidir. Gelişmeleri takip etmekten uzaklaşıp, eski uygulamaları değişmez doğrular haline getirmek eksik veya yanlış tedavilere yol açar. Bu duruma uygun geçmişten alışkanlık olarak gelen bazı uygulamalar aşağıda ele alınmıştır.

1.Apseli Dişlerde Kanal Tedavisi Öncesi Antibiyotik Kullanımı

Pulpitis veya apikal periodontitise neden olan endodontik enfeksiyonlar*, gram pozitif, gram negatif, fakültatif anaerob* bakterilerin polimikrobiyal kombinasyonudur (Siqueira JR & Rôças, 2014). Endodontik enfeksiyonların çoğu, dişin içine hapsolur ve lokal veya sistemik antibiyotiklere ihtiyaç duyulmaksızın, lokal operatif tedavi, drenaj veya diş çekimi ile başarıyla yönetilebilmektedir (Endodontology, 2006). Bununla birlikte, sistemik tutulum, hızlı ve yaygın enfeksiyon yayılımı olduğunda, antibiyotikler lokal tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Travmatik yaralanmalarda bakteri kontaminasyonunun önlenmesi etkilenen dişlerin prognozunu etkilemektedir. İyileşme evresi sırasında bakteri yükünün en aza indirilmesi yaralanmaların tedavisinde önemlidir (Andreasen, Bakland, & Andreasen, 2006). Bu gibi durumlarda sistemik veya topikal antibiyotikler önemli bir rol oynamaktadır. Kök kanal sistemini dezenfekte etmek için antibiyotik kullanımı, nekrotik pulpalı ve apikal periodontitisli olgunlaşmamış dişlerde rejeneratif endodontik prosedürlerde de kullanılmaktadır (Diogenes, Henry, Teixeira, & Hargreaves, 2013; Galler, 2016; Kontakiotis, Filippatos, Tzanetakis, & Agrafioti, 2015). Sağlıklı bireylerde, endodontik tedaviler tarafından üretilen herhangi bir bakteriyemi dolaşımdan hızla atılır ve komplikasyona neden olmaz (Parahitiyawa, Jin, Leung, Yam, & Samaranayake, 2009).

Endodontik tedavi ile birlikte yardımcı sistemik antibiyotik kullanımı şu durumlarda gereklidir:

1. Tıbbi olarak risk altındaki hastalarda akut apikal apse (Segura-Egea et al., 2017);

2. Sistemik tutulumu olan akut apikal apse (lokalize dalgalı şişlikler, yüksek vücut ısısı> 38 ° C, halsizlik, lenfadenopati, trismus (Segura-Egea et al., 2017);

3. İlerleyen enfeksiyonlar (<24 saatte şiddetli enfeksiyonun hızlı başlangıcı, selülit veya yayılma enfeksiyonu, osteomiyelit) (Segura-Egea et al., 2017);

4. Avulse daimi dişlerin replantasyonu (Hinckfuss & Messer, 2009; Segura-Egea et al., 2017);

5.Tedavi gerektiren yumuşak doku travması (Diangelis et al., 2012).

Endodontik enfeksiyonların çoğu lokal veya sistemik antibiyotiklere ihtiyaç duyulmaksızın, lokal operatif tedavi, drenaj veya diş çekimi ile başarıyla yönetilebilir (Fedorowicz, van Zuuren, Farman, Agnihotry, & Al-Langawi, 2013). Bu nedenle, şu durumlarda endodontik tedavi sırasında ek sistemik antibiyotik tedavisi uygulanmamalıdır; semptomatik geri dönüşü olmayan pulpitis (başka bir semptom ve enfeksiyon belirtisi olmayan ağrı), pulpa nekrozu, semptomatik apikal periodontitis, kronik apikal apse, sistemik tutulum olmadan akut apikal apse (lokalize değişken şişmeler) (Fedorowicz et al., 2013; Segura-Egea et al., 2017).

2.Apseli Dişlerde Giriş Kavitesinin Açık Bırakılması

Eski bir görüşe göre periapikal şişlik bulunan durumlarda ilk seans tedaviden sonra kavitenin açık bırakılması gerektiği düşünenler bu gerekliliğini şu şekilde savunmaktadırlar (Alaçam, 2012):

- Streptokoklar ile aktinomiçesler hariç pek çok anaerob mikroorganizma arasında antagonistik ilişki vardır. Bu nedenle floradaki denge açık bırakma nedeniyle streptokokların girmesiyle asıl patojen anaeroblar aleyhine bozulur.
- Periapeksteki iltihabi birikimin drene olmasıyla basınç, dolayısıyla ağrı azalır.
- Ağız ve kök kanal florası karışır. Bakteri sayısı fazla olan taraf az olan tarafa doğru geçer. Kök kanal patojenlerinin tükürük konsantrasyonları daha düşük olduğundan açık bırakma patojen mikroorganizmaların aleyhine olur.
- Atmosferik oksijenin girmesi anaerobların aleyhinedir.

Bu uygulamanın sakıncaları şu şekilde sıralanabilir (Alaçam, 2012):

- İlave bakteri kontaminasyonu söz konusudur.
- Gıda debrisleri ile kontaminasyon ve kök kanallarının blokajı oluşabilir.
- Diş kapatmak için gereksiz takip eden seanslar olasılığı vardır. Dişin açık bırakıldığı süre ile dişin semptomatik olana kadar yapılan girişimlerdeki seans sayısı arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (Alaçam, 2012).

3. Kanal Tedavisinin Dişin Dayanıklılığına Olan Etkisi

Genellikle endodontik olarak tedavi edilen dişlerde, önceki patoloji veya tedavi prosedürleri nedeniyle doku kaybı görülür. Dentin dokusunun kaybı, kalan diş yapısının mekanik bütünlüğünü tehlikeye atar.

Sertlikteki en büyük kayıplar, marjinal sırt bütünlüğü kaybı ve % 63'lük bağıl sertlik kaybıyla sonuçlanan meziookluzodistal (MOD) boşluk hazırlığı ile ilgilidir (Reeh, Messer, & Douglas, 1989). Son zamanlarda, dentin kalınlığı, kök kanal eğriliğinin yarıçapı ve diş kök morfolojisinin diş kırığı duyarlılığını ne ölçüde etkilediğini araştırmak için çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, diş kırığının öngörülemeyeceği sonucuna varmıştır ve dentinin kaldırılması her zaman kırık duyarlılığının artmasına yol açmamaktadır (Zhi-Yue & Yu-Xing, 2003). Kırılma duyarlılığı ve paternini etkileyen birçok faktörün etkileşime girdiği vurgulanmıştır. Bununla birlikte, herhangi bir değişken, geri kalanına kolayca baskın gelebilir (Zhi-Yue & Yu-Xing, 2003).

Endodontik tedavi görmüş dişlerin canlılığı ve diş yapısının kaybı nedeniyle kırılmaya daha yatkın oldukları düşünülmektedir (Gher, Dunlap, Anderson, & Kuhl, 1987). Bir çalışmada endodontik ve restoratif prosedürlerin güç kaybına katkısını sağlam maksiller ikinci premolarların tahribatsız okluzal yükleme kullanarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlar endodontik prosedürlerin diş üzerinde sadece küçük bir etkiye sahip olduğunu ve bağıl sertliğin %5 azaldığını göstermektedir. Bu bir okluzal kavitenin preparasyonundan (%20) daha azdır (Reeh et al., 1989). Sonuçlar, endodontik prosedürlerin sağlam marjinal sırtlarla dişleri zayıflatmadığını göstermektedir.

Endodontik olarak tedavi edilen dişlerin, genel olarak, diş yapısının kaybı ve buna bağlı stresteki artış nedeniyle, kırılmaya karşı, restore edilmemiş veya konservatif olarak restore edilmiş dişlerden daha duyarlı oldukları düşünülmektedir (Marchi, Mitsui, & Cavalcanti, 2008). Kök kırılma olasılığının arttığına dair kanıtlar vardır (Marchi et al., 2008; Wilcox, Roskelley, & Sutton, 1997). Dentin kalınlığı enstrümantasyonla azalır. Araştırmacılar sert dokunun kanaldan çıkarılmasını içeren tüm endodontik tedavinin, kökün deforme olabilirliğini arttırdığını ve diş stabilitesinde bir azalmaya neden olduğunu belirtmiştir (Lang, Korkmaz, Schneider, & Raab, 2006). Post preparatlar, özellikle paralel postlar için kanalın şekillendirilmesini gerektiren olanlar olmak üzere, stabilitede en büyük düşüşlerle (yani deforme olabilirlikte artışlar) sonuçlanmıştır.

Çalışmaların neredeyse evrensel bir sonucu olarak, konservatif endodontik erişim için önerilmektedir(Goto, Ceyhan, & Chu, 2009; Lang et al., 2006). Bununla birlikte diş yapısı kaybının düşük stabilite ile sonuçlanabilmesine rağmen, dentin çıkarılmasının her zaman kök kırığına karşı artmış bir duyarlılığa neden olmadığı konusunda ikna edici sonuç-

lar vardır(Chankhrit Sathorn, Palamara, Palamara, & Messer, 2005). Bu önemli ancak esasen çelişkili bulgular, endodontik tedaviyi takiben diş kırığı insidansıyla ilgili diğer faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, kanal şekli, diş kök morfolojisi ve dentin kalınlığı göz önüne alındığında, kök kanallarındaki gerilme dağılımının sonlu eleman analizleri, eşit dağılımlı iç kanal basıncı ile indüklenen gerilme büyüklüğünün, bukkolingual yönde en büyük olduğu gösterilmiştir(Lertchirakarn, Palamara, & Messer, 2003a, 2003b). Restorasyonlu dişlerden yorulma dayanımı hakkındaki yeni veriler, pulpektomi nedeniyle ortaya çıkan değişikliklerle sınırlı olmayan restoratif işlemle ilgili yorulma özelliklerinde önemli bir düşüş olabileceğini göstermektedir. Endodontik tedavi sonrası gelişen mikro yapıdaki potansiyel değişiklikleri araştırmak ve diş kırılmalarına karşı dirençteki önemlerini belirlemek için gelecekteki araştırmalar yapılmalıdır (Arola et al., 2009).

4. Apikal Rezeksiyonun 45° Açı ile Yapılması

1990'lı yıllardan beri periradiküler cerrahi çalışmaları biyolojik temellere dayandırılarak geliştirilmeye devam edilmiştir. Yeni alet ve materyallerin gelişimi ve yara iyileşmesinin daha iyi anlaşılması ile birlikte apikal cerrahi diş çekimi yerine uygulanabilen tedavi haline gelmiştir (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016e).

Geliştirilmiş büyütme ve aydınlatma teknikleri 45º eğimli bir kök yüzeyi oluşturma gereğini ortadan kaldırmıştır (Carr, 1992; Reuben & Apotheker, 1984). Güncel bilgilere göre en uygun kök uç rezeksiyon açısı dişin uzun eksenine diktir. Dik bir kök ucu rezeksiyonu için gerekçe birkaç anatomik temele dayanmaktadır (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016e):

1. Anatomik apeksten yaklaşık 3 mm dikey bir rezeksiyon, dişin o bölgesindeki tüm apikal deltayı ve yan kanalları içermektedir (Mauger, Schindler, & Walker III, 1998).

2. Rezeksiyon açısı arttıkça, periradiküler bölgedeki dentin tübüllerine ulaşım artar bu sayede kök kanal sistemi içindeki irritanlara iyileştirici hücrelerin ulaşımı kolaylaşmaktadır (Gagliani, Taschieri, & Molinari, 1998; Tidmarsh & Arrowsmith, 1989).

3. Kök ucu boşluğu preparasyonunun kök yüzeyinin koronal kapsamının ötesine uzatılması, kök ucu rezeksiyonu dişin uzun eksenine dikse daha basittir (Gilheany, Figdor, & Tyas, 1994).

4. Dik bir kök ucu rezeksiyonu ile uygulanan kuvvetler apikal bölge daha eşit dağılmaktadır; bu apikal kırıkların çoğalmasını azalmasını ve apikal iyileşme için daha iyi bir ortamı meydana getirmektedir (Sauveur, Boccara, Colon, Sobel, & Boucher, 1998).

5. Kanal Tedavisi Sonrası Akut Alevlenmeyi Önlemek İçin Antibiyotik Kullanımı

Flare up (alevlenme), kök kanal tedavisinin başlamasından veya devamından sonra periradiküler bir patojenitenin akut bir şekilde alevlenmesi olarak tanımlanmaktadır(Endodontists, 2003).

Endodontik flare up, 20 yaş altındaki kadınlar arasında daha sık görülmektedir. Mandibular birinci molarlarda, büyük periapikal lezyonlar olduğunda ve retreatment vakalarında tedavi sonrası daha sık meydana gelmektedir. İnsidansı %2-20 arasında olduğu belirtilmektedir (Imura & Zuolo, 1995; Torabinejad et al., 1988; R. Walton & Fouad, 1992).

Flare up olan vakalarda endodontik başarıda bir azalma durumu yoktur. Flare up, apikal sonlanmanın ötesinde çalışılması, pulpal kalıntıları periapikal alana itilmesi, pulpanın eksik bir şekilde çıkarılması, kök kanal dolgu malzemelerinin aşırı uzatılması, irrigasyon maddelerinin periradiküler alana taşırılması, kök kırıkları ve mikrobiyolojik faktörler sebebiyle meydana gelebilmektedir (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016b).

Tedavi sonrası enfeksiyon ve flare up insidansı endodontik tedavi sağlayan klinisyenler için bir endişe kaynağıdır. Böyle bir oluşumu önlemek için bir antibiyotik reçete etmek akla gelebilir, ancak antibiyotik kullanımı birçok nedenden dolayı tartışmalıdır (Fouad, 2002).

İlk olarak antibiyotiklerin aşırı reçetelenmesi bakteriyel direnci ve hasta hassasiyetini arttırmaktadır. Bakteri kaynaklı olmayan durumlarda gereksiz reçete edilmesi söz konusudur. Bakteri mevcut olması durumunda bile kontrol edilen klinik veriler antibiyotiklerin ağrıyı azalttığı hipotezini desteklememektedir (Yingling, Byrne, & Hartwell, 2002).

Bir dizi klinik çalışma, tedavi sonrası endodontik flare up önlenmesinde profilaktik olarak uygulanan sistemik antibiyotiklerin etkinliğini değerlendirmiştir. Endodontik tedaviden sonra enfeksiyöz alevlenme insidansı % 15 olduğu fikrinde çalışan araştırmacılar nekrotik pulpa ve kronik periradiküler periodontitis teşhisi konulmuş dişlerde endodontik tedavi sonrasında hastalara rastgele penisilin veya eritromisin dozunu reçete etmiştir. Sonuçlar, genel alevlenme insidansının % 2,2 olduğunu ve penisilin ile eritromisin arasında bir fark olmadığını göstermiştir (Abbott et al., 1988).

Bir antibiyotiğin uygulanmasının, flare up ve flare up ile ilişkili olmayan ağrı oluşumunu değiştirip değiştirmeyeceğini belirlemek için nekrotik pulpaları ve kronik periradiküler periodontitisi olan dişler ile yapılan iki ayrı prospektif çalışmanın bileşenlerini analiz edilmiştir. İlk çalışmada profilaktik penisilin verilip; ikinci çalışmada, hastalara ilk şişlik belirtisinde penisilin (veya eritromisin penisilin alerjisi varsa) almaları talimatı

verilmiştir. Sonuç olarak antibiyotiğin profilaktik uygulamasındansa ilk enfeksiyon belirtisinde antibiyotik alımının tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (Abbott et al., 1988).

Randomize, prospektif, çift kör bir klinik çalışma da nekrotik pulpa ve kronik periradiküler periodontitisli dişi olan 80 hasta rastgele üç gruba ayrılmış ve ilk iki grupta, penisilin veya plasebo, bireysel randevulardan 1 saat önce ve 6 saat sonra çift kör olarak uygulanmıştır. Kök kanal sisteminin şekillenmesi ve muhtemelen tıkanması gibi bireysel randevular tamamlandıktan sonra, hastalar 4, 8, 12, 24 ve 48. saatlerde anket doldurmuşlardır. Flare up, ağrı veya şişme insidansı açısından üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar profilaktik penisilin kullanımının postoperatif ağrı ya da alevlenme için bir yarar sağlamadığı ve nekrotik dişlerin endodontik tedavisi ve kronik periradiküler periodontitis tedavisi alan hastalarda rutin olarak kullanılmaması gerektiği sonucuna varmıştır (R. E. Walton & Chiappinelli, 1993).

Başka bir randomize, prospektif, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, bir grup araştırmacı, penisilinin semptomları azaltıp azaltmadığını ve nekrotik pulpa ve akut apikal apse tanısı alan acil hastaların iyileşme sürecini kısaltıp kısaltmadığını incelenmiştir. Hastalara rastgele penisilin veya plasebo ilaç verilmiştir ya da hiç ilaç verilmemiştir. Görsel bir analog skala kullanan denekler daha sonra işlem sonrası ağrılarını ve şişliklerini 72 saate kadar değerlendirmişlerdir. Üç grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İyileşme, yalnızca endodontik tedavi sonucu meydana gelmiştir (Fouad, Rivera, & Walton, 1996).

Endodontik kökenli enfeksiyonların tedavisi için antibiyotiklerin verilebileceği iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, sistemik enfeksiyon belirtileri olmayan ve vestibül bölgede lokalize şişlik bulunan immünokompetan hastalarda profilaktik kullanımın kontraendike olduğu gösterilmektedir. Kontrollü klinik çalışmalar, antibiyotiklerin bu koşullar altında ağrı azaltmada çok az fayda sağladığını veya hiç fayda sağlamadığını göstermektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalar ve sistemik bulguları olan bir enfeksiyon veya fasiyal alanlara yayılmış bir enfeksiyon belirtileri olan hastalar için endike olmaktadır (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016d).

6. İlk Seans Sadece Pulpa Ekstirpasyonu Yapılması

Apikal periodontitis, esas olarak kök kanal sisteminde mikrobiyal durumun neden olduğu inflamatuar bir hastalıktır (Fouad et al., 1996). Kimyasal ve fiziksel faktörler periradiküler inflamasyonu indüklese de, bilimsel kanıtlar endodontik enfeksiyonun apikal periodontitise neden olduğunu göstermektedir (Sundqvist, 1976). Endodontik enfeksiyon, ya pulpa nekrozunun (çürüklerin devamı olarak, travma, periodontal hastalık veya

invaziv işlem prosedürlerinin devamı olarak) ya da tedavi için pulpaların çıkarılmasının bir sonucu olarak kök kanallarında gelişmektedir. Her ne kadar mantarlar ve en son archaea ve virüsler endodontik enfeksiyonlarla birlikte bulunmuş olsa da, (Ferreira et al., 2011; Saboia-Dantas, Coutrin de Toledo, Sampaio-Filho, & Siqueira Jr, 2007; Siqueira Jr & Sen, 2004; Slots, Sabeti, & Simon, 2003; Vianna, Conrads, Gomes, & Horz, 2006) bakteri, apikal periodontitis patogenezinde rol alan başlıca mikroorganizmalardır.

Kök kanal sisteminde kolonize olan bakteriler apikal / lateral foramina veya kök perforasyonları yoluyla periradiküler dokularla temas etmektedir. Bakteriler ve konak savunmaları arasındaki karşılaşmanın bir sonucu olarak, periradiküler dokularda inflamatuar değişiklikler meydana gelir ve apikal periodontitis gelişimine neden olur. Bakteriyel ve konak ile ilgili birkaç faktöre bağlı olarak, endodontik enfeksiyonlar akut veya kronik apikal periodontitise yol açar (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016a).

Klinik olarak, kök kanalı prosedürleri sırasında agresif şekillendirme ve temizlemeye rağmen, bu bakteriler kök kanallarının% 20 ila 33'ünde kalmaktadır (Gutmann & Manjarrés, 2018). Bakterilerin tamamen yok edilmesinin iyileşme için kesinlikle gerekli olmayabilir. Bakterilerin maksimum oranda azalması, etkili kök kanalı dolumu ve zamanında tatminkar bir koronal restorasyon, yüksek düzeyde klinik başarı ile sonuçlanmaktadır. Ancak, kök kanal sisteminin etkili bakteriyolojik dezenfeksiyonu kritik öneme sahiptir (Lin, Lin, & Rosenberg, 2007).

Endodontik tedavinin nihai amacı, apikal periodontitis gelişimini önlemek veya hastalığın mevcut olduğu durumlarda, periradiküler doku iyileşmesi için yeterli koşulları yaratmaktır. Amaç dişi ve ilişkili periradiküler kemiği onarmak ve korumaktır. Apikal periodontitis bakteriyolojik bir hastalık olduğundan, endodontik tedavi için gerekçe, ortaya çıkan enfeksiyonu yok etmek veya mikroorganizmaların kök kanalını veya periradiküler dokuları enfekte etmesini veya yeniden enfekte etmesini önlemektir (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016c).

Bu önerilerin biyolojik temeli bulunmaktadır. Biyolojik olarak, kök kanal sistemlerini kısmen mekanik genişletilmesi yeterli değildir, kanalda iltihaplı pulpal kalıntıları veya nekrotik kalıntıları bırakılması ağrıya neden olabilir ve enfeksiyona duyarlı hale gelebilir. Mevcut durum sadece tüm pulpa dokusunun çıkarılmasına ve kök kanal sisteminin debride edilmesine izin veriyorsa, kanal enstrümantasyonuna başlaması tavsiye edilmektedir (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016a).

7. Rejeneratif Endodontik Tedavide Üçlü Antibiyotik Patı Kullanımı

Metronidazol, siprofloksasin ve minosiklinden oluşan üçlü antibiyotik rejimi ilk kez Escherichia coli ile enfekte olmuş dentine karşı etkinliği in vitro olarak test edilmiştir (Sato, Ando-Kurihara, Kota, Iwaku, & Hoshino, 1996). Aynı araştırma grubu tarafından çürük dentin ve enfekte pulpa üzerindeki bakterisit etkinlik de incelenmiş ve antibiyotik karışımının yeterince etkili olduğunu bulunmuştur (Thibodeau, Teixeira, Yamauchi, Caplan, & Trope, 2007). Apeksi kapanmamış apikal periodontitisli dişlerin dezenfekte edilmesinde üçlü antibiyotik patının klinik etkinliği kanıtlanmıştır (Windley III, Teixeira, Levin, Sigurdsson, & Trope, 2005).

Üçlü antibiyotik patı nekrotik pulpa ile dişlerin kanal boşluğundaki bakterileri azaltarak veya yok ederek rejeneratif hücrelerin büyümesi için elverişli bir ortam oluşturmak için kullanılmaktadır (Windley III et al., 2005).

Kanal içi medikament olarak üçlü antibiyotik patı kullanımının olası bir sonucu olarak bakteriyel direnç gelişebilir. Ayrıca minosiklin içeriği sebebiyle dişlerde renklenmeye neden olup kozmetik problemlere neden olabilir. Bu nedenle minosiklin içermeyen ikili antibiyotik patları geliştirilmiştir ve kalsiyum hidroksit kullanımı ön plana çıkmıştır (Law, 2013) . Böyle bir değişikliğin başka bir nedeni de antibiyotik patının kök hücreler üzerindeki toksik etkisi olduğu bildirilebilir (Ruparel, Teixeira, Ferraz, & Diogenes, 2012).

Rejeneratif tedavi ile ilgili yayımlanan çok sayıdaki vakada kanal içi dezenfeksiyon amacıyla yaklaşık olarak %51 üçlü antibiyotik patı kullanılırken %37 kalsiyum hidroksit kullanılmıştır (Diogenes et al., 2013). Kalsiyum hidroksit en çok kullanılan ikinci ilaç olmuştur. Kalsiyum hidroksit kanal içi bakterilere antibiyotik patına göre daha az etkili olmasına rağmen (Sabrah, Yassen, & Gregory, 2013) kök hücrelelere daha az sitotoksik etki göstermesi (Labban, Yassen, Windsor, & Platt, 2014) (Ruparel et al., 2012) önemli büyüme faktörlerinin dentinden salınmasını ve kök hücrelerin daha uzun süre hayatta kalmasını sağlaması önemli üstünlükleridir (Netea, Van der Graaf, Van der Meer, & Kullberg, 2004). Bu konuda yapılan bir çalışmada dentin disklerine üçlü antibiyotik patı, ikili antibiyotik patı, kalsiyum hidroksit ve serum fizyolojik uygulanmış ve apikal papilla kök hücreleri üzerindeki en yüksek hayatta kalma ve prolifere olma etkisini kalsiyum hidroksitin sağladığı gözlenmiştir (Althumairy, Teixeira, & Diogenes, 2014).

Dikkate alınması gereken başka bir faktör intrakanal uygulanan bir ilaç seçilirken ilacın kanaldan uzaklaştırılabilir olmasıdır. Bir çalışmada radyoaktif maddeler içeren kalsiyum hidroksit ve üçlü antibiyotik patı

kanal içine yerleştirilmiş ve kanaldan uzaklaşma miktarları ölçülmüştür. Çalışma sonucunda antibiyotik patının %80inden fazlası kanal içinden uzaklaştırılamazken kalsiyum hidroksitin %80'inden fazlası uzaklaştırılabilmiştir (Berkhoff, Chen, Teixeira, & Diogenes, 2014).

Bu nedenle, klinisyenler rejeneratif endodontik tedavide ideal intrakanal medikamenti seçerken ilacın avantajlarını ve dezavantajlarını dikkatle değerlendirmelidir.

8.Tek Seans Kök Kanal Tedavisi

Seans sayısının belirlenmesinde etkili olan faktörler; hastanın semptomları, hekimin tecrübesi, kök sayısı ve tedaviye ayrılabilecek süre olarak belirtilmektedir. Şiddetli ağrılı durumlar, dişe erişimin zor olması birden fazla seans uygulamasını gerektirebilir. Bu gibi durumlarda ilk seansta amaç, bir sonraki seansa kadar ağrıyı hafifletmek olmalıdır (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016b).

Bazı çalışmalar tek seans yapılan tedavilerde tedavi sonrası ağrı gözlenme ihtimalinin daha az olduğunu söyleseler de (Fava, 1991; Roane, Dryden, & Grimes, 1983; Su, Wang, & Ye, 2011) sistematik bir derlemede tek veya çok seanslı tedavinin postobtürasyon rahatsızlık insidansının benzer olduğunu göstermiştir (Sipavičiūtė & Manelienė, 2014). Bir başka sistematik derlemede tek veya çok seanslı kök kanal tedavisi ile tedavi sonrası ağrı/alevlenme sıklığının önemli ölçüde farklı olduğunu gösteren kesin kanıtların olmadığı sonucuna varılmıştır (Chankhrit Sathorn, Parashos, & Messer, 2008). Çalışma metodolojisindeki farklılıklar bu bulgulardaki çatışmayı açıklar.

Tek ve çoklu seanslı vakalarının iyileşme oranı ile ilgili olarak, sistematik bir derleme, tek ve çoklu ziyaretler arasındaki radyolojik başarı açısından kök kanal tedavisinin etkinliğinde tespit edilebilir bir fark olmadığını göstermiştir (Sipavičiūtė & Manelienė, 2014). Daha yeni bir sistematik derleme ayrıca, tek ve çok seanslı kök kanal tedavisinin iyileşme oranının enfekte olmuş dişler için benzer olduğunu göstermiştir (Su et al., 2011).

Vital olmayan pulpa ve apikal periodontitisli dişler mikrobiyolojik bir problem oluşturmaktadır. Bakteriyel döküntüleri periapikal dokulara itmekten kaçınmak önemlidir. Bu hastaları tedavi etmek için tek seanslı endodontik tedavinin uygunluğuyla ilgili fikir birliği yoktur. Bazıları, antimikrobiyal ajanların pansuman seanslarında kullanımının kök kanal sistemini tamamen dezenfekte etmek için zorunlu olduğunu öne sürmüşlerdir (U Sjögren, Figdor, Persson, & Sundqvist, 1997; ULF Sjögren, Hägglund, Sundqvist, & Wing, 1990; Vera et al., 2012). Buna karşın, diğer araştırmacılar, tek seanslı veya çoklu seanslı tedavilerde başarıda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (Shimon Friedman, 2002; Mo-

lander, Warfvinge, Reit, & Kvist, 2007; Peters & Wesselink, 2002; Sipavičiūtė & Manelienė, 2014).

Sistematik bir derleme, tek seanslı kök kanal tedavisinin çok seanslı tedaviden (% 6,3 daha yüksek iyileşme oranı) biraz daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu iki tedavi rejimi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (C Sathorn, Parashos, & Messer, 2005). Bu duruma, pulpal ve periapikal patolojinin standart olmayışı, örneklem büyüklüğü, takip süresi ve tedavi de dahil olmak üzere araştırma metodolojisindeki farklılıklar yol açmaktadır.

Bakterilerin maksimum oranda azaltılması, etkili kök kanalı dolumu ve zamanında tatminkar bir koronal restorasyon, yüksek düzeyde klinik başarı ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, randevu sayısına bakılmaksızın, kök kanal sisteminin etkili bakteriyolojik dezenfeksiyonu kritik öneme sahiptir (Lin et al., 2007).

Endodontik bir vaka için tedavi planlaması biyolojik düşüncelere dayanmalıdır. Akut semptomları olan hastalar, asemptomatik dişleri olanlardan farklı bir dizi biyolojik sorun gösterir. Apse, selülit veya ağrı varlığı ile ilişkili şişlik patolojik süreçlerin belirtilerini gösterir. Her ziyaret için özel hedefler belirlenmeden önce bu koşulların biyolojik önemi göz önünde bulundurulmalıdır (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016b).

9. Devitalizan Ajanların Kullanımı

Fenol (C6H5OH) ve fenol ile yapılan preparasyon endodontide intrakanal ilaç olarak yaygın şekilde kullanılır. Uçucu özelliklerinden ötürü, dentinal tübüllere ve anatomik düzensizliklere nüfuz edebildikleri düşünülmektedir. Bununla birlikte, daha sonra bu bileşiklerin kısa bir ömre sahip oldukları ve uçuculuklarının geçici dolgular yoluyla ve ayrıca toksikliğe neden olan periapikal doku yoluyla yayılabileceği gösterilmiştir. Pek çok dental preparat, çok yüksek bir fenol konsantrasyonu kullanır (yaklaşık % 30) (Gatewood, Himel, & Dorn, 1990). Böyle bir konsantrasyonda, *in vivo* antimikrobiyal etki optimal etkiden çok düşüktür (Messer & Feigal, 1985). *İn vitro* çalışmalar, fenol ve fenol türevlerinin memeli hücreleri için oldukça toksik olduğunu ve antimikrobiyal etkinliklerinin toksisitelerini yeterince dengelemediğini göstermiştir. Fenoller klinik koşullar altında etkisiz antiseptiklerdir (Spångberg, Rutberg, & Rydinge, 1979).

Formokresol olarak kullanılan formaldehit, oldukça toksik, mutajenik ve kanserojendir; Bununla birlikte, endodontik tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (Lewis & Chestner, 1981). Formaldehit uçucudur ve pulpa odası dezenfeksiyonu için bir pamuk pelete uygulandığında antimikrobiyal buhar salgılar. Tüm formaldehit preparatları, toksisitelerinden çok daha

düşük bir antimikrobiyal etkinliğe sahip güçlü toksinlerdir. (Spångberg et al., 1979). Felice ve arkadaşları, alt sağ birinci molar dişin enflame ve semptomlu pulpasına uygulanmış paraformaldehitli preparatın (Toxavit) geçici dolgu maddesinde sızıntı oluşması nedeniyle marjinal dişeti ve kortikal alveol kemiğinde lokalize kimyasal nekroza neden olduğu ve böylece dişin kaybedildiği bir olgu bildirmiştir (Di Felice & Lombardi, 1998).

Arsenik içerikli ajanlar ağrılı bir pulpayı devital hale getirmek için kullanılmıştır. Ancak birçok çalışmada arsenik kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde meydana gelmiş olan nekrozdan bahsedilmektedir. Arseniğin protoplazmik bir zehir olduğu için kemik üzerine direkt etkisinden dolayı nekroz meydana getirdiği öne sürülmüştür (Bataineh, AL-OMARI, & Owais, 1997).

10. Kanal Dolgusunun Apikalde Sonlanma Sınırı

Klasik apikal kök anatomisi kavramı, kökün apikal bölgesindeki üç anatomik ve histolojik işarete dayanmaktadır: Apikal daralma , sementodentinal birleşme ve apikal foramen (Kuttler, 1955). Apikal daralma genellikle göz önünde bulundurulur. Kök kanalının en küçük çaplı kısmı; aynı zamanda klinisyenler için en sık büyütme, biçimlendirme, temizleme, dezenfeksiyon ve doldurma için apikal sonlandırma olarak kullanılmaktadır (Kuttler, 1955).

Sementodentinal birleşme, kök kanalında sementin dentin ile birleştiği nokta; aynı zamanda pulpa dokusunun bittiği ve periodontal dokuların başladığı noktadır. Sementodentinal birleşmenin kök kanal içindeki yeri önemli ölçüde değişmektedir. Genellikle apikal daralım ile aynı bölgede değildir ve çalışmalar apikal foramenden yaklaşık 1 mm uzağa yerleştiğini belirtmektedir (Saad & Al-Yahya, 2003).

Klinik olarak, kök apikalindeki kök kanalı prosedürleri için kesin sonlandırma noktası üzerinde kayda değer bir tartışma vardır (Gutmann & Lovdahl, 2010; Simon, 1994). Apikal daralma noktası varlığı, gerçeklerden daha kavramsal olabilir. Bazı çalışmalar, özellikle apikal kök rezorpsiyonu ve periradiküler patolojinin olduğu durumlarda, geleneksel bir tek apikal daralım noktasının olmadığını belirtmektedir (Coolidge, 1929; DUMMER, McGINN, & REES, 1984; Lockhart, Loven, Brennan, & Fox, 2007; Sidow, West, Liewehr, & Loushine, 2000).

Apikal daralma noktası ve apikal forameni bulmak klinik olarak zordur; Bu nedenle, bazı araştırmacılar radyografik apeks noktasının daha güvenilir bir referans noktası olduğunu ileri sürmektedir (Wu, Wesselink, & Walton, 2000). Bu yazarlar, kök kanal prosedürlerinin pulpal tanıya bağlı olarak radyografik apeks noktasının 3mm içinde içinde bitirilmesi gerektiğini belirtmektedirler. Vital vakalarda, klinik ve biyolojik kanıtlar, teda-

vinin olumlu sonuçlanması için radyografik apeksten 2-3 mm kısa olması gerektiğini göstermektedir (Haapasalo, Shen, Qian, & Gao, 2010; Kerekes & Tronstad, 1977). Kısa şekillendirme ile birlikte tahriş edici dolgu malzemelerinin periradiküler dokulara ekstrüzyonunu önleyen periodontal doku artıklarının kanal içerisine girişi sağlanır. Diğer taraftan kökün apikal kısmında kalan doku, nekrotik pulpa dokusu, bakteri ve yan ürünleri ve biyofilm içerebilir. Bu durum iyileşmenin gecikmesine yol açabilir. Çalışmalar, bu durumlarda, radyolojik apeksin 2 mm'sinde veya 2 mm içinde terapi sona erdiğinde daha iyi bir başarı oranının elde edildiğini göstermiştir. Intrakanal işlemler 2 mm'den daha kısa bittiğinde veya radyografik apeksin ötesine uzadığında, başarı oran% 20 azalmaktadır. Tedavi başarısızlıklarına yol açmamak için apikal prosedürlerin, aletlerin ve dolgu malzemelerinin periradiküler dokulara taşkınlığı önlenmelidir.

Kök kanal prosedürlerinden sonra apikal ve periradiküler dokuları değerlendiren birçok araştırmacı, apikal daralım noktasında prosedürler sonlandırıldığında en uygun prognozun elde edildiği ve bu noktanın ötesine geçen tedavi ile en kötü prognozun elde edildiği sonucuna varılmıştır (Dai et al., 2011; Langeland, 1987; Ricucci & Langeland, 1998). Bu bulgular hem vital hem de nekrotik pulpaları olan dişlerde apikal foramenin ötesinde olduğunda kök kanal prosedürleriyle ortaya çıkmaktadır. Periradiküler dokulardaki, lateral kanallardaki ve apikal dallanmalarda bulunan kanal patı veya gutta-perka (veya her ikisi) ciddi bir enflamatuar reaksiyona neden olabilir (Patel, Wilson, Dawood, Foschi, & Mannocci, 2012).

Kök kanalı prosedürleri sırasındaki apikal şekillendirme ve tıkanıklık sınırı ana tartışmaların konusu olmaya devam etse de, modern elektronik apeks bulucular, klinisyenin kök kanalının yaklaşık çalışma uzunluğunu daha güvenli bir şekilde belirlemeye yardımcı olmaktadır. Nihai zorluklar, apikal bölgenin değişkenliği ve tahmin edilemezliği olmasından kaynaklanmaktadır. Kanal şekil ve çaplarındaki büyük farklılıklar, tüm boyutlarda büyütme ve şekillendirme prosedürlerini zorlaştırmaktadır. Bu hedeflerdeki başarı, kök kanal sisteminin anatomisine, kanal duvarlarının boyutlarına, bu sınırlar içinde uygun araçların kullanımına ve hekimin beceri ve deneyimine bağlıdır (D. Kenneth M. Hargreaves, Phd, FICD, FACD; Louis H. Berman, DDS, FACD, 2016a).

11. Peripikal Lezyonlarda Başarılı Tedavi İçin Cerrahi Operasyonun Gerekliliği

Cerrahi olarak mı yoksa ortograd olarak mı kanal tedavisi tekrarı yapılması gerektiği konusunda karar verilirken göz önünde bulundurulması gereken birçok faktör vardır. Hasta önerilen tedaviyi ve alternatiflerini tam olarak bilmeli ve son restorasyon dahil tüm tedavileri takip etmek için motive edilmelidir. Hasta gerekli prosedürleri uygulamak için yeterli zamana

sahip olmalıdır. Hekimin yeterli bilgi ve donanımı bulunmalıdır.

Kanal tedavisi tekrarına karar verildiği zaman cerrahi tedavinin gerekliliği konusunda karar verilmesi gerekmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar bu kararın alınmasında yardımcı olmaktadır. Cerrahi olmayan kanal tedavisi tekrarı işlemlerinde iyileşme oranları% 74 ile% 98 arasındadır. (Shimon Friedman & Mor, 2004; Li, Zhai, Zhang, & Hou, 2014; Setzer, Shah, Kohli, Karabucak, & Kim, 2010; Song, Chung, Lee, & Kim, 2012). Buna karşın yalnızca apikal cerrahi ile, % 59 oranında iyileşme görülmektedir (S Friedman, 1998). Apikal cerrahi öncesinde ortograd kanal tedavisi tekrarı ile iyileşme oranı %80 'e yükselmektedir (S Friedman, 1998). Genel olarak, ortograd tedavi tekrarı tercih edilen seçim olmaktadır, çünkü en düşük riskle en fazla faydayı sağladığı görülmektedir. Cerrahi olmayan tedavi genellikle daha az invaziftir ve daha az travmatik seyreder. Sinirler, bitişik dişler ve sinüs boşlukları gibi vital yapılara zarar verme olasılığı daha azdır. Bununla birlikte, ortograd kanal tedavisi tekrarı işlemleri için dişte bulunan restorasyonun da yenilenmesi gerekebilir. Bu durum cerrahi tedaviden daha maliyetli bir duruma yol açabilir. Cerrahi yaklaşım ile tedavi daha kısa sürede ve tek seansta gerçekleşir (Torabinejad & Walton, 2002). Hekimin, mikroorganizmaların kanal alanından tamamen yok edilmesini sağlayamadığı durumlar olabilir ve tümüyle tıkanma mümkün olmayabilir. Ancak çoğu zaman tanısal radyografilerde görülen kanal içindeki basamakların veya kırık aletlerin sıklıkla yanından geçilmektedir. Geçilmemesi durumunda bile öncesinde ortograd kanal tedavisi tekrarı yapılması daha sonra yapılacak olana cerrahi işlemin başarısını arttırmaktadır. Çünkü genel olarak kanal tedavisi başarısızlıkların nedeni yetersiz irrigasyon ve yetersiz tıkamadır (Ruddle, 2002). Bu nedenle apikal cerrahi, cerrahi dışı tedavi mümkün olmadığında veya cerrahi olmayan tedavi kullanımının risk-fayda oranı cerrahi ile karşılaştırılırsa seçilmelidir (Maalouf & Gutmann, 1994; Torabinejad & Walton, 2002).

12. Hamile Hastalardan Radyografi Alınması

Radyografi diagnostik verimi arttıracağı durumlarda alınmalıdır. Dental radyografi sırasında ekspoz olan radyasyon miktarı çok azdır hasta ve fetüs için minimal risk barındırır ancak risk tamamen elimine edilemez (Ninan, 2018).

Radyasyonun fetüs üzerine olan etkisi iki faktöre bağlıdır: gebeliğin hangi dönemde olduğu ve radyasyon dozu. İlk trimester fetüs için en hassas dönemdir çünkü bu dönemde fetusun hücreleri aktif olarak bölünür. İkinci trimester en az hassas olduğu dönemdir (Cengiz, 2007; Nguyen & Goodman, 2012; Suresh & Radfar, 2004).

Amerikan Radyoloji Komisyonu ve Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologları Birliği, tek bir teşhis prosedürü için radyasyon dozu-

nun, gelişmekte olan bir embriyoya veya fetüste zarar vermek için yetersiz olduğuna dair açıklamada bulunmuşlardır (Achtari, Georgakopoulou, & Afentoulide, 2012; Wang et al., 2012). Teratojenite eşik dozu göz önüne alındığında diş röntgenine maruz kalmadan kaynaklanan teratojenite riski neredeyse yoktur (<0.1%) (Wang et al., 2012).

Fonksiyonlarını aktif olarak yerine getirebilen modern ekipmanlarla birlikte, dental radyografi çekerken karın bölgesinin röntgen ışınlarına maruz kalması muhtemel değildir. Bu nedenle, karın bölgesini kurşun önlükle korumanın faydasının psikolojik olma ihtimali bulunmaktadır. Ancak, ADA şu anda hem tiroid hem de abdominal bölgeleri korumak için kurşun önlük kullanılmasını önermektedir (Ninan, 2018).

Acil tedavi gerektiren hastalıkları teşhis etmek ve tedavi etmek için gerekli diş radyografilerinin alınmasının, anneler için riskten daha ağır basacağı düşünülmektedir.

Hem ADA hem de Radyasyondan Korunma ve Ölçümler Ulusal Konseyi, doğumdan sonra tedavi yapılacaksa diş radyografilerinin doğumdan sonra alınması gerektiğini önermektedir (Achtari et al., 2012; Dentistry, 2012). Radyografiler sadece tanısal verimin hasta bakımını etkileyeceği beklentisi olduğunda alınmalıdır (Association, 2012; Dentistry, 2012).

13. Alet Kırığının Prognoza Etkisi

Enstrüman kırığı, endodontik tedavinin herhangi bir aşamasında ve herhangi bir kanal bölgesinde meydana gelebilir. Klinik çalışmalarda kanal başına veya diş bazında bildirilen bu komplikasyon insidansı % 0,39 ile% 5,0 arasında değişmektedir (Di Fiore, Genov, Komaroff, Li, & Lin, 2006; Parashos, Gordon, & Messer, 2004). Alet kırıklarının en çok görüldüğü yer mandibular molarların apikal üçlü bölgesidir (Al-Fouzan, 2003; Cujé, Bargholz, & Hülsmann, 2010). Kırılmış bir alet mutlaka cerrahi işlem veya diş kaybı anlamına gelmemektedir. Prognoz, kırılma işleminin hangi aşamada gerçekleştiğine, pulpa ve periradiküler dokuların preoperatif durumuna ve eğenin çıkarılması veya bypass yapılmasına bağlıdır. Kanalda buluna alet kendi içinde tedavi sonrası başarızlığa sebep olmamaktadır. Aksine, prognozu belirleyen apikal kanal alanında kalan nekrotik, enfekte olmuş pulpa dokusunun varlığıdır (KENNETH M. HARGREAVES, 2017). Eğer preoperatif pulpa vital ve apikal periodontitis olmadıysa, ayrılmış aletin varlığı prognozu etkilememektedir (Crump & Natkin, 1970). Tedavi prognozu, mikrobiyal enfeksiyonun çıkarılmasına, enstrüman çıkarmaya oranla daha etkili olmaktadır [143]. Yapılan çalışmalar, eğer kanal sistemi tamamen dezenfekte edilemiyorsa, periradiküler periodontitis mevcutsa veya teknik standartlar tehlikeye atılırsa endodontik başarısızlık şansının arttığını göstermektedir(Crump & Natkin, 1970; Kerekes & Tronstad, 1979; ULF Sjögren et al., 1990; Spili, Parashos, & Messer, 2005).

Kırılmış aleti atlamak ve tıkanıklığını içine dahil etmek de prognozu etkilememektedir. Bununla birlikte, alet nekrotik, enfekte olmuş pulpa ve apikal periodontitisi olan bir diş içinde alınamaz veya atlanamazsa prognoz belirsiz olmaktadır. Bu vakalar yakından izlenmeli ve semptomlar devam ederse apikal cerrahi veya ekstraksiyon düşünülmesi gerekmektedir (Kenneth M. Hargreaves, 2017). Sistematik bir metaanaliz çalışmasında başlangıçta periapikal lezyon olmadığında, vakaların% 92.4'ünde başarılı olunduğu görülürken; periapikal lezyon mevcut olduğunda, % 80.7'sinde radyografik iyileşme görülmüştür (Panitvisai, Parunnit, Sathorn, & Messer, 2010).

Kırılmış bir aleti çıkarma potansiyeli birçok faktöre bağlıdır. Kırık aletin konumu kritiktir. Ayrılmış enstrüman kanalın düz, koronal kısmına uzanırsa, geri alma olasılığı yüksektir. Bununla birlikte, alet kanalda derin bir şekilde ayrılmışsa ve tüm kırık segment kanal kurvatürünün apikalinde ise, ortograd çıkarılması mümkün olmayacaktır ve bunu yapma girişimleri daha yüksek oranda iyatrojenik komplikasyona yol açabilir (Shen, Peng, & Cheung, 2004; Souter & Messer, 2005). Düz kanal girişi mümkün olduğunda intrakanal aletler güvenli bir şekilde çıkarılabilir veya vakaların% 85.3'ünde atlanabilir; ancak, eğer alet görünmüyorsa vakaların sadece% 47.7'sinde güvenilir bir şekilde çıkarılması veya atlanması mümkündür (Gencoglu & Helvacioglu, 2009).

14. Kalp Pili Olan Hastalarda Elektronik Apeks Bulucu Kullanımı

Radyografi, parmak hassasiyeti, kağıt konilerdeki(paper point) nemin varlığı ve kök morfolojisi bilgisi kök kanal sistemlerinin uzunluğunu belirlemek için kullanılmıştır (Custer, 1918). Araştırmacılar tarafından yapılan önceki deneylerin ardından ilk ticari elektronik apeks bulucu geliştirilmiştir(Sunada, 1962). Günümüzde elektronik apeks bulucu çalışma uzunluğunu belirlemek için doğru bir araç olarak kabul edilmektedir (Fouad, Krell, McKendry, Koorbusch, & Olson, 1990). Bununla birlikte, bu cihazların kusursuz olduğu düşünülmemelidir, çünkü çeşitli değişkenlerin hassasiyetlerini etkilediği bilinmektedir. (Örneğin, apeksi kapanmamış dişler) (Hülsmann & Pieper, 1989). Apeks kapandığında (yani, dar bir apikal foramen oluştuğunda) ve aletler kanal duvarlarına temas edebildiklerinde, elektronik apeks bulucunun doğruluğu büyük ölçüde artmaktadır (Hülsmann & Pieper, 1989).

Bazı araştırmacılar vital ve nekrotik pulpaya sahip kökler arasında istatistiksel bir fark bulamamışlardır (Goldberg, De Silvio, Manfré, & Nastri, 2002; Mayeda, Simon, Aimar, & Finley, 1993). Apikal rezorpsiyonun da elektronik apeks bulucunun doğruluğu üzerinde önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varılmaktadır (Vier & Figueiredo, 2002).

Apeks bulucu kullanımı yerine radyografi kullanımını savunan görüşler olmasına rağmen, bu tekniklerin her ikisinin bir arada kullanımının daha yüksek doğrulukla sonuçlandığı gösterilmiştir (ElAyouti, Weiger, & Löst, 2002).

Elektronik apeks bulucuların ilk iki kuşağı, tedavi sırasında kullanılan kanal ve irrigasyon solusyonlarının içeriğine duyarlıdır. Oran ölçüm yöntemi olarak adlandırılan bir algoritmanın geliştirilmesi, üçüncü nesil apeks bulucular geliştirilmiştir (Kobayashi & Suda, 1994). Bu yöntem, kanalın empedansı iki farklı frekanstaki iki akım kaynağı ile ölçülmüş ve elektrik potansiyelleri orantılı olarak bir bölüm belirlenmiştir. Bu yöntemde kanal içinin kuru olması gerekmemektedir, ancak kronla veya metalik restorasyon materyalleriyle temas eden sıvılar, akımın iletilmesine ve yanlış sonuçlara yol açabilmektedir(Fouad et al., 1990) .

Apeks bulucuların kullanımı genellikle güvenlidir; ancak, üreticilerin talimatları, kalp pili olan hastalarda hastanın kardiyoloğuna danışmadan kullanılmaması gerektiğini belirtmektedir (Garofalo, Ede, Dorn, & Kuttler, 2002; Tselnik, Baumgartner, & Marshall, 2005). Bununla birlikte, elektronik apeks bulucular doğrudan *in vitro* kardiyak kalp pillerine bağlandığında, kalp pilinin işlevine müdahale etmemektedir (Garofalo et al., 2002) ve elektrokardiyogram izleme altında bir klinik çalışmada test edilen kalp cihazlarının hiçbirinin çalışmasını etkilememektedir(Wilson, Broberg, Baumgartner, Harris, & Kron, 2006). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, kalp pili olan hastalarda apeks bulucuların güvenle kullanılabileceğini gösterilmektedir (Garofalo et al., 2002).

15. Direk Pulpa Kuafajında Perforasyon Büyüklüğünün Tedavi Başarısına Etkisi

Pulpası perfore oluşmuş dişlerin tedavisi 200 yıldan beri birçok çalışmaya konu olmuştur. O günden bugüne kadar pulpanın vital tedavi yöntemlerinde ve kullanılan maddelerde birçok değişiklikler olmuştur (Stanley, 1989). Son yıllarda uzun dönemli klinik çalışmalarda direkt kuafaj sonrası elde edilen %80-90 başarı oranı (Attin, Hellwig, & Kaletsch, 1993; Haskell, Stanley, Chellemi, & Stringfellow, 1978) bu tedavin yönteminin kanal tedavisine ciddi bir alternatif olduğunu göstermektedir (Kojima et al., 2004).

Geleneksel endikasyona göre direkt kuafajın başarılı olabilmesi için pulpa açılımının 1 mm den küçük olması gerektiği bilinmekteydi; ancak yapılan araştırmalarda 1 mm' den küçük veya daha büyük pulpa perforasyonlarında direkt kuafaj sonrası dentin köprüsünün oluştuğu ve benzer oranda %70-72.5 başarı elde edildiği belirtilmiştir (Langer, Ulmansky, & Sela, 1970).

Araştırmacılar pulpa açıklığı çok az ise dentin talaşları veya debrisin perforasyon alanın örtebileceğini veya bu alanda pulpanın geri çekilebileceğini ileri sürmüştür (Stanley, Broom, Spiegel, & Schultz, 1980). Bu durumda kuafaj materyali dokuyla direkt temas etmeyecek ve iyileşme de gerçekleşmeyecektir. Bu nedenle perforasyon alanının dentin talaşlarından ve debristen temizlenebilmesi için biraz büyütülmesini önerilmiştir. Araştırmalara göre vital ampütasyon geniş yüzeyli bir pulpa kuafajıdır ve eğer vital ampütasyon sonrasında ampütasyon yüzeyi yeni dentin köprüsü oluşumuyla örtülebiliyorsa, geniş pulpa açıklıkları da başarıyla tedavi edilebilmelidir (Stanley et al., 1980).

Direkt kuafaj 1 mm'den küçük perforasyonlarda yapılmalıdır düşüncesinin geçersizliği gösterilmiştir (Çalişkan & Sepetçioğlu, 1993; Langer et al., 1970). Pulpanın durumunun ve bakteriyel kontaminasyonunun derecesi direkt kuafajın prognozunda açıklığın büyüklüğünden daha önemlidir (Cox et al., 1982; McWalter, El-Kafrawy, & Mitchell, 1976).

16. Etkili İrrigasyon İçin Gerekli Konsantrasyon

NaOCl, kök kanalı irrigasyonu için% 0.5 ile% 6 arasındaki konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Kök kanal tedavisi sırasında önerilen sodyum hipoklorit konsantrasyonları konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Bazı *in vitro* çalışmalar, NaOCl'nin daha yüksek konsantrasyonlarda *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans*'larına karşı daha etkili olduğunu göstermiştir (Gomes, Ferraz, Berber, Teixeira, & Souza-Filho, 2001; Radcliffe et al., 2004; Waltimo, Ørstavik, Siren, & Haapasalo, 1999). Buna karşılık, klinik çalışmalar hem düşük hem de yüksek konsantrasyonların kök kanal sistemindeki bakterileri azaltmada eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (A Byström & Sunvqvist, 1985; Cvek, Nord, & Hollender, 1976). NaOCl daha yüksek konsantrasyonlar daha iyi doku çözme kabiliyetine sahiptir(Hand, Smith, & Harrison, 1978). Ancak, daha yüksek hacimlerde kullanıldığında düşük konsantrasyonlarda da eşit derecede etkili olabilmektedir (Moorer & Wesselink, 1982; Siqueira Jr, Rôças, Favieri, & Lima, 2000). Yüksek konsantrasyonlarda NaOCl, düşük konsantrasyonlardan daha toksiktir (Spangberg, Engström, & Langeland, 1973). İntrakanal sulama için düşük konsantrasyonlar kullanılacaksa, solüsyonun etkinliğindeki sınırlamaları telafi etmek için daha yüksek hacimlerde ve daha sık aralıklarla kullanılmasıtgerekmektedir (Siqueira Jr et al., 2000) NaOCl gibi bir antimikrobiyal irrigant ile birleştirilmiş enstrümantasyon, tek başına enstrümantasyondan daha fazla negatif kültür ürettiği gösterilmiştir (Anders Byström & Sundqvist, 1983; Paquette, Legner, Fillery, & Friedman, 2007). Bununla birlikte, NaOCl kullanımıyla bile, enstrümantasyonu takiben kök kanal sistemlerinden bakterilerin çıkarılması zor bir hedef olmaya devam etmektedir.

KAYNAKÇA

Abbott, A. A., Koren, L. Z., Morse, D. R., Sinai, I. H., Doo, R. S., & Furst, M. L. (1988). A prospective randomized trial on efficacy of antibiotic prophylaxis in asymptomatic teeth with pulpal necrosis and associated periapical pathosis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 66*(6), 722-733.

Achtari, M. D., Georgakopoulou, E. A., & Afentoulide, N. (2012). Dental care throughout pregnancy: what a dentist must know. *Oral Health Dent Manag, 11*(4), 169-176.

Al-Fouzan, K. (2003). Incidence of rotary ProFile instrument fracture and the potential for bypassing in vivo. *International endodontic journal, 36*(12), 864-867.

Alaçam, P. D. T. (2012). Endodontide Acil Yaklaşımlar. In *ENDODONTİ* (pp. 842).

Althumairy, R. I., Teixeira, F. B., & Diogenes, A. (2014). Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *Journal of endodontics, 40*(4), 521-525.

Andreasen, J. O., Bakland, L. K., & Andreasen, F. M. (2006). Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 3. A clinical study of the effect of treatment variables such as treatment delay, method of repositioning, type of splint, length of splinting and antibiotics on 140 teeth. *Dental Traumatology, 22*(2), 99-111.

Arola, D., Ivancik, J., Majd, H., Fouad, A., Bajaj, D., Zhang, X. Y., & Eidelman, N. (2009). Microstructure and mechanical behavior of radicular and coronal dentin. *Endodontic topics, 20*(1), 30-51.

Association, A. D. (2012). Dental radiographic examinations: recommendations for patient selection and limiting radiation exposure. *Chicago: ADA*.

Attin, T., Hellwig, E., & Kaletsch, H. (1993). Erfolgsaussichten der direkten Pulpaüberkappung bei Zähnen mit Caries profunda. *Quintessenz, 44*, 1613-1622.

Bataineh, A., AL-OMARI, M., & Owais, A. (1997). Arsenical necrosis of the jaws. *International Endodontic Journal, 30*(4), 283-287.

Berkhoff, J. A., Chen, P. B., Teixeira, F. B., & Diogenes, A. (2014). Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *Journal of endodontics, 40*(8), 1172-1177.

Byström, A., & Sundqvist, G. (1983). Bacteriologic evaluation of the effect of 0.5 percent sodium hypochlorite in endodontic therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 55*(3), 307-312.

Byström, A., & Sunvqvist, G. (1985). The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy. *International endodontic journal, 18*(1), 35-40.

Carr, G. B. (1992). Microscopes in endodontics. *Journal of the California Dental Association, 20*(11), 55-61.

Cengiz, S. B. (2007). The pregnant patient: considerations for dental management and drug use. *Quintessence International, 38*(3).

Coolidge, E. D. (1929). Anatomy of the root apex in relation to treatment problems. *The Journal of the American Dental Association (1922), 16*(8), 1456-1465.

Cox, C. F., Bergenholtz, G., Fitzgerald, M., Heys, D. R., Heys, R. J., Avery, J. K., & Baker, J. A. (1982). Capping of the dental pulp mechanically exposed to the oral microflora–a 5 week observation of wound healing in the monkey. *Journal of Oral Pathology & Medicine, 11*(4), 327-339.

Crump, M. C., & Natkin, E. (1970). Relationship of broken root canal instruments to endodontic case prognosis: a clinical investigation. *The Journal of the American Dental Association, 80*(6), 1341-1347.

Cujé, J., Bargholz, C., & Hülsmann, M. (2010). The outcome of retained instrument removal in a specialist practice. *International endodontic journal, 43*(7), 545-554.

Custer, L. (1918). Exact methods of locating the apical foramen. *The Journal of the National Dental Association, 5*(8), 815-819.

Cvek, M., Nord, C.-E., & Hollender, L. (1976). Antimicrobial effect of root canal débridement in teeth with immature root. A clinical and microbiologic study. *Odontologisk revy, 27*(1), 1-10.

Çalişkan, M., & Sepetçioğlu, F. (1993). Partial pulpotomy in crown-fractured permanent incisor with hyperplastic pulpitis: a case report. *Dental Traumatology, 9*(4), 171-173.

Dai, L., Khechen, K., Khan, S., Gillen, B., Loushine, B. A., Wimmer, C. E., . . . Tay, F. R. (2011). The effect of QMix, an experimental antibacterial root canal irrigant, on removal of canal wall smear layer and debris. *Journal of endodontics, 37*(1), 80-84.

Dentistry, A. A. o. P. (2012). Guideline on oral health care for the pregnant adolescent. *Pediatric dentistry, 34*(5), 153.

Di Felice, R., & Lombardi, T. (1998). Gingival and mandjbular bone necrosis caused by a paraformaldehyde-containing paste. *Dental Traumatology, 14*(4), 196-198.

Di Fiore, P., Genov, K., Komaroff, E., Li, Y., & Lin, L. (2006). Nickel–titanium rotary instrument fracture: a clinical practice assessment. *International endodontic journal, 39*(9), 700-708.

Diangelis, A. J., Andreasen, J. O., Ebeleseder, K. A., Kenny, D. J., Trope, M., Sigurdsson, A., . . . Tsukiboshi, M. (2012). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol, 28*(1), 2-12. doi:10.1111/j.1600-9657.2011.01103.x

Diogenes, A., Henry, M. A., Teixeira, F. B., & Hargreaves, K. M. (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic topics, 28*(1), 2-23.

DUMMER, P. M., McGINN, J. H., & REES, D. G. (1984). The position and topography of the apical canal constriction and apical foramen. *International Endodontic Journal, 17*(4), 192-198.

ElAyouti, A., Weiger, R., & Löst, C. (2002). The ability of root ZX apex locator to reduce the frequency of overestimated radiographic working length. *Journal of endodontics, 28*(2), 116-119.

Endodontists, A. A. o. (2003). *Glossary of endodontic terms*: American Association of Endodontists.

Endodontology, E. S. o. (2006). Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *International Endodontic Journal, 39*(12), 921-930.

Fava, L. (1991). One-appointment root canal treatment: incidence of postoperative pain using a modified double-flared technique. *International endodontic journal, 24*(5), 258-262.

Fedorowicz, Z., van Zuuren, E. J., Farman, A. G., Agnihotry, A., & Al-Langawi, J. H. (2013). Antibiotic use for irreversible pulpitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12).

Ferreira, D. C., Paiva, S. S., Carmo, F. L., Rocas, I. N., Rosado, A. S., Santos, K. R., & Siqueira, J. F., Jr. (2011). Identification of herpesviruses types 1 to 8 and human papillomavirus in acute apical abscesses. *J Endod, 37*(1), 10-16. doi:10.1016/j.joen.2010.09.009

Fouad, A. F. (2002). Are antibiotics effective for endodontic pain? An evidence-based review. *Endodontic topics, 3*(1), 52-66.

Fouad, A. F., Krell, K. V., McKendry, D. J., Koorbusch, G. F., & Olson, R. A. (1990). A clinical evaluation of five electronic root canal length measuring instruments. *Journal of endodontics, 16*(9), 446-449.

Fouad, A. F., Rivera, E. M., & Walton, R. E. (1996). Penicillin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 81*(5), 590-595.

Friedman, S. (1998). Treatment outcome and prognosis of endodontic therapy. *Essential endodontology; prevention and treatment of apical periodontitis*, 367-401.

Friedman, S. (2002). Prognosis of initial endodontic therapy. *Endodontic topics, 2*(1), 59-88.

Friedman, S., & Mor, C. (2004). The success of endodontic therapy healing and functionality. *CDA J, 32*(6), 493-503.

Gagliani, M., Taschieri, S., & Molinari, R. (1998). Ultrasonic root-end preparation: influence of cutting angle on the apical seal. *Journal of endodontics, 24*(11), 726-730.

Galler, K. (2016). Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *International endodontic journal, 49*(10), 926-936.

Garofalo, R. R., Ede, E. N., Dorn, S. O., & Kuttler, S. (2002). Effect of electronic apex locators on cardiac pacemaker function. *Journal of endodontics, 28*(12), 831-833.

Gatewood, R. S., Himel, V. T., & Dorn, S. O. (1990). Treatment of the endodontic emergency: a decade later. *Journal of endodontics, 16*(6), 284-291.

Gencoglu, N., & Helvacioglu, D. (2009). Comparison of the different techniques to remove fractured endodontic instruments from root canal systems. *European journal of dentistry, 3*(2), 90.

Gher, J. M., Dunlap, R. M., Anderson, M. H., & Kuhl, L. V. (1987). Clinical survey of fractured teeth. *Journal of the American Dental Association (1939), 114*(2), 174-177.

Gilheany, P. A., Figdor, D., & Tyas, M. J. (1994). Apical dentin permeability and microleakage associated with root end resection and retrograde filling. *Journal of endodontics, 20*(1), 22-26.

Goldberg, F., De Silvio, A. C., Manfré, S., & Nastri, N. (2002). In vitro measurement accuracy of an electronic apex locator in teeth with simulated apical root resorption. *Journal of endodontics, 28*(6), 461-463.

Gomes, B., Ferraz, C., Berber, V., Teixeira, F., & Souza-Filho, F. (2001). In vitro antimicrobial activity of several concentrations of sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate in the elimination of Enterococcus faecalis. *International endodontic journal, 34*(6), 424-428.

Goto, Y., Ceyhan, J., & Chu, S. J. (2009). Restorations of endodontically treated teeth: new concepts, materials, and aesthetics. *Practical procedures & aesthetic dentistry: PPAD, 21*(2), 81-89.

Gutmann, J. L., & Lovdahl, P. E. (2010). *Problem Solving in Endodontics-E-Book: Prevention, Identification and Management*: Elsevier Health Sciences.

Gutmann, J. L., & Manjarrés, V. (2018). Historical and Contemporary Perspectives on the Microbiological Aspects of Endodontics. *Dentistry journal, 6*(4), 49.

Haapasalo, M., Shen, Y., Qian, W., & Gao, Y. (2010). Irrigation in endodontics. *Dental Clinics, 54*(2), 291-312.

Hand, R. E., Smith, M. L., & Harrison, J. W. (1978). Analysis of the effect of dilution on the necrotic tissue dissolution property of sodium hypochlorite. *Journal of endodontics, 4*(2), 60-64.

Haskell, E., Stanley, H. R., Chellemi, J., & Stringfellow, H. (1978). Direct pulp capping treatment: a long-term follow-up. *Journal of the American Dental Association (1939), 97*(4), 607-612.

Hinckfuss, S. E., & Messer, L. B. (2009). An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part II: prescription of systemic antibiotics. *Dental Traumatology, 25*(2), 158-164.

Hülsmann, M., & Pieper, K. (1989). Use of an electronic apex locator in the treatment of teeth with incomplete root formation. *Dental Traumatology, 5*(5), 238-241.

Imura, N., & Zuolo, M. (1995). Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study. *International endodontic journal, 28*(5), 261-265.

Kenneth M. Hargreaves, D., PhD, FICD, FACD ; Louis H. Berman, DDS, FACD. (2016a). *COHEN'S PATHWAYS of the PULP*.

Kenneth M. Hargreaves, D., PhD, FICD, FACD ; Louis H. Berman, DDS, FACD. (2016b). *COHEN'S PATHWAYS OF THE PULP, Eleventh Edition*.

Kenneth M. Hargreaves, D., PhD, FICD, FACD ; Louis H. Berman, DDS, FACD (2016a). Case Selection and Treatment Planning. In *C O H E N ' S P A T H W A Y S of the PULP* (pp. 82).

Kenneth M. Hargreaves, D., PhD, FICD, FACD ; Louis H. Berman, DDS, FACD. (2016b). Management of Endodontic Emergencies. In *COHEN'S PATHWAYS OF THE PULP, Eleventh Edition* (pp. 719).

Kenneth M. Hargreaves, D., PhD, FICD, FACD ; Louis H. Berman, DDS, FACD. (2016c). Microbiology of Endodontic Infections. In *COHEN'S PATHWAYS OF THE PULP, Eleventh Edition* (pp. 599).

Kenneth M. Hargreaves, D., PhD, FICD, FACD ; Louis H. Berman, DDS, FACD. (2016d). Pain Control. In *COHEN'S PATHWAYS OF THE PULP, Eleventh Edition* (pp. 119).

Kenneth M. Hargreaves, D., PhD, FICD, FACD ; Louis H. Berman, DDS, FACD. (2016e). Periradicular Surgery. In *C O H E N ' S PA T H W A Y S of the PULP* (pp. 415-437).

Kenneth M. Hargreaves, D., PhD, FICD, FACD ; Louis H. Berman, DDS, FACD. (2017). The Advanced Science of Endodontics. In *C O H E N ' S P A T H W A Y S of the PULP* (pp. 364).

Kerekes, K., & Tronstad, L. (1977). Morphometric observations on root canals of human premolars. *Journal of endodontics, 3*(2), 74-79.

Kerekes, K., & Tronstad, L. (1979). Long-term results of endodontic treatment performed with a standardized technique. *Journal of endodontics, 5*(3), 83-90.

Kobayashi, C., & Suda, H. (1994). New electronic canal measuring device based on the ratio method. *Journal of endodontics, 20*(3), 111-114.

Kojima, K., Inamoto, K., Nagamatsu, K., Hara, A., Nakata, K., Morita, I., . . . Nakamura, H. (2004). Success rate of endodontic treatment of teeth with vital and nonvital pulps. A meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 97*(1), 95-99.

Kontakiotis, E. G., Filippatos, C. G., Tzanetakis, G. N., & Agrafioti, A. (2015). Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *Journal of endodontics, 41*(2), 146-154.

Kuttler, Y. (1955). Microscopic investigation of root apexes. *The Journal of the American Dental Association, 50*(5), 544-552.

Labban, N., Yassen, G. H., Windsor, L. J., & Platt, J. A. (2014). The direct cytotoxic effects of medicaments used in endodontic regeneration on human dental pulp cells. *Dental Traumatology, 30*(6), 429-434.

Lang, H., Korkmaz, Y., Schneider, K., & Raab, W.-M. (2006). Impact of endodontic treatments on the rigidity of the root. *Journal of dental research, 85*(4), 364-368.

Langeland, K. (1987). Tissue response to dental caries. *Dental Traumatology, 3*(4), 149-171.

Langer, M., Ulmansky, M., & Sela, J. (1970). Behaviour of human dental pulp to Calxyl with or without zinc oxide eugenol. *Archives of oral biology, 15*(3), 189-IN182.

Law, A. S. (2013). Considerations for regeneration procedures. *Pediatric dentistry, 35*(2), 141-152.

Lertchirakarn, V., Palamara, J. E., & Messer, H. H. (2003a). Finite element analysis and strain-gauge studies of vertical root fracture. *Journal of endodontics, 29*(8), 529-534.

Lertchirakarn, V., Palamara, J. E., & Messer, H. H. (2003b). Patterns of vertical root fracture: factors affecting stress distribution in the root canal. *Journal of endodontics, 29*(8), 523-528.

Lewis, B. B., & Chestner, S. B. (1981). Formaldehyde in dentistry: a review of mutagenic and carcinogenic potential. *The Journal of the American Dental Association, 103*(3), 429-434.

Li, H., Zhai, F., Zhang, R., & Hou, B. (2014). Evaluation of microsurgery with SuperEBA as root-end filling material for treating post-treatment endodontic disease: a 2-year retrospective study. *Journal of endodontics, 40*(3), 345-350.

Lin, L. M., Lin, J., & Rosenberg, P. A. (2007). One-appointment endodontic therapy: biological considerations. *The Journal of the American Dental Association, 138*(11), 1456-1462.

Lockhart, P. B., Loven, B., Brennan, M. T., & Fox, P. C. (2007). The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *The Journal of the American Dental Association, 138*(4), 458-474.

Maalouf, E., & Gutmann, J. (1994). Biological perspectives on the non-surgical endodonfic management of periradicular pathosis. *International endodontic journal, 27*(3), 154-162.

Marchi, G., Mitsui, F., & Cavalcanti, A. (2008). Effect of remaining dentine structure and thermal-mechanical aging on the fracture resistance of bovine roots with different post and core systems. *International endodontic journal, 41*(11), 969-976.

Mauger, M. J., Schindler, W. G., & Walker III, W. A. (1998). An evaluation of canal morphology at different levels of root resection in mandibular incisors. *Journal of endodontics, 24*(9), 607-609.

Mayeda, D. L., Simon, J. H., Aimar, D. F., & Finley, K. (1993). In vivo measurement accuracy in vital and necrotic canals with the Endex apex locator. *Journal of endodontics, 19*(11), 545-548.

McWalter, G. M., El-Kafrawy, A. H., & Mitchell, D. F. (1976). Long-term study of pulp capping in monkeys with three agents. *Journal of the American Dental Association (1939), 93*(1), 105-110.

Messer, H., & Feigal, R. (1985). A Comparison of the Antibacterial and Cytotoxic Effects of Parachlorophenoll. *Journal of dental research, 64*(5), 818-821.

Molander, A., Warfvinge, J., Reit, C., & Kvist, T. (2007). Clinical and radiographic evaluation of one-and two-visit endodontic treatment of asymptomatic necrotic teeth with apical periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of endodontics, 33*(10), 1145-1148.

Moorer, W., & Wesselink, P. (1982). Factors promoting the tissue dissolving capability of sodium hypochlorite. *International endodontic journal, 15*(4), 187-196.

Netea, M., Van der Graaf, C., Van der Meer, J., & Kullberg, B. (2004). Recognition of fungal pathogens by Toll-like receptors. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 23*(9), 672-676.

Nguyen, C. P., & Goodman, L. H. (2012). *Fetal risk in diagnostic radiology.* Paper presented at the Seminars in Ultrasound, CT and MRI.

Ninan, D. (2018). *Dentistry and the Pregnant Patient*

Panitvisai, P., Parunnit, P., Sathorn, C., & Messer, H. H. (2010). Impact of a retained instrument on treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endodontics, 36*(5), 775-780.

Paquette, L., Legner, M., Fillery, E. D., & Friedman, S. (2007). Antibacterial efficacy of chlorhexidine gluconate intracanal medication in vivo. *Journal of endodontics, 33*(7), 788-795.

Parahitiyawa, N., Jin, L., Leung, W., Yam, W., & Samaranayake, L. (2009). Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clinical microbiology reviews, 22*(1), 46-64.

Parashos, P., Gordon, I., & Messer, H. H. (2004). Factors influencing defects of rotary nickel-titanium endodontic instruments after clinical use. *Journal of endodontics, 30*(10), 722-725.

Patel, S., Wilson, R., Dawood, A., Foschi, F., & Mannocci, F. (2012). The detection of periapical pathosis using digital periapical radiography and cone beam computed tomography–Part 2: a 1-year post-treatment follow-up. *International Endodontic Journal, 45*(8), 711-723.

Peters, L., & Wesselink, P. (2002). Periapical healing of endodontically treated teeth in one and two visits obturated in the presence or absence of detectable microorganisms. *International endodontic journal, 35*(8), 660-667.

Radcliffe, C., Potouridou, L., Qureshi, R., Habahbeh, N., Qualtrough, A., Worthington, H., & Drucker, D. (2004). Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms Actinomyces israelii, A. naeslundii, Candida albicans and Enterococcus faecalis. *International endodontic journal, 37*(7), 438-446.

Reeh, E. S., Messer, H. H., & Douglas, W. H. (1989). Reduction in tooth stiffness as a result of endodontic and restorative procedures. *Journal of endodontics, 15*(11), 512-516.

Reuben, H. L., & Apotheker, H. (1984). Apical surgery with the dental microscope. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 57*(4), 433-435.

Ricucci, D., & Langeland, K. (1998). Apical limit of root canal instrumentation and obturation, part 2. A histological study. *International Endodontic Journal, 31*(6), 394-409.

Roane, J. B., Dryden, J. A., & Grimes, E. W. (1983). Incidence of postoperative pain after single-and multiple-visit endodontic procedures. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 55*(1), 68-72.

Ruddle, C. (2002). Nonsurgical endodontic retreatment in Cohen S, Burns RC editors: Pathways of the pulp, 875–929, ; Mosby, St. In: Louis.

Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., Ferraz, C. C., & Diogenes, A. (2012). Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of endodontics, 38*(10), 1372-1375.

Saad, A., & Al-Yahya, A. (2003). The location of the cementodentinal junction in single-rooted mandibular first premolars from Egyptian and Saudi patients: a histological study. *International Endodontic Journal, 36*(8), 541-544.

Saboia-Dantas, C., Coutrin de Toledo, L., Sampaio-Filho, H., & Siqueira Jr, J. (2007). Herpesviruses in asymptomatic apical periodontitis lesions: an

immunohistochemical approach. *Oral microbiology and immunology, 22*(5), 320-325.

Sabrah, A. H., Yassen, G. H., & Gregory, R. L. (2013). Effectiveness of antibiotic medicaments against biofilm formation of Enterococcus faecalis and Porphyromonas gingivalis. *Journal of endodontics, 39*(11), 1385-1389.

Sathorn, C., Palamara, J. E., Palamara, D., & Messer, H. H. (2005). Effect of root canal size and external root surface morphology on fracture susceptibility and pattern: a finite element analysis. *Journal of endodontics, 31*(4), 288-292.

Sathorn, C., Parashos, P., & Messer, H. (2005). Effectiveness of single-versus multiple-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *International endodontic journal, 38*(6), 347-355.

Sathorn, C., Parashos, P., & Messer, H. (2008). The prevalence of postoperative pain and flare-up in single-and multiple-visit endodontic treatment: a systematic review. *International endodontic journal, 41*(2), 91-99.

Sato, I., Ando-Kurihara, N., Kota, K., Iwaku, M., & Hoshino, E. (1996). Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *International endodontic journal, 29*(2), 118-124.

Sauveur, G., Boccara, E., Colon, P., Sobel, M., & Boucher, Y. (1998). A photoelastimetric analysis of stress induced by root-end resection. *Journal of endodontics, 24*(11), 740-743.

Segura-Egea, J., Gould, K., Şen, B. H., Jonasson, P., Cotti, E., Mazzoni, A., . . . Dummer, P. (2017). Antibiotics in Endodontics: a review. *International endodontic journal, 50*(12), 1169-1184.

Setzer, F. C., Shah, S. B., Kohli, M. R., Karabucak, B., & Kim, S. (2010). Outcome of endodontic surgery: a meta-analysis of the literature—part 1: comparison of traditional root-end surgery and endodontic microsurgery. *Journal of endodontics, 36*(11), 1757-1765.

Shen, Y., Peng, B., & Cheung, G. S.-p. (2004). Factors associated with the removal of fractured NiTi instruments from root canal systems. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 98*(5), 605-610.

Sidow, S. J., West, L. A., Liewehr, F. R., & Loushine, R. J. (2000). Root canal morphology of human maxillary and mandibular third molars. *Journal of endodontics, 26*(11), 675-678.

Simon, J. (1994). The apex: how critical is it? *General dentistry, 42*(4), 330-334.

Sipavičiūtė, E., & Manelienė, R. (2014). Pain and flare-up after endodontic treatment procedures. *Stomatologija, 16*(1), 25-30.

Siqueira JR, J. F., & Rôças, I. N. (2014). Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endodontic topics, 30*(1), 3-22.

Siqueira Jr, J. F., Rôças, I. N., Favieri, A., & Lima, K. C. (2000). Chemomechanical reduction of the bacterial population in the root canal after instrumentation and irrigation with 1%, 2.5%, and 5.25% sodium hypochlorite. *Journal of endodontics, 26*(6), 331-334.

Siqueira Jr, J. F., & Sen, B. H. (2004). Fungi in endodontic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 97*(5), 632-641.

Sjögren, U., Figdor, D., Persson, S., & Sundqvist, G. (1997). Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *International endodontic journal, 30*(5), 297-306.

Sjögren, U., Hägglund, B., Sundqvist, G., & Wing, K. (1990). Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *Journal of endodontics, 16*(10), 498-504.

Slots, J., Sabeti, M., & Simon, J. H. (2003). Herpesviruses in periapical pathosis: an etiopathogenic relationship? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 96*(3), 327-331.

Song, M., Chung, W., Lee, S.-J., & Kim, E. (2012). Long-term outcome of the cases classified as successes based on short-term follow-up in endodontic microsurgery. *Journal of endodontics, 38*(9), 1192-1196.

Souter, N. J., & Messer, H. H. (2005). Complications associated with fractured file removal using an ultrasonic technique. *Journal of endodontics, 31*(6), 450-452.

Spangberg, L., Engström, B., & Langeland, K. (1973). Biologic effects of dental materials: 3. Toxicity and antimicrobial effect of endodontic antiseptics in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 36*(6), 856-871.

Spångberg, L., Rutberg, M., & Rydinge, E. (1979). Biologic effects of endodontic antimicrobial agents. *Journal of endodontics, 5*(6), 166-175.

Spili, P., Parashos, P., & Messer, H. H. (2005). The impact of instrument fracture on outcome of endodontic treatment. *Journal of endodontics, 31*(12), 845-850.

Stanley, H. R. (1989). Pulp capping: conserving the dental pulp—can it be done? Is it worth it? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 68*(5), 628-639.

Stanley, H. R., Broom, C. A., Spiegel, E. H., & Schultz, M. S. (1980). Detecting dentinal sclerosis in decalcified sections with the Pollak trichrome connective tissue stain. *Journal of Oral Pathology & Medicine, 9*(6), 359-371.

Su, Y., Wang, C., & Ye, L. (2011). Healing rate and post-obturation pain of single-versus multiple-visit endodontic treatment for infected root canals: a systematic review. *Journal of endodontics, 37*(2), 125-132.

Sunada, I. (1962). New method for measuring the length of the root canal. *Journal of Dental Research, 41*(2), 375-387.

Sundqvist, G. (1976). *Bacteriological studies of necrotic dental pulps.* Umeå University,

Suresh, L., & Radfar, L. (2004). Pregnancy and lactation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 97*(6), 672-682.

Thibodeau, B., Teixeira, F., Yamauchi, M., Caplan, D. J., & Trope, M. (2007). Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *Journal of endodontics, 33*(6), 680-689.

Tidmarsh, B., & Arrowsmith, M. (1989). Dentinal tubules at the root ends of apicected teeth: a scanning electron microscopic study. *International endodontic journal, 22*(4), 184-189.

Torabinejad, M., Kettering, J. D., McGraw, J. C., Cummings, R. R., Dwyer, T. G., & Tobias, T. S. (1988). Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. *Journal of endodontics, 14*(5), 261-266.

Torabinejad, M., & Walton, R. E. (2002). *Principles and practice of endodontics*: Saunders Philadelphia.

Tselnik, M., Baumgartner, J. C., & Marshall, J. G. (2005). An evaluation of root ZX and elements diagnostic apex locators. *Journal of endodontics, 31*(7), 507-509.

Vera, J., Siqueira Jr, J. F., Ricucci, D., Loghin, S., Fernández, N., Flores, B., & Cruz, A. G. (2012). One-versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *Journal of endodontics, 38*(8), 1040-1052.

Vianna, M., Conrads, G., Gomes, B., & Horz, H. (2006). Identification and quantification of archaea involved in primary endodontic infections. *Journal of clinical microbiology, 44*(4), 1274-1282.

Vier, F. V., & Figueiredo, J. A. P. d. (2002). Abstract. *International endodontic journal, 35*(8), 710-719.

Waltimo, T., Ørstavik, D., Siren, E., & Haapasalo, M. (1999). In vitro susceptibility of Candida albicans to four disinfectants and their combinations. *International endodontic journal, 32*(6), 421-429.

Walton, R., & Fouad, A. (1992). Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. *Journal of endodontics, 18*(4), 172-177.

Walton, R. E., & Chiappinelli, J. (1993). Prophylactic penicillin: effect on posttreatment symptoms following root canal treatment of asymptomatic periapical pathosis. *Journal of endodontics, 19*(9), 466-470.

Wang, P. I., Chong, S. T., Kielar, A. Z., Kelly, A. M., Knoepp, U. D., Mazza, M. B., & Goodsitt, M. M. (2012). Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *American Journal of Roentgenology, 198*(4), 778-784.

Wilcox, L. R., Roskelley, C., & Sutton, T. (1997). The relationship of root canal enlargement to finger-spreader induced vertical root fracture. *Journal of endodontics, 23*(8), 533-534.

Wilson, B. L., Broberg, C., Baumgartner, J. C., Harris, C., & Kron, J. (2006). Safety of electronic apex locators and pulp testers in patients with implanted cardiac pacemakers or cardioverter/defibrillators. *Journal of endodontics, 32*(9), 847-852.

Windley III, W., Teixeira, F., Levin, L., Sigurdsson, A., & Trope, M. (2005). Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *Journal of endodontics, 31*(6), 439-443.

Wu, M.-K., Wesselink, P. R., & Walton, R. E. (2000). Apical terminus location of root canal treatment procedures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 89*(1), 99-103.

Yingling, N. M., Byrne, B. E., & Hartwell, G. R. (2002). Antibiotic use by members of the American Association of Endodontists in the year 2000: report of a national survey. *Journal of endodontics, 28*(5), 396-404.

Zhi-Yue, L., & Yu-Xing, Z. (2003). Effects of post-core design and ferrule on fracture resistance of endodontically treated maxillary central incisors. *The Journal of prosthetic dentistry, 89*(4), 368-373.

Bölüm 40

DIŞ KULAK YOLU ENFEKSİYONLARI

Zülküf Burak ERDUR[1]

1 Uzman Doktor, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, burakerdur@hotmail.com

ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

Dış kulak, akut ve kronik inflamatuar durumlardan oldukça sık etkilenen bir bölgedir. Dış kulak aurikula ve dış kulak yolu (DKY) olmak üzere 2 bölüme ayrılır. Aurikula, çok ince bir cilt ve cilt altı tabakası ile kaplı fibroelastik kıkırdaktan oluşan bir bölgedir. Lobül ise sadece yağ dokusundan oluşmaktadır. DKY yaklaşık 2.5 cm uzunluğundadır ve medialde timpanik membranla (TM) sonlanmaktadır. DKY'nun lateral %40'ını kıkırdak doku, medialde kalan %60'ını ise kemik doku oluşturmaktadır. Kıkırdak parçanın anterior duvarında Santorini fissürü denilen yarıklar bulunmaktadır. Kanaldaki enfeksiyonlar bu fissürler yoluyla preauriküler yumuşak dokulara, parotis glandına ve temporomandibuler ekleme yayılabilir. 'S' şeklinde olan DKY'nun en dar yeri kıkırdak-kemik bileşkesidir ve bu bölge isthmus olarak adlandırılır (1). Dış kulak yolunun kıkırdak kısmındaki cilt kemik dış kulak yolu cildine oranla daha kalındır. Kıkırdak dış kulak yolunda bulunan kılların etrafında, sekresyonlarını DKY'na salgılayan apokrin ve ekrin bezlerden oluşan apoliposabesöz üniteler mevcuttur. Bu salgı dış kulak yolunun dökülen epiteli ile birleşerek (serümen) dış kulak yolunu kaplar ve asidik bir ortam oluşturur. Serümen istmustan başlayarak dışarıya doğru ilerler ve dış kulak yolunu korumaya yardımcı olur. Daha ince bir ciltle kaplı kemik dış kulak yolunda ise apokrin bezler ve saç folikülleri yoktur.

DKY ılık, karanlık ve nemli olmaya eğilimlidir. Bu özelliği onu bakteri ve mantarların kolonizasyonu için mükemmel bir yer haline getirmektedir. Kanaldaki cilt oldukça ince olduğundan travmalardan çok kolay etkilenir. Debris, sekresyon ve yabancı cisimlerin atılımı kıkırdak-kemik bileşkesindeki darlık nedeniyle engellenmektedir. Özellikle yaşlı erkeklerde girişteki kıllar bu atılımı daha da zorlaştırmaktadır. Buna rağmen; DKY bazı özel savunma mekanizmalarına da sahiptir. Serümen, bakteri ve mantarların kolonizasyonunu engelleyen asidik ortamı ve lizozimleri sağlamaktadır. Ayrıca yağdan zengin olmasından dolayı suyun cilde temasını engellemektedir. Serümenin az salgılanması enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Çok fazla salgılanması ise obstrüksiyona yol açmakta, su ve debrislerin atılmasını engelleyerek yine enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Ayrıca timpanik membrandan dışarı doğru olan epitel migrasyonu, debrisleri taşıyarak kulağın temizlenmesine yardımcı olmaktadır.

Bu savunma sistemlerinde meydana gelen bozulmalar veya DKY epitelinde oluşan bir hasar, eksternal otitle sonuçlanır. Enfeksiyonun oluşmasındaki temel mekanizma asidik pH'ın alkaliye dönmesi ve serümenin sudan koruyucu etkisinin ortadan kalkmasıdır.

AKUT OTİTİS EKSTERNA

Akut otitis eksterna (AOE) DKY'nun bakteriyel enfeksiyonudur ve özellikle yüzücülerde görüldüğü için 'yüzücü kulağı' olarak da adlandırılır. Yüksek çevre ısısı ve nemi, kulak pamuklarıyla yapılan lokal travmalar, aşırı terleme, işitme cihazı kullanımı, alkali pH, egzema gibi dermatolojik hastalıklar ve kanal darlıkları AOE gelişimine neden olan bazı predispozan faktörlerdir (2).

Kulak kanalının epitel bütünlüğünde bozulma bakteri invazyonu ve AOE oluşumuna zemin yaratır. Dış kulak yolunda enfeksiyonun oluşabilmesi için bazı kolaylaştırıcı faktörlerin bulunması gerekmektedir. Bunlar arasında dış kulak kanalının tıkanması (buşon, ekzositoz, darlıklar gibi), serümen yokluğu, travma ve kanalın pH'sının değişmesi sayılabilir. Bunlar dışında nemlilik ve su ile uzun süreli temasın olması, dermatolojik hastalıklar (egzema, seboroik dermatit, sedef), buşon temizlenmesi ve işitme cihazı kullanılması da predispozisyon yaratır.

Senturia ve ark. (3) AOE'yı, preinflamatuar ve akut inflamatuar evre (hafif, orta ve ciddi) olarak iki evreye ayırmışlardır. Preinflamatuar evre kulakta kaşıntı, ödem, doluluk hissi gibi semptomlarla başlar. Enfeksiyon ilerledikçe kaşıntıda artma, ağrı ortaya çıkar. Eksternal otitte tespit edilen en sık semptom kulak ağrısıdır (%70) ve bunu kaşıntı, işitme kaybı ve kulakta dolgunluk takip eder. Fizik muayenede ödem ve eritem görülmesine rağmen DKY açıktır. Orta dereceli enfeksiyonda kaşıntı, ağrı artar; ödem ve debris DKY'nu kapatmaya başlar. Hastalığın son evresinde, ağrı tolere edilemez duruma gelir. Kulak çevresindeki yumuşak dokuların ve derinin manipülasyonuyla ağrıda belirgin artma gözlenir. DKY lümeni, ödem ve pürülan kulak akıntısı nedeniyle tamamen kapanmış olabilir. Muayenede aurikulanın hareket ettirilmesi veya tragus üzerine bası uygulanması ağrının artmasına neden olur. Aurikula ve periauriküler yumuşak dokular da enfeksiyondan sıklıkla etkilenir. Bölgesel lenf nodları palpable hale gelebilir. Tedaviye rağmen hastalığın kontrol altına alınamadığı hastalarda subakut veya kronik form ortaya çıkabilir.

AOE'dan sorumlu patojenler sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'tur. Daha az sıklıkla kültürlerden izole edilen patojenler; *Proteus mirabilis*, Streptococi türleri, koagülaz negatif Staphylococcus ve çeşitli gram negatif basillerdir (4-5). AOE seyri sırasında kulak zarında hiperemi görülebilir ve otitis media ile karıştırılabilir. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısının yapılması yanlış tedaviyi önleyecektir. Eğer pnömotik otoskop ile muayene gerçekleştirilebilirse AOE'da kulak zarı mobilitesinin normal olduğu, otitis mediada ise kulak zarı hareketlerinde azalma olduğu tespit edilebilir.

AOE'nın tedavisinde temel strateji, enfeksiyonu ortadan kaldırarak dış kulak yolunun restorasyonunu sağlamak ve sağlıklı durumuna geri çevirmektir. Bunu sağlamak amacıyla yapılacaklar:

1) Dış kulak yolundaki pürülan materyal ve debrislerin sık sık atravmatik olarak mikroskop altında temizlenmesi,

2) Uygun topikal antibiyotiklerin kullanılması (gerekli durumlarda damlaların mediale ulaşması amacıyla kulak tamponlarının yerleştirilmesi),

3) İnflamasyon ve ağrının kontrol altına alınması,

4) Tekrarlayan enfeksiyonların engellenmesi amacıyla gerekli önerilerin verilmesidir (kulak yolunun kuru tutulması, çeşitli materyallerle kulak temizlemenin yapılmaması vb.).

Dış kulak yolunun uygun şekilde temizlenmesinden sonra, topikal antimikrobiyal ajanlar kullanılmaktadır. Günümüzde sıklıkla kullanılan antibiyotikler; *P. Aeruginosa*'ya da etkili kinolon grubudur (ofloksasin, siprofloksasin). Bu preparatların en önemli avantajlarında birisi ototoksik etkilerinin olmayışıdır. Sistemik florokinolonların çocuklarda kullanımı kontrendike olmasına rağmen, topikal solüsyonları güvenle ve etkili bir şekilde kullanılabilir (6). Tedaviye kortikosteroidli kulak damlalarının eklenmesi ağrı, kanal ödemi ve eritemi azaltmakta ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır.

Antiseptik ve asidifiye edici etkisi olan alüminyum asetat, %2'lik asetik asit, borik asit gibi ajanlar şiddetli vakalarda topikal antibiyotiklere ek olarak kullanılabilir. Bu ajanlar dış kulak yolundaki pH değerini düşürüp asidik ortam yaratarak, pH 6,5-7.3 arasında optimal şekilde çoğalan *P. Aeruginosa* ve *S. Aureus* gibi ajanların eliminasyonunu sağlamaktadır.

Kulak damlaları en az 7 gün kullanılmalıdır. Günde 3 kere 3-4 damla olacak şekilde uygulanırlar. Eğer dış kulak yolunda belirgin ödem varsa ve damlaların mediale ulaşmasına engel oluyorsa gazlı bez veya pamuktan yapılmış kulak tamponları dış kulak yoluna yerleştirilebilir. Damlaların erken bırakılması enfeksiyonun tekrarlamasına yol açmaktadır. Semptomlar 7 günden uzun sürerse hastanın tekrar değerlendirilmesi ve tedavinin 7 gün daha uzatılması gerekebilir (7). AOE hastalarında ağrıyı kontrol altına almak için asetominofen veya non-steroidal antiinflamatuar ajanlar kullanılmalıdır. Şiddetli ağrılarda opioidler (oksikodon, hidrokodon vb.) kullanılabilir (7).

İzole AOE'da sistemik antibiyotik tedavisi gereksizdir. Fakat otitis eksterna tedaviye rağmen devam ederse, otitis media ile birlikteyse, ateş varsa, prearikuler bölgeye ve çevre dokulara yayılım varsa penilisinaz di-

rençli penisilinler, sefalosprinler ve florokinolonlar kullanılabilir. Tedaviye yanıt vermeyen vakalarda tedavi kültür-antibiyogram sonuçlarına göre belirlenmelidir (8).

KRONİK OTİTİS EKSTERNA

Kronik otitis eksterna (KOE), DKY'nun bakteriyel, fungal veya dermatolojik hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik inflamasyonudur. Rekürren eksternal otit, TM perforasyonunun eşlik ettiği kronik pürülan otitis media ve egzamatoid dermatitler KEO'e neden olabilir. Kulakta kaşıntı, rahatsızlık hissi ve DKY derisinde kabuklanma, kuruluk gibi semptomlar 2 aydan fazla sürer. Muayenede serümenin yokluğu, kuruluk ve hipertrofi görülür. Deri hipertrofisi nedeniyle kulak yolunda daralma meydana gelir. Mukopürülan kulak akıntısı görülür. Kültür sonuçları çeşitlilik göstermektedir ve hastaların çoğu öncesinde çeşitli antibiyotikler kullandığından genellikle tanı için gereksizdir. Yapılan çalışmalarda *P. Aeruginosa* ve *S. Aureus* en sık saptanan patojenlerdir (9).

Hastalığın yönetimi AOE ile benzerdir. Topikal antibiyotikli kulak damlalarının kullanılması ve mikroskop altında sık aspirasyon yapılması temel tedavi yöntemidir. Topikal steroid kremler kaşıntıyı ve doku hipertrofisini azaltmak için kullanılabilir. Medikal tedaviye cevap alınamadığı durumlarda konkal meatoplasti gibi cerrahi girişimler gerekmektedir (9).

FRONKÜL (AKUT LOKALİZE EKSTERNAL OTİT)

Fronkül, sıklıkla DKY'nun lateral 1/3'ünde posterosüperior bölgede ortaya çıkan lokalize bir enfeksiyondur. Sıklıkla bu bölgede bulunan apopilosebasöz (kıl kökü) bezlerin obstrüksiyonu sonucu oluşur. Kanalın medial bölümü sıklıkla enfeksiyondan etkilenmez. Bu tablonun en sık etkeni *S. Aureus*'dur (10).

Primer lezyon küçük bir püstül olarak başlar. Ardından ilerleyerek fronkül halini alır. Lokalize ağrı ve kaşıntı temel semptomlardır. Lezyon anterior duvara doğru yayılmışsa çiğneme hareketleri sırasında ağrı oluşabilir. Bazı durumlarda fronkül kanal girişinin tamamına yakınını tıkayarak işitme azlığına yol açar. Muayene sırasında etkilenen bölgede ödem, eritem, hassasiyet ve bazen de fluktuasyon görülür.

Apse oluşturmayan sınırlı lezyonlar lokal ısı uygulamaları, analjezikler ve oral anti-stafilokokkal antibiyotiklerle tedavi edilir. Eğer lezyon apse formuna dönmüşse ve spontan drenaj yoksa; lokal anestezi uygulanmasını takiben insizyon ve drenaj yapılmalıdır. Enfeksiyonun kulak kepçesi ve periauriküler yumuşak dokulara yayılım göstermesi parenteral antibiyotik tedavisi gerektirmektedir.

OTOMİKOZ (FUNGAL EKSTERNAL OTİT)

Otomikoz, DKY derisinin mantar enfeksiyonudur. Eksternal otit vakalarının yaklaşık %7-10'unu otomikozlar oluşturmaktadır (11). Mantarlar primer patojen olabileceği gibi, bakteriyel enfeksiyon üzerine de eklenmiş olabilirler. Birçok mantar türü otomikoza yol açabilmesine rağmen en sık izole edilen organizmalar Aspergillus (vakaların %80-90'ı) ve Candida türleridir. Otomikozu kolaylaştıran bazı faktörler: nemli iklim, serümenin yokluğu, kulağın çeşitli materyallerle karıştırılması, uzamış topikal antibiyotik/steroid kullanımı, immün yetmezlik durumları, diabetus mellitus, geçirilmiş kulak cerrahileri ve işitme cihazı kullanımıdır (12).

Otomikozun başlangıç semptomları sıklıkla bakteriyel otitis eksterna semptomları ile benzerdir. En sık görülen semptomu özellikle DKY'nun derinlerinde hissedilen kaşıntı hissidir. Kaşıntı genelikle ağrı ve akıntı ile devam eder. Fungal debrislerin, inflamasyon nedeniyle daralmış kulak kanalında birikimi işime kaybına yol açar. Tinnitus da sık görülen semptomlarda biridir (13). Fizik muayenede DKY'da ödem, eritem ile kanal içerisinde beyaz, gri, siyah renkli fungal debrisler görülür. Genellikle Candida'ya bağlı oluşan otomikozda debris beyaz renklidir. Aspergillus enfeksiyonundaki debris ise ıslak gazete kağıdına benzer şekildedir.

Tedavide kanal mikroskop altında aspiratör yardımıyla temizlenmeli, kanal kuruluğu sağlanmalı ve topikal antifungal ajanlar kullanılmalıdır. Alüminyum sülfat-kalsiyum asetat benzeri asidifiye edici solüsyonların veya borik asit benzeri kurutucu topikal pudraların topikal uygulanması tedaviye eklenmelidir. Hastalık tedavi sonrası asemptomatik olarak da devam edebilmektedir. Bu nedenle tedavinin bitiminde hastanın tekrar değerlendirilmesi önemlidir.

BÜLLÖZ MİRENJİT

Büllöz mirenjit, özellikle genç popülasyonu etkileyen ve esas olarak timpanik membranı tutan bir hastalıktır. Kültürlerde, *P. Aeruginosa* ve *Mycoplasma pneumonia* elde edilmesine rağmen, genellikle viral ajanların neden olduğu düşünülmektedir (10). Hastaların ilk geliş semptomu ateş ve işitme kaybı olmadan ciddi kulak ağrısıdır. Kulak muayenesinde, timpanik membran üzerinde ve membrana komşu alanlarda çok sayıda kırmızı renkli kabarcıkların görülmesi tipiktir. Bu kabarcıklar rüptüre olduğu zaman belirgin miktarda kanlı kulak akıntısına yol açmaktadır. İkincil bir bakteriyel enfeksiyon olmadığı sürece orta kulak etkilenmez. Semptomlar genellikle 2-3 gün içinde hastalığın kendini sınırlamasıyla ortadan kaybolur.

Tedavi temel olarak ağrının azaltılmasını ve topikal ve sistemik antibiyotiklerin kullanılarak sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinin amaçlamaktadır. Kabarcıkların insizyonu, iyileşmenin hızlanmasını

sağlamadığından ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlara yol açabileceğinden dolayı önerilmemektedir (10).

NEKROTİZAN OTİTİS EKSTERNA (MALİGN OTİTİS EKSTERNA)

Nekrotizan otitis eksterna (NOE), DKY ile buna komşu yapıların tutulumu ile giden ve mortal olarak seyredebilen bir enfeksiyondur. Tipik olarak yaşlı diyabetiklerde ve immün yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. NOE'ya en sık neden olan etken *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Ancak daha nadir olarak *S. Aureus*, Mucor türleri ve Aspergillus türlerinin de etken olduğu vakalar da bildirilmiştir (14). Enfeksiyon sıklıkla AOE gibi başlar. İlerleyerek kranial nöropatilere de yol açan kafa tabanı osteomiyelitine, menenjite ve beyin apsesi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (15). NOE tanısı öncelikle klinisyenin şüphelenmesi sonrası, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesiyle konulur.

Metabolik kontrolü zayıf olan diyabetik hastalarda, klasik tedaviye cevap vermeyen otitis eksterna varlığı NOE açısından tipiktir. Başlangıç şikayetleri derin yerleşimli kulak ağrısı, akıntı ve kulakta doluluk hissidir. İmmün yetmezlik durumları mutlaka sorgulanmalıdır (neoplasmlar, immünsupresif tedavi, HIV vb.) (14-16). Muayenede etkilenmiş kulak kanalında inflamasyon ve kemik-kıkırdak bileşkesinde granülasyon dokusu görülür. Pürülan sekresyon sıktır ve aşırı inflamasyon kanalı kapatarak TM'ın görülmesini imkansız hale getirir. İnflamasyon anteriorda parotis glanda yayılabilir. Kranial sinir tutulumu 1 hafta kadar erken süre içinde ortaya çıkabilir. Fasiyal sinir en sık etkilenen sinirdir. Bunu sırasıyla 10. ve 11. kranial sinirler takip eder.

Bugüne kadar NOE tanısı için düz grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), teknesyum-99 kemik taraması, galyum taraması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. BT, yumuşak doku yayılımını göstermesi ve kemik değişikliklerini saptaması açısından ilk istenmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Tc99 ve galyum taramaları temporal kemik ve kafa tabanı osteomiyelitini görebilmek için kullanılan yöntemlerdir. Galyum taraması başarılı tedavi sonucu normale dönmektedir. Bu nedenle tedavinin takibinde kullanılır (14).

Tedavide parenteral anti-psuedomonal antibiyotikler en az 4 hafta kullanılmalıdır. Lokal olarak kanal debridmanı tedavinin önemli bir parçasıdır ve hızlı bir şekilde başlanmalıdır. Ağrı kontrol altına alınmalı ve altta yatan neden tespit edilerek ortadan kaldırılmalıdır. Topikal antibiyotiklerin kullanımı, invaziv enfeksiyon gelişimini engellemediğinden ve kültür sonuçlarını yanılttığından dolayı tartışmalıdır. Hiperbarik oksijenin hastalığı gerilettiği bazı yayınlarda raporlanmıştır. Otaljinin geçmesi, pürülan akıntının azalması ve akut faz reaktanlarındaki düşüş tedaviye cevabı göster-

mektedir. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi debridman gerekmektedir (14).

Son 20 yılda yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi rağmen mortalite de belirgin bir azalma görülmemiştir. Mental durumda bozulma, kranial sinir tutulumu ve kranial polinöropati artmış mortaliteyle ilişkilidir. Tedavi sonrası rekürrens oranları %9-27 arasında değişmektedir. Antibiyotik tedavisi sonrası 1 yıla kadar hastalık tekrar edebilir. Bu nedenle bu hastaların periyodik takibi gerekmektedir.

PERİKONDRİT VE KONDRİT

Perikondrium veya kartilajın bakteriyel enfeksiyonudur. Sıklıkla travma veya kulak cerrahisi sonrası meydana gelir. Spontan olarak perikondrit gelişmiş vakalarda diyabet açısından araştırma yapmak gerekir. Temel semptomlar ciddi ağrı ve kaşıntıdır. Kulak kepçesi derisinde hassasiyet, sertlik ve ödem görülür. Enfeksiyonun ilerlediği vakalarda etkilenen bölgede kabuklanma görülebilir. Tedavide debridman ve topikal- oral sistemik antibiyotikler kullanılır. Eğer enfeksiyon bölgesel yumuşak doku ve lenfatiklere yayılmışsa; hasta yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (10).

HERPES ZOSTER OTİKUS (RAMSAY HUNT SENDROMU)

Herpes zoster otikus, varicella zoster virüsünün neden olduğu bir kulak enfeksiyonudur. Virüs belirli dermatomları ve kranial sinirleri tutarak enfeksiyona neden olmaktadır. Daha önce geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonundan sonra duyusal ganglionlarda latent kalan virüsün tekrar aktivasyonu herpes zoster tablosuna yol açmaktadır (10).

Ramsay Hunt sendromu, kulak kepçesinin herpes zoster tarafından ağrılı tutulumu ve fasiyal paralizi görülmektedir. Erken semptomlar tek kulakta yanma, baş ağrısı, halsizlik ve birkaç gün süren ateştir. Veziküller sıklıkla ağrıdan 3-7 gün sonra ortaya çıkmakta ve antiheliksi konkal bölge ve DKY posterolateral bölgesinde yerleşim göstermektedir. Genikulat ganglionun tutulumu sonucu fasiyal parezi veya komplet paralizi meydana gelmektedir. Komplet paralizinin görüldüğü vakalarda, oftalmik damlalarla korneanın korunması ve geceleri göz kapaması gerekir. Oral steroid kullanımı (1mg/kg/gün, 3 günde bir 10 mg azaltılacak şekilde) endikedir. Asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir gibi antiviral ajanların viral fazı kısalttığı ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (17).

ERİZİPEL

Erizipel, akut ve lokal olarak gelişen fakat yayılım gösterebilen süperfisiyal selülite verilen isimdir. Aurikula da erizipelden etkilenebilir. A grubu beta hemolitik streptokoklar, lenfatiklerde tutulum yaparak hastalığa

neden olurlar. Etkilenen deri bölgesi parlak kırmızı renkte, hassas ve çevre dokularda sınırları net olarak ayırt edilecek şekildedir. Acilen oral antibiyotik tedavisi başlanmalı; eğer hastalık hızlı ilerler veya tedaviye cevap alınamazsa hasta yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisine geçilmelidir (18).

Anahtar Kelimeler: Dış kulak yolu, akut otitis eksterna, kronik otitis eksterna, fronkül, perikondrit, kondrit, büllöz mirenjit, fungal otitis eksterna, herpes zoster otikus, ramsay hunt sendromu

KAYNAKÇA

1. Hollinshead WH. (1982). *Anatomy for surgeons: the head and neck, 3rd ed. Vol. 1*. Philadelphia: Harper& Row.
2. Schaefer P, Baugh RF. Acute otitis externa: an update. Am Fam Physician. 2012;86(11):1055-61.
3. Senturia BH, Marcus MD, Lucent FE. (1980). *Diseases of the External Ear; an Otologic-dermatologic Manual*. New York: Grune & Stratton.
4. Nogueira JC, Melo Diniz Mde F, Lima EO, Lima ZN. Identification and antimicrobial susceptibility of acute external otitis microorganisms. Braz J Otorhinolaryngol. 2008;74(4):526-30.
5. Clark WB, Brook I, Bianki D, Thompson DH. Microbiology of otitis externa. Otolaryngol Head and Neck Surg. 1997;116(1):23-25.
6. Mösges R, Nematian-Samani M, Eichel A. Treatment of acute otitis externa with ciprofloxacin otic 0.2% antibiotic ear solution.Ther Clin Risk Manag. 2011;7:325-36.
7. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150(1 Suppl):S1-S24.
8. Sander R. Otitis externa: A practical guide to treatment and prevention. Am Fam Physician. 2001;63(5):927-36, 941-2.
9. Roland PS. Chronic external otitis. Ear Nose Throat J. 2001;80:12-16.
10. Balkany TJ & Ress BD (1998). Infections of the external ear. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA & Schuller DE (Eds), *Otolaryngology Head and Neck Surgery* (3rd ed.,pp.2979-2986). St. Louis: Mosby Year Book Inc.
11. Mugliston T, O'Donoghue G. Otomycosis: A continuing problem. J Laryngol Otol. 1985;99(4):327-333.
12. Viswanatha B, Naseeruddin K. Fungal infections of the ear in immuncompromised host: a review. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011003.
13. Anwar K, Gohar MS. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications. Pak J Med Sci 2014;30(3):564-567.
14. Handzel O, Halperin D. Necrotizing (malignant) external otitis. Am Fam Physician. 2003;68(2):309-12.
15. Chen JC, Yeh CF, Shiao AS, Tu TY. Temporal bone osteomyelitis: the relationship with malignant otitis externa, the diagnostic dilemma, and changing trends. Scientific World Journal. 2014;2014:591714.

16. Chin RY, Nguyen TB. Synchronous malignant otitis externa and squamous cell carcinoma of the external auditory canal. Case Rep Otolaryngol. 2013;2013:837169

17. Wagner G, Klinge H, Sachse MM. Ramsay Hunt Syndrome. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10(4):238-44.

18. Osma U. (2004). Dış kulak hastalıkları. Can Koç (Ed.), *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* içinde (s.109-129). Ankara: Güneş Kitabevi

Bölüm 41

LİNGUAL ORTODONTİ

Derya DURSUN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi .Derya Dursun, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Ana Bilim Dalı

1. LİNGUAL ORTODONTİK TEDAVİ

Lingual ortodonti; braketlerin, dişlerin lingual veya palatinal yüzeylerine yerleştirilmesiyle yapılan ortodontik tedavi şeklidir. Lingual ortodontik tedavinin en önemli avantajı, kullanılan apareylerin dışarıdan anlaşılmamasıdır. Bu özelliği ile diğer tekniklerden üstün oluşu, özellikle erişkin hastaların lingual ortodontik tedaviyi tercih etmelerine neden olmaktadır. İlk klinik uygulamalar sonucunda ortaya çıkan, konuşma sıkıntısı, yumuşak doku rahatsızlıkları ve braketlerin sık düşmesi değişik braket türleri denenerek en az düzeye indirilmeye çalışılmıştır. Braket tasarımındaki son gelişmeler, self-ligating braketler, düz tel tekniğinin kullanılması ve kişiye özel dizayn edilen braket ve teller lingual ortodontinin teknik yönünü kolaylaştırmış, hasta konforunun arttırmış ve hasta kooperasyonunu geliştirmiştir. (1)

1.1. Lingual Braketlerin Gelişimi

Pierre Fauchard 1726 yılllarında, dişlerin lingual ve palatinal yüzeylerinde kullanılabilecek aparatlardan bahsetmiştir. Daha sonra, 1800'lü yıllarda Pierre Joachim Lefoulon'un dişlerin dizilmesi ve dental arkların genişletilmesi için ilk lingual ark dizaynını sunmuştur. Modern ortodontinin büyüklerinden Edward Angle zamanından beri, klinisyenler lingual ark, transpalatal bar, Quad-helix ve Wilson gibi lingual apareylerle aktif fasiyal uygulamalar yapabilmiştir (1,2).

İlk kez 1970 yılında profesyonel olarak üretilen lingual apareyler günümüzdeki son hallerine 1990'lı yıIların başında gelmiştir. Dr. Kurz, 1975 yılında plastik braketleri klinik olarak araştırmaya başlamıştır. Plastik braketlerde yüzeye uyum daha iyi olmakla beraber yapıştırma kısmında başarısızlık ve hasta rahatsızlığı görülebilmekteydi. Daha sonra, Craven Kurz ve arkadaşları birinci nesil Kurz lingual braketlerini 1976 yılında geliştirdi. Ormco firmasının desteği ile bir ekip oluşturuldu.

Dr. Kurz tarafından oluşturulan lingual aparatların çıkış zamanından, günümüze kadar olan gelişmeleri sıralamak gerekir ise:

1.Jenerasyon (1976): Bu apareylerde kanin-kanin arası, düz oklüzal ısırma düzlemi bulunmaktadır. Alt kesici ve küçükazı braketlerinin boyutları ise küçük ve hafif yuvarlatılmıştır. Ayrıca braketlerde "hook" mevcut değildir.

FIGURE 1-20. *Generation #1—1976.*
Flat maxillary occlusal bite plane from canine to canine.

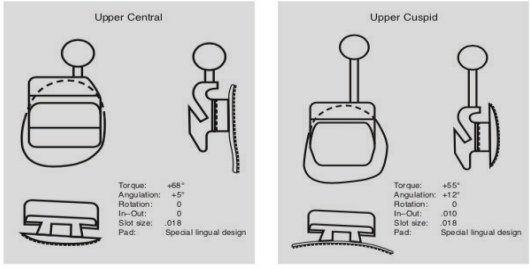
Şekil 1 : Kurz'un 1.jenerasyon kanin kanin arası ısırma plağı içeren lingual braketleri (1)

2.Jenerasyon (1980): İlk jenerasyondan farkı kanin braketlerine hook eklenmesidir.

*3.Jenerasyon (1981):*Anterior diş braketlerin hepsine ve küçükazı braketlerine "hook" eklenmiştir. Birinci molar braketlerine "internal hook"eklenmiş, ikinci molarlar ise "hook" içermemektedir. Ancak elastik kullanımı gerektiğinde asabilmek için "terminal shealth" bulunmaktadır.

4.Jenerasyon (1982): Anterior dört keser diş braketlerinin üzerine ön eğik düzlem eklenmiştir. Ayrıca braketlere istenildiği takdirde hook eklenebilmektedir.

5.Jenerasyon (1985-86): Ön eğik düzlem, özellikle üst anterior dişlerde, artmış labial torkla beraber daha çok önem kazanmaktadır. Üst kanin braketlerine, kanin tüberkülünün, alt kanin ve 1. küçükazı arasına kapanışına engel olmayacak tarzda bir eğik düzlem ilave edilmiştir. Ayrıca birinci molarlara transpalatal ark takılabilmesi için "sheath" eklenmiştir.



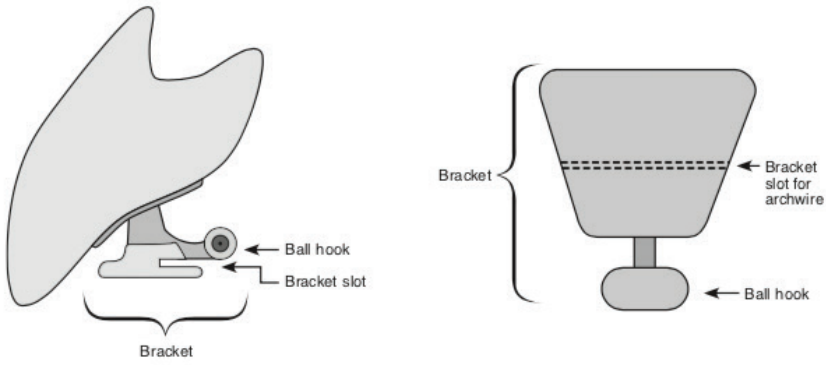
FIGURES 1-26 AND 27. *Generation #5—1985–86. The anterior inclined plane was more pronounced.*

Şekil 2: Dr. Kurz'un 5. jenerasyon braketleri (1)

6.Jenerasyon (1987-90): Üst anterior dişlerdeki ön eğik düzlem kare formunda üretilmiştir. Anterior dişler ve küçükazılardaki "hook" ların bo-

yutu arttırılmış üst birinci molarlara uygulanan transpalatal arkların daha rahat yerleştirebilmek için, "sheath" isteğe bağlı olarak takılabilecek hale getirilmiştir. Molar braketlerine, ark telinin uygulanmasını kolaylaştıran "hinge cap" (menteşeli kapak dizaynı) eklenmiştir.

7.Jenerasyon (1990'dan günümüze): Üst eğik düzlem eşkenar dörtgen formundadır ve braketlere kısa "hook"lar ilave edilmiştir. Her "hook" , elastik gibi ataşmanları, rahat yerleştirebilmek için daha fazla girinti ve çıkıntıya sahiptir. Küçükazı braketlerinin transversal çapı arttırılmış ve daha iyi angulasyon ve rotasyon kontrolü sağlanabilmektedir. Braket dizaynı tüm dişler için aynıdır fakat braketlerin boyutları, torku, angulasyonu ve kalınlığı birbirinden farklı üretilmiştir. (1)



FIGURES 1-31 AND 32. *Generation #7—1990–present. The maxillary anterior inclined plane is heart-shaped with short hooks. The lower anterior brackets have a larger inclined plane with short hooks and all hooks have a greater recess/access for ligation.*

Şekil 3: Dr. Kurz'un 7. jenerasyon braketleri; Üst eğik düzlem eşkenar dörtgen formundadır ve braketlere kısa "hook"lar ilave edilmiştir (1)

Bu ısırma düzleminin avantajları; alt çenenin yeniden konumlanmasıyla oklüzal kilidi açmak, molar extrüzyonu sağlamak, keserleri intrüze etmek ve okluzal kuvvetlerden serbest bırakılmış molarların meziodistal ve expansif hareketini kolaylaştırmaktır. (1,4,10)

Amerikada lingual ortodontinin öncüsü 1982 yılında 3M firmasının labial braketlerini dişlerin lingual yüzeylerine yapıştıran Dr. Kelly'dir. Dr. Kely'nin braketinde horizontal ikiz slot bulunmaktadır, rotasyonda başarılı sonuçlar vermektedir. Labialden olan braketlerin lingual yüzeye uygulanması ile herhangi bir sisteme bağlı kalmadan uygulanmaktadır. (2,6)

Creekmore 1989'da vertical slotlu braketleri kullanmış ve mekanik prensiplerini geliştirmiştir. İlk üretilen braketler twin braketlerdir ve rotasyon kontrolü çok iyidir. 3M'in Conceal braketlerini üretimini sağlamıştır. Conceal braketler, uni-twin braketlerine benzer şekilde üretilmiştir. Böylece interbraket mesafeyi arttırmaktadır. (7)

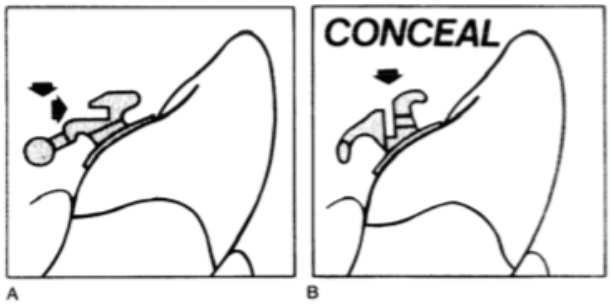


Fig. 6. A, Lingual insertion. B, Occlusal insertion.

Şekil 4: A-Lingual slota sahip braket, B-Oklüzal slota sahip conceal braketin şematizasyonu (7)

. Braketler daha önce labial olarak dizayn edilen, uni-twin braketlere benzemekte, braketler arası mesafeyi arttırmakta ve genişletilmiş kanatlar ile rotasyon kontrolü sağlamaktadır. Conceal braket tasarımı ile slot okluzale açık şekilde durmaktadır ve ark teli daha kolay takılıp çıkarılmakta rotasyon kontrolu konvansiyonel tekniğe oranla daha basitleşmiştir. 1.Molar tüp oklüzale doğru açık slotludur. Slotların okluzale açılması özellikle anterior braketlerde boşluk kapatılması sırasında arkın slottan ayrılmasına engel olmakta double over-tie isimli ligasyon tekniğinin eleminasyonu ile zaman kazanmaktadır. Premolar braketlerde mesial ve distal yönde bulunan okluzal kanatlar arkın slota daha iyi adaptasyonunu sağlamaktadır.

Creekmore bu braket tasarımı ile birlikte lingual ortodonti sisteminde anahtar elemanları şöyle sıralamaktadır;

- Lingual apareyler labial apareyler kadar iyi bir seviyeleme yapmalıdır.
- Braket pozisyonlanması hatasız bir lingual straightwire gibi çalışmalıdır.
- Hatasız ve kesin sonuçları olan indirekt tekniğe sahip olmalıdır.
- Preforme arklarında kanin-premolar off-set bulunmalıdır.
- Lingualde kullanılacak olan aletler uzun saplı ve uç kısımlarında off-set konturu olmalıdır.
- Lingual braket için söküm pensi ayrı olmalıdır.
- Lingual tedavideki eğitim sonunda rutin bir lingual tedavi tekniği kazanıldığında tedaviye başlanmalıdır.(1,5,7)

Scuzzo Takemato ile birlikte çalışarak, lingual straightwire braketinin prototipini oluşturmuşlar ve Ormco ile birlikte "STb" (Scuzzo-Takemato Brackets)'nin üretimine başlamışlardır. Küçük boyutlarda olan ve yuvarlatılmış kenarları olan braket hasta konforunu arttırmaktadır. İndirekt transfer sistemi ile uygulanan braket tipidir.

Takemoto ve Scuzzo 2003 yılında son olarak lingual tedavide düz arkların kullanılabileceği yeni bir braket sistemi üzerinde çalışmıştır. (10)

Lingual Straightwire tekniği, son olarak 2010 yılında modifikasyon geçirerek piyasaya sunulmuştur. Lingual ortodontide yaşanılan tüm problemlerin ortadan kalkmasını hedeflemektedir. (10)

Son dönemde Almanya'da, Dirk Wiechmann, ileri teknolojiyi kullanarak kişiye özel lingual braket ve ark tellerini tasarlamıştır. Bilgisayarda tasarlanan bu braket tabanlarının her dişin palatinal yüzeyine en iyi konumda olmasını sağlamak için 3D bilgisayar taramasını kullanılır. Taratılmış model verileri kullanılarak braketin slotu ve tabanı tüm dişler için ayrı ayrı üretilmekte, angulasyon ve tork ortodontistin tedavi planına uygun olacak şekilde dizayn edilmektedir. Daha sonra klinisyenin tedavi hedefine uygun olarak bir robot tarafından sıralı şekilde ark telleri hazırlanmaktadır. Bu tekniğin benzerleri çeşitli isimlerle tasarım ve üretim şekilleriyle ortodonti piyasasında yer almaktadır ve tekniğin geleceği bu sistemler üzerinde kurulmaktadır. (Incognito, Harmony, WİN, eBrace sistemleri) (5,11,12)

1.2. Lingual Ortodontinin Avantaj ve Dezavantajları

1.2.1. Avantajları

- Lingual tekniğin en önemli avantajı estetik olmasıdır.

- Labial hiçbir tedavi yöntemi lingual tedavi ile estetik alternatif olarak karşılaştırılamaz (29,30).

- Lingual teknik avantajlarının içinde belki de en önemlisi olan estetik kaygı, erişkin hastaların en sık bu yöntemi tercih etmelerinde etkilidir. (30)

- Braketler palatinale yapıştırıldığı için fasiyal yüzeylerde debonding sonrası yapıştırıcı artıklarının tam temizlenememesi veya plak oluşumu sebebiyle oluşan demineralizasyonlar görülmez. Minede dekalsifikasyonlar her ortodontik tedavi hastası açısından bir risktir. Ancak detaylı ve düzenli bir fırçalama ile ve tedavi sırasında flor uygulaması ile kontrol altında tutulabilir. (10,30,31,32)

- Labial dişetleri aşırı kanama,ödem ya da iltihabi bir duruma maruz kalmazlar. (33,34)

- Braketler lingual yüzeyde olduğu için profilin ve dudakların tedavi sırasında değerlendirilmesi mümkündür. Tedavi sırasında diş dizilimi daha iyi görünür. Lamina ve build-up uygulaması tedavi sırasında yapılabilir. (3,10,31,32)

-Lingual ortodontik tedavinin ankraj kontrolü labial ortodontiye göre daha iyidir. (10,20)

- Lingual yöntemde, braketler arasındaki uzaklığın klasik bukkal braketlere kıyasla azalması; anterior dişlerin direnç merkezini daha mesiale götürecek ve hafif kuvvetlerle anterior bölgede intrüzyona olanak oluşturacaktır. (10,13)

- Derin kapanış hızlı açılır. Dr. Fujita özellikle genişletme yapılacaksa ve derin kapanış problemi varsa lingual tedavinin tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadır. (3,4,10,13)

- Parafonksiyonlar ortadan kalkar. (1,7.10)

- Takemoto, oklüzal kilidin açılmasının diş sıkma gibi bilinç dışı alışkanlıkları ortadan kaldırabildiğini saptamışlardır. (10)

- Yanlış yutkunma nedeniyle dil itimi olan hastalara alışkanlıklarından kurtulmak için tedaviye yardımcı rol oynar. Çekim bölgesine dilin girmesi ark teli nedeniyle olanaksız olduğu için oluşacak yan etkiler de önlenmiş olmaktadır. (32,35)

- Dudak yaralanmaları olmaz.

- Fujıta, spor aktiviteleri sırasında dudaklarda oluşan travmanın daha az olacağını bu nedenle bunun lingual ortodontide önemli bir avantaj olduğunu belirtmiştir. (3,4)

- Hastanın işbirliği daha iyidir. Tedavinin hasta tarafından kabul edilmesi dönemi daha hızlıdır (31,32), buda hasta motivasyonunu arttırır ve oral hijyenin gelişmesine katkı sağlar. (32)

- Gorman ve arkadaşları, lingual tedavi gören hastaların tedaviyi çok istemeleri tedavi boyunca hasta kooperasyonunun çok daha iyi olduğunu vurgulamışlardır. (30)

1.2.2. Dezavantajları

- Görüş alanı artık lingualde olduğundan indirekt çalışmanın getirdiği klinik zorluklar. (1,3,7,31)

- Paige lingual tedavideki ligatürleme zorluğundan bahsetmiş, arkın takılıp çıkarılmasının daha kolay olabilmesi için slotun vertikal olması gerektiğini vurgulamıştır. (4)

- Pahalı bir tekniktir. (37)

- Lingual yöntemin en vurgulanabilir dezavantajı, braketlerin klinik uygulanmasının klasik fasiyal uygulamalara göre hasta başında daha fazla zaman harcanmasıdır. Koltuk başında geçen zaman, ortalama bukkal tekniğe göre çok daha fazladır. Tekniğin maliyeti de konvansiyonel uygulamalara karşılaştırıldığında, çok daha fazla olduğu söylenebilmektedir. Bu artış tamamiyle laboratuvar aşamalarından kaynaklanmaktadır. (37)

- Braket kopması gibi bir durum halinde laboratuvar safhasına geri dönülmesi gereklidir.(1)

- Mutlaka konuda pratik yapmış hekim tarafından uygulanma zorunluluğu vardır. (1).

- Lingual tedavide braketler arası mesafe azalmakta ve rotasyonlar düzeltmek zorlaşmaktadır.(37)

- Lingual ortodonti uygulanan vakaların, en sancılı dönemi bitim aşamasıdır. Lingual tedavide bitim aşamasında karşılaşılan zorluklar hastanın sabrı, lingual yüzeyin morfolojisi, lingual tedavinin mekanikleri gibi problemlerden kaynaklanabilmektedir. Lingual yöntemde, daha profesyonel bir tedavi için az kuvvetlerle çalışılmalıdır. Ancak başlangıç telleriyle üç boyutlu olarak kontrolü sağlayabilmek kolay değildir(10,36)

- Lingual tedavi gören hastaların çoğu erişkindir ve çoğunlukla diş ve dişeti problemleri bulunan hastalardır. Bitim safhası özellikle; abraze dişler, çekilmiş dişler, periodontal ve estetik problemler varlığında daha da zorlaşmaktadır. Lingual morfoloji bu şartlardan çok daha fazla etkilenmektedir. Dişlerin lingual yüzeylerinde herhangi bir dolgu vs olduğu zaman; braketin pozisyonunu labial yüzeylerdekinden daha fazla etkilemektedir ve bu da bitim aşamasını zorlaştırır. Protetik tedavi görmüş dişler,hiç işlem görmemiş dişlere göre daha kalın ya da daha ince olabilirler, bu da lingual ortodontide braketlerin konumlandırılmasını etkileyebilir. Lingual ortodonti tedavilerinde ark teli zorunlu olarak mantar şeklindedir ve tedavi süresince uygulanacak diğer teller bu şeklin birebir kopyası olması gerekmektedir (36)

- Lingual teknik ile tedavi gören hastalarda, bir diğer problem de çiğneme sorunlarıdır. Çoğu yazar lingual teknik ile çiğneme sorunlarının labial tekniğe oranla daha sık rastlandığından bahsetmiştir. Khattab ve ark., lingual ve labial teknik ile tedavi gören hastalara ağrı, konuşma zorluğu, çiğneme gibi farklı konularda sorular sorarak subjektif bir değerlendirme yapmış ve hastaların en çok zorlandıkları konunun çiğneme sorunları olduğunu bulmuşlardır(29). Wiechmann ise kişiye özel lingual braketler ile (İngonito, 3M) çiğneme problemlerinin daha az olacağını söylemiştir. Bunu da bu braketlerin diş yapısına daha uyumlu ve diş dokusuna daha yakın konumlanabilmelerine bağlamıştır. (11)

Caniklioglu ve ark, lingual grubu hastaların en büyük sorununun konuşma zorluğu olduğunu söylerken; Fillion ve Fritz ve ark. ise en büyük sorunun dildeki rahatsızlık olduğunu söylemişlerdir. (28,39)

Caniklioğlu ve ark.'nın 2005'te yapmış oldukları bir çalışmada labial ve lingual teknik ile tedavi edilen toplam 60 hastalık iki grubun oral hijyen durumları tedavinin 3. ayında diş eti kanaması, gıda sıkışması ve kötü tat

algısı gibi faktörler yönünden değerlendirilmiştir. Bu iki grup arasında oral hijyen yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır ancak lingual teknik ile tedavi edilen hastaların yiyecek yapışması yönünden daha fazla problem yaşadıkları görülmüştür. (28,39)

- Lingual tedavi görmek isteyen hastalar genellikle estetik kaygıları yüksek kişilerdir. Yapılmış bir kesitsel çalışmada yaş ortalaması 33 olan, 48 bayan ve 32 erkek hasta tedavi başlangıcında kişilik özellikleri yönünden değerlendirilmiş ve lingual teknik ile tedavi görmek isteyen hastaların daha mükemmeliyetçi kişilik özelliklerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu durum hastaların daha yüksek beklentilere sahip olmasına ve tedavi sonuçlarından yeterli memnuniyeti duymamalarına neden olabilmektedir. (38)

1.3. Lingual tedavi hangi hastalar için uygundur

Takemoto'ya göre ise olgular; ideal, zor ve kontrendike olarak üçe ayrılmaktadır (10)

İdeal olgular;

- Yüz yüksekliği az ve örtülü kapanış varsa,
- Az boşluklar varsa,
- Sınıf I hafif çapraşıklık,
- Sınıf II üst küçükazı çekimli tedaviler,

Zor vakalar;

- 4 küçükazı çekimli hastalar,
- Maksillada darlık olan vakalar,
- Ortognatik cerrahi görecek kişiler,
- Veritkal büyüme yönü artmış olanlar,
- Open-bite olan hastalar,

Kontrendikasyon oluşturabilecekler;

- Kron boyları çok kısa ise,
- Ciddi dişeti problemleri olanlar,
- Şiddetli çene eklemi problemleri olanlar (10)

- Ayrıca periodontal sağlığı iyi olan, ağzını yeterli derecede açabilen ve boyun problemi olmayan hastalar, istekli ve koopere hastalar lingual ortodonti için uygun hastalardır. Doligosefalik iskeletsel paterne sahip, mikro implantlarla tedavi edilemeyecek maksimum ankraj hastaları, sınırlı ağız açma kabiliyeti olan temporomandibular eklem disfonksiyonu olan hastalar, servikal ankilozlu ya da diğer boyun rahatsızlığı olan, düşük

kooperasyon seviyesindeki hastalar lingual ortodontik tedavi için uygun olmayan hastalardır. (1,2,10)

1.4. Tedavi Planlamasında Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Ankraj:

Ankraj, Ortodontik kuvvetin destek aldığı ve diş hareketine karşı direnci yüksek olan yerdir.(18,19)

Lingual tedavi labial tedavi ile kıyaslanıldığında, lingul sistemin daha fazla ankraj sağlayabildiği saptanmıştır(10).

Lingual biyomekaniklerde;

- Anterior dişlerde görülen lingual tipping momenti posterior dişlere iletilir ve molarlar distal uprightingi gösterir.

- Horizontal düzlemde retraksiyon kuvvetinin uygulanması ile molar dişlerde mezial kısımlar dışa, distal kısımlar içe rotasyona uğrar.

- Molar dişlere lingual braketler uygulandıktan sonra alt molar dişlerin lingual tüberkülleri üst molar dişlerdeki lingual braketlere temas eder. Üst molara oklüzal bölgelerinden, direnç merkezinin lingualinden kuvvet aktarılmış olup lingual kuron tippingi ve bukkal kök tippingi oluşur ve bu sayede kortikal ankraj sağlanmış olur. (10,13)

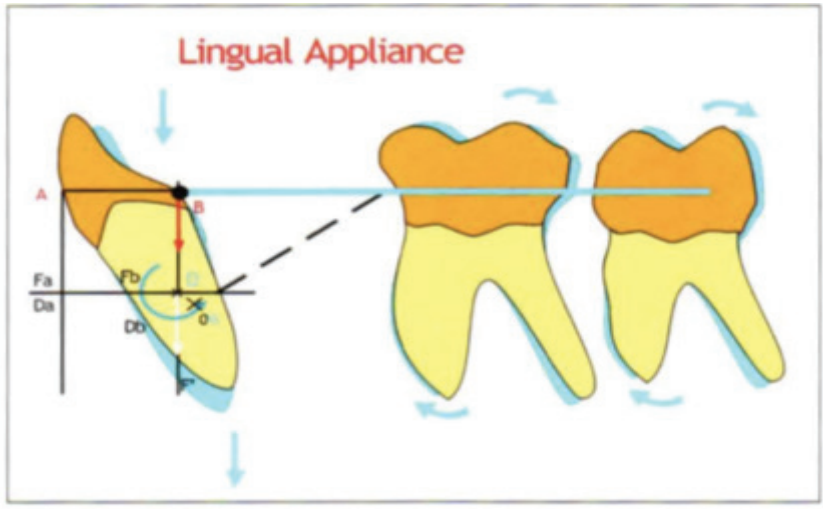


Fig. 9-12 Different effects in the sagittal plane of a lingually applied force on the mandibular arch.

Şekil5: Lingual braket sistemlerinde uygulanan kuvvetin mandibular molar dişlerde distal-uprighting etkisi (10)

Özellikle alt çenedeki kuvvetli molar ankrajından dolayı, alt molarların mesial hareket etmesi zordur. Bu yüzden sınıf II kapanışa sahip

hastalarda alt çeneden tedavi amaçlı çekimden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Alt çenede anterior çapraşıklık fazlaysa, tek keser çekimi yapılabilir. Sınıf III vakalarda küçük azı çekimi, alt anterior dişleri linguale doğru devirebilmektedir (10,20)

İnterdijitasyonu açabilme etkisi:

Ormco (Ormco Corporation, Glendora, CA, USA) 7. jenerasyon lingual braketlerde, üst çene braketlerindeki eğik ısırma düzlemi varlığı sebebiyle, alt anterior dişler krete doğru gömülebilmektedir. İşte bu intrüzyon sebebi ile molarlar da uzamakta ve kapanış açılmaktadır. (10)

Fonksiyonel tüberkül kontrolü:

Lingual ortodontide üst molarların özellikle palatinal tüberkülüne uygulanan intrüze edici kuvvetten ötürü, alt çenenin posterior rotasyonu engellenebilmektedir. (10,20)

1.5. Lingual Teknikte Laboratuvar Teknikleri

1.5.1. Set-up gerektiren teknikler

1.5.1.1. CLASS (Custom Lingual Appliance Set-up Service)

Bu teknikte öncelikle, hastanın modeli set-up model oluşturabilmek için çoğaltılır. Çünkü braketler bu model üzerinde en uygun yerinde konumlandırılır.

Anterior dişlerin braketlerinin konumlandırılmasında düz metal bıçağından yararlanılır. Posterior dişlerin konumlandırılmasında ayrı aletler kullanılır. Braketler mevcut anomaliyi yansıtan model üzerinde Cap tekniği kullanılarak yapılır. Bu model üzerinde bireye özgü kompozit kaideler hazırlanır. Son olarak model üzerindeki braketlerin üzerinden silikon esaslı ölçü materyali ile ölçü alınır ve indirekt transfer kaşığı ile ağız ortamına aktarılır. (1)

1.5.1.2. KIS (Korean İndirect Bonding Set-Up)

Bu sistem Korean Society of Lingual Orthodontics üyeleri tarafından oluşturulmuştur Avantajlarından bahsetmek gerekir ise; braketlerin pozisyonlandırılması çok detaylıdır. Tedavi boyunca braketleri yeniden konumlandırmaya gerek kalmaz ve tork kontrolü çok iyidir. (22)

1.5.1.3. HIRO Tekniği

Bu sistem pahalı aletleri ve elektronik araçların kullanımını ortadan kaldırarak laboratuvar safhasını kolaylaştırmayı hedeflemektedir (10,23).

Bu teknikte özel donanıma gerek yoktur. Buna ilaveten dişlerin doğru olarak sıralanmasında ve dişlerin ayrılmasında set-up modelin hazırlanmasının gerekliliğine inanılır. Bu tekniğin avantaj basit olması ve maliyetinin

düşük olmasıdır. İşlemde laboratuvar kısım kısa, ilk randevuda koltukta geçen süre uzundur, çünkü her transfer kaşığı bireysel olarak dişler üzerine ayrı ayrı konumlandırılıp, yapıştırılır. Yapıştırma işlemini takiben, transfer kaşığı zarar görürse ve eğer her hangi bir kısmında braketlerde yanlışlık olursa tekrar yaptırmaya ihtiyaç olur. Böyle durumlarda yeni transfer kaşığı orijinal set-up model rehberliğinde yapılmalıdır. (10,23)

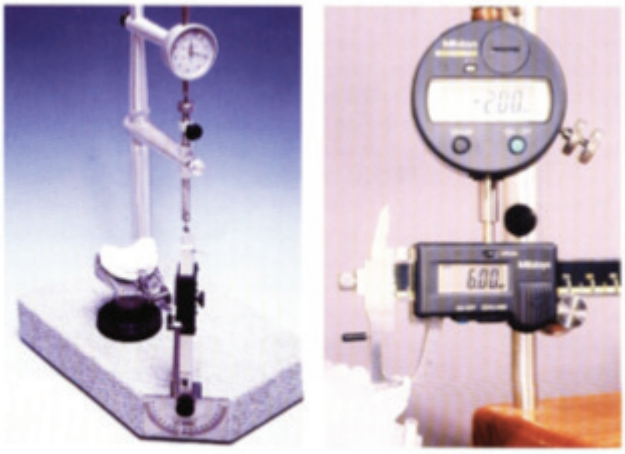
Şekil6: HIRO tekniği ile yapılan indirect bonding, HİRO sistemi transfer kaşığı her diş için özel hazırlanır ve set-up modelinden ağıza direk transfer edilir. (40)

1.5.2. Set-up Yapılmayan

1.5.2.1. TARG (Torque Angulation Reference Guide)

Orijinal TARG yönteminde 1984'de Ormco (Ormco Corporation, Glendora, CA, USA) tarafından lingual braket konumlandırma için geliştirilen TARG cihazı kullanılır. Bu makine, set-up yapma gereğini ortadan kaldırdığı için, zaman kazancı sağlamaktadır.. Ancak orijinal TARG makinesi in-out bükümlerinin önceden programlanmasına izin vermez. (10)

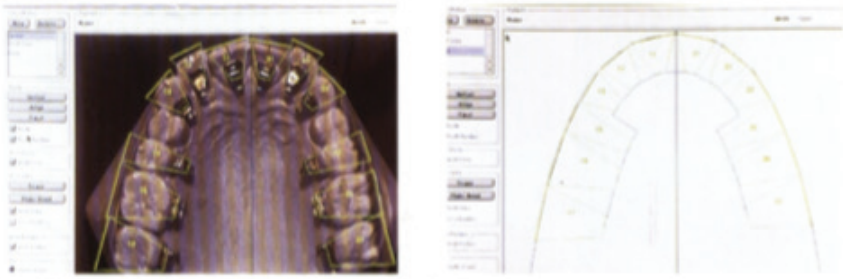
Daha sonra geliştirilen TARG+TR (Torque, Angulation Reference Guide + Thickness and Rotation) cihazında ise tork, angulasyon, yükseklik ve kalınlık parametrelerine ek olarak dişlere istenen rotasyon hareketleri de oluşturulablmektedir. Bu sayede tedavi sırasında, kullanılan ark telinde mümkün olan en az sayıda büküm yaparak, her bir dişin ihtiyacı olan hareket sağlanır. (10)



Şekil7: Elektronik TARG dişlerin labial yüzü ile lingual braket slotu arasındaki horizontal mesafeyi tam olarak ölçen bir alete sahiptir. (40)

1.5.2.2. BEST

1986'da Frost ve Fillion yeni bir sistem geliştirmiştir. TARG makinasının yeterli olmadığı düşünülerek, bu yöntem ile ön ve arka dişler için düz tel prensiplerinin kullanılması kolaylaşmış, tedavi sırasında ikinci ve üçüncü düzen bükümlere ihtiyaç azalmıştır. Braketler, direkt modeline yapıştırılır ve set-up modeline ihtiyaç duyulmaz. Braketlerin konumlandırılması sırasında toplanan verilerden (tork, angulasyon, yükseklik, kalınlık) her bir hasta için ideal ark telinin kopyasını çıkaran bilgisayar programı naDALI (Dessin Arc Linguale Informatise) ismi verilmiştir. Elektronik yeni laboratuvar tekniği ve DALI programının birlikte kullanılmasına BEST sistemi denilmektedir. (1,23)



Figs 3-9 and 3-10 Individualized archwire template produced by DALI program.

Şekil 8: *DALİ programı alt ve üst arkı dizayn eder teli hazırlar ve çalışma zamanını kısaltır. (40)*

1.5.2.3. TOP (Transfer Optimized Positioning)

Bu yöntemde başlangıç modellerinden alınan duplikatlardan elde edi-

len set-up'lar üzerinde tork, angulasyon ve yükseklik dikkate alınarak braketler yerleştirilir. Önce braket yüksekliği belirlenir ve labiolingual kalınlık farkını kompanse etmeksizin mümkün olduğu kadar lingual yüzeye yakın yerleştirilir. Diğer yöntemlerden farklı olarak kalınlık farkını kompanse etmek için kalın rezin kaide kullanılmaz. Bu farklar ark teli bükümüyle kompanse edilmektedir. Her dişin palatal yüzeyine uyumu çok iyidir. Doğru ark telleri kullanıldığında, braket slotuna tam olarak oturur. (11,24)

1.5.2.4. Lingual Braket Rehberi (Lingual Braket Jig-LBJ)

Geron'un geliştirdiği bir sistemdir.

Bu sistem ön grup dişler için altı adet ve arka grup dişler için bir adet jigden ve ayrıca bir adet de pergelden oluşmaktadır. Lingual braket jig, braketleri slotundan tutarak lingual yüzeyde doğru konumunu belirlemede kullanılmaktadır. Braket pozisyonlandırması oldukça kolay bir yöntemdir. Tekniğin en büyük dezavantajı, jig sayısının sınırlı sayıda olmasıdır.(25)

1.5.2.5. Simplified Technique

Yeni STb braketlerin geliştirilmesiyle, bu sistem ortaya çıkmıştır. Braketler set- up modele bağlı kalmaksızın, direkt modeller üzerinde yerleştirme pensiyle ya da basit preselle ayarlanır. Böylelikle laboratuvar işlemleri kısalır ve maliyet düşmektedir. (23)

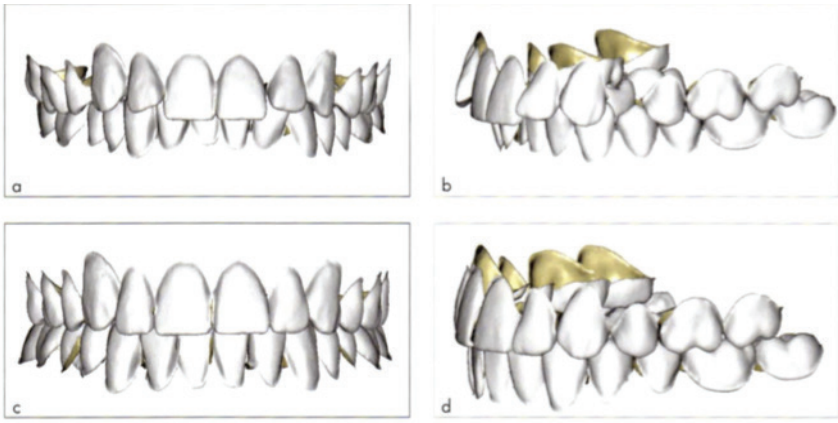
1.5.3. CAD/CAM

Oropix

En yeni lingual ortodonti laboratuar tekniğidir ve gelişiminin son fazındadır. Bir tarayıcı hastanın modelini tarar ve üç boyutlu veri oluşturur. Ortodontist 3D modeli görüntüler ve bilgisayarında set-up modeli oluşturur. Klinisyen açı, tork ve ark eğimini kolayca belirler ve bütün bunlar bilgisayar ekranında görüntülenir.

Bilgisayar ekranında tedavinin son halinin görülmesi ve hastaya gösterilmesi mümkündür. Her lingual braket laboratuar transfer jig aracılı ile malokluzyonlu model üzerine yerleştirilir. Bu konseptin ana amac braketlerin konumlandırmasını bilgisayar yardım ile yapılması ile tam doğru pozisyonda konumlandırılmasıdır.

Bilgiler internet yoluyla laboratuara gönderilir. Bu tekniğin asıl tasarımı hassas braket pozisyonlanmasıdır. Böylece çoğu teknikte olduğu gibi insan el ve gözüne bağlı bir teknik olmaktan çıkar. (11,23,24)



Şekil9: Oropix sistemi ile yapılan set-up tekniği (10)

Fig. 10-43 Centering of each bracket.

Şekil 10: Oropix sistemi ile yapılan braket pozisyonlandırılması (10)

Fig. 10-46 Archwire bending, using the printed lingual archwire template.

Şekil 11: Oropix sistemi ile yapılan ark teli bükümü kişiye özel olarak belirlenmektedir. (10)

1.6. Güncel Lingual Braket Sistemleri

1.6.1. Philippe 2D Lingual Braket Sistemleri

Philippe 2D self-ligating braketleri (Forestadent, Al- manya) basit çapraşıklıklar veya yer fazlalıkları gibi durumlarda iki boyutlu kontrol sağlar. Bu braketler slot içermezler. Braket tabanına kaynaklı kanatçıklar sayesinde ark telinin stabilizasyonunu sağlarlar. Kanatçıklar Weingart pensi yardımıyla kapatılıp ince bir spatül yardımıyla açılabilirler. Aşırı küçük olmaları nedeniyle hasta için konforludur. Direkt olarak ağız içine uygulanabilir yada model üzerinde konumlandırılıp indirekt uygulanabilirler. Philippe 2D braketlerinin en önemli avantajı hasta konforudur ancak slot içermediklerinden üç boyutlu kontrol içeren olgularda kullanılamazlar. (22)

1.6.2. Self- Ligating Braketler

Philippe 2D lingual self-ligating braket sitemine benzer, tek farkı tork kontrolü eklenmiş ve sadece indirekt yöntemle yapıştırılabilmektedir. raketleri küçük boyutludur, hastalar için kullanımı rahattır, bu braketler de indirekt yöntemle yapıştırma gerektirmektedir.. (22)

Kendinden ligatürlü braketlerin en önemli avantajı kullanım kolaylığıdır. Lingual yüzey gibi indirekt çalışmanın ve görüşün kısıtlı olduğu bir alanda kolay ligatürleme büyük bir avantaj getirmektedir. Kuvvetli kapak mekanizmalarına sahip olması braketin çapraşıklığın fazla olduğu yerlere uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Böylece uygulanan ark telinin etkinliği de azalmaktadır. Bu aparey yedek yayları sayesinde tork kontrolünü ve tip kontrolünü kolaylaştırmaktadır (10,22)

1.6.3. Scuzzo Takemoto Braketleri

En son tanıtılan yeni Scuzzo Takemoto Braket (STb) (Ormco) braketler makul miktarda küçük ve kısa dişlerde başarılı olmaktadır. STb uygulamalar braketler arası mesafeyi artırır. Bununla birlikte çok hafif kuvvetler uygulayarak ve hızlı bir seviyeleme aşaması gerçekleştirerek, çalışma zamanını kısalttığı kanıtlanmıştır. (10)

1.6.4. Kişiye Özel Lingual Ortodonti (Customized Brackets)

İlk tanıtıldığı günlerden, bugüne lingual braketler ve bonding sistemleri çok yol kat etmiştir. Ancak hiç biri beklentileri %100 karşılayamamış ve kişiye özel lingual braket tasarımlarına ihtiyaç duyulmuştur. Günümüzde bu amaçla lingual ortodontik braket ve ark telleri üretimi yapan 3 sistem bulunmaktadır: Incognito (3M Unitek), Harmony (American Orthodontics), E-brace (Guangzhou Riton Biomaterial) ve Win (DW Lingual Systems).

- Incognito sistem (3M) (TOP-Service, 3M, Al- manya), 2001 yılında Dirk Wiechmann tarafından geliştirilen bir tekniktir. CAD/CAM aşamaları kullanılarak altın alaşımından üretilmektedir.

- Hekim, braket ve ark teli tasarımına müdahele edebilmektedir.

- Hasta konforu ön plandadır çünkü braketler hassas ölçüde kişiye özel yapılmıştır.

- Braketlerin özel üretimi sayesinde geniş bir yapışma yüzeyi vardır. Böylelikle braket kopması oranı azalmaktadır.

- 7-8 haftada üretilebilmektedir.(11)

Lingual ortodontide en önemli problem diş yüzeyinden braket slotu arasındaki mesafenin hatalı konumlanması nedeniyle tork problemlerinin ciddi hatalara yol açmasıdır bu sistemde lingual ortodontide birçok problem ortadan kalkmaktadır.

Harmony (American Orthodontics, ABD), kendinden kapaklı braket kullanan bir sistemdir. Braketlerin üretiminde çelik alaşım kullanılır ve bu nedenle üretim maliyetleri düşürülmüştür. Kendinden kapaklı braketlerin kullanılmasının tedavi süresini kısalttığı öne sürülmektedir. Apareyin üretim süresi 3-4 haftadır.

RESİM 5: Harmony sisteminin indirekt bonding kaşığı ve braketleri yerleştirilmiş bir hastanın üst okluzal fotoğrafı.
(Renkli hâli için Bkz. http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/ortodonti-ozel-dergisi-e-dergi/454/tr-index.html)

Şekil 12: Harmony kilitli braket sistemi ve indirekt bonding için hazırlanmış transfer kaşığı (41)

E-Brace (Guangzhou Riton Biomaterial, Çin), Incognito sisteme benzer üretim aşamalarına sahiptir. Braketlerin çelikten yapılması apareyin üretiminin daha ucuz olmasını sağlar. Laboratuvar aşamaları ise diğer sistemlere göre daha kısa sürmektedir. (27)

Win (DW Lingual Systems GmbH, Bad Essen, Almanya), Incognito'nun kurucusu Dirk Wiechmann'ın 3M şirketiyle yolunu ayırdıktan sonra 2013 yılında kurduğu ve üretimine başladığı lingual tedavi sistemidir. Incognito'dan en temel farkı, üretilen braketlerin çelik alaşımdan yapılmasıdır. (26)

KAYNAKÇA

1- Romano R, Lingual Orthodontics, B.C Decker, 1988, Hamilton,London

2- Echarri P, Lingual Orthodontics: Patient Selection and Diagnostic Considerations,Seminars in Orthodontics, Vol 12, No 3 (September), 2006: pp 160-166

3- Fujita K, New orthodontic treatment with lingual bracket mushroom arch wire appliance, J Orthod 1979

4- Fujita K. Multilingual bracket and mushroom arch wire technique. A clinical report. *Am J Orthod* 1982; 82(2):120–40.

5- Bhandari KP, Anbuselvan GJ, Karthi M, History of Lingual Orthodontics-From Past, Present and Future, Jident İssue 2 Volume,201

6- Kelly V.M.. Interviews on lingual orthodontics, J Clin Orthod, 16:461-473, (1982)

7- Creekmore T. Lingual orthodontics its renaissance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989; 96(2):120–37.

8- Ronchin M. Aesthetics with lingual orthodontics resolving class II maloclussions with molar distalization, Prac Periodontics Aesthet Dent, 6:51- 58,1994

9- Macchi A., Tagliabue A., Levrini L., Trezzi G. Philippe self-ligating lingual brackets, J Clin Orthod, 36:42-45, 2002

10- Scuzzo, G., Takemoto K, LINGUAL ORTHODONTICS A New Approach Using STb Light Lingual System & Lingual Straiht Wire, Quintessence Publishing, 2010

11- Wiechmann D, Rummel V, Thalheim Anew Customized brackets and arch wires for lingual orthodontics treatment,American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics November 2003

12- Grauer D, Wiechmann D, Heymann G, Swift E. Computer- aided design/computer aided manifacturng technology in customized ortho- dontic appliances. J Esthet Restor Dent 2012;24(1):3-9.

13- Labh S, Lingual biomechanics, case selection and success, J Indian Orthod Soc 2016;50:S10-22.

14- Tosun, Y. Sabit Ortodontik Apareylerin Biyomekanik Prensipleri. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1999.

15- Geron S, Romano R, Brosh T,Vertical Forces in Labial and Lingual Orthodontics Applied on Maxillary Incisors—A Theoretical Approach,Angle Orthodontist, Vol 74, No 2, 2004

16- Burstone, CJ. Application of Bioengineering to Clinical Orthodontics: Thomas M.Graber, Vanarsdall RL, editorler. Orthodontics: Current Principles and Techniques. St. Louis: Mosby, Inc.; 2000.

17- Alexander, CM., Alexander, RG., Gorman, JC., Hilgers, JJ., Kurz, C., Scholz, RP. Lingual orthodontics. A status report. J Clin Orthod, 16 (4): 255-262, 1982.

18- Proffit, WR. Contemporary Orthodontics. 3rd ed. St.Louis: Mosby Inc; 2000.

19- Ülgen, M. Ortodontik Tedavi Prensipleri. 4th ed. İstanbul: İstanbul Üni. Dişhek. Fak;1993.

20- Takemoto, K. Lingual orthodontics extraction therapy. Clinical Impressions 1995; 2:18-21.

21- Kim, TW., Bae, GS., Jaehyung C. New Indirect bonding method for lingual orthodontics. J Clin Orthod 34:348- 350, 2000.

22- Geron S, Self-Ligating Brackets in Lingual Orthodontics, Seminars in Orthodontics, Vol 14, No 1 (March), 2008: pp 64-72

23- Fillion D. Frost BL. An overall view of the different laboratory procedures used in conjunction with lingual orthodontics. Semin Orthod, 12:203-210, 2006.

24- Wiechmann D. Lingual orthodontics (part1): Laboratory procedure. J Orofac Orthop, 60:371-379, 1999.

25- Geron S. The lingual bracket jig. J Clin Orthod, 33:457-463, 1999.

26- Knösel M, Klang E, Helms HJ, Weichmann D. Lingual orthodontic treatment duration: per- formance of two different completely cus- tomized multibracket appliances (Incognito and Win) in groups with different treatment complexities. Head Face Med 2014;10 (46):1-

27- RomanoR, GeronS, EcharriP.Customized brackets and archwires, lingual and esthetic orthodontics. 1st ed. London: Quintessence Pub; 2011. p.154-56.

28- Caniklioglu C, Ozturk Y. Patient Discomfort: A comparison between lingual and labial fixed appliances. Angle Orthod 2005;75(1):86-91.

29- Hohoff A, Seifert E, Fillion D, Stamm T, Hei- necke A, Ehmer U. Speech performance in lin- gual orthodontic patients measured by sonagraphy and auditive analysis. Am J Or- thod Dentofacial Orthop 2003;123(2):146-52.

30- Gorman J.C. Treatment of adults with lingual orthodontic appliances, Dent Clin North Am, 1988, 32:589–620.

31- PaigeS.F, Alinguallight-wiretechnique,JClinOrthod, 6:534–44,1982

32- Thalheim A., Wiechmann D, Lingual orthodontics as the first choice, J lingual orthod, 2003

33- Van der Veen, Attin R, Wiechmann, Caries outcomes after orthodontic treatment with fixed appliance; do lingual brackets make a difference?, Eur J Oral Sci, 2010

34- Long H, Zhou Y, Comparison of adverse effects between lingual and labial orthodontic treatment A systematic review , Angle Orthodontist, Vol 83, No 6, 2013

35- Anirudh A. Lingual orthodontics an overview, Annals and Essences of Dentistry, 3: 118-126 ,2011

36- Kurz C, Bennett R. Extraction cases and lingual appliance. J Am Lingual Ortod Assoc, 3:10-13, 1988.

37- Amasyalı M, Uysal T, Lingual Ortodonti Review, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Dergisi, 2009

38- Bellot-Arcís C, Ferrer-Molina M, Carrasco- Tornero Á, Montiel-Company JM, Almerich- Silla JM. Differences in psychological traits between lingual and labial orthodontic pa- tients: Perfectionism, body image, and the im- pact of dental esthetics. Angle Orthod 2015;85(1):58-63.

39- Caniklioğlu C, Öztürk Y. Lingual ortodontik te- davide hasta sorunlarının değerlendirilmesi. Türk Ortodonti Dergisi 2004;17(2):212-20.

40- Scuzzo G, T akemoto K. Hiro System Laboratory Procedure, in Scuzzo G, Takemoto K (eds): Invisible orthodontics: current concepts and solutions in lingual orthodontics. Germany, Quintessense 2003, 39-44.

41- Özsoy PÖ, Pamukçu H, Lingual Ortodontide Güncel Yaklaşımlar,Türkiye Klinikleri J Orthod- Special Topics 2015

Bölüm 42

TİP 2 DİYABET HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ VE KALSİYUMUN ROLÜ

Kübra GÜLTEKİN[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

Tip 2 diyabet dünya genelinde oldukça önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF)'nun son verilerine göre her 11 yetişkinden (20-79 yaş) 1'i diyabet hastasıdır ve her 13 kişiden 1'inde bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur. UDF'nin 2019 verilerine göre tüm dünyada 463 milyon kişi diyabetle yaşamaktadır. Bununla beraber diyabetli hastaların sadece semptomlarının giderilmesine yönelik tedaviler uygulanırken hastalığı tamamen yok etmek mümkün olmamaktadır. Tip 2 diyabette insülin duyarlılığında azalma, beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve sistemik enflamasyon ile glukoz intoleransı kompleks halde bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet gibi hastalıkların D vitamini yetersizliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca insülin sekresyonu kalsiyum bağımlı bir süreçtir. Kalsiyumun hücre içi ve dışındaki miktarının düzenlenmesinde taşıyıcı protein kalbindinin yapımı D vitamini tarafından regüle edilir. Bu protein pankreasın beta hücresinde bulunmaktadır. Bu çalışmada D vitamini, kalsiyum ve Tip 2 diyabet arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Tip 2 Diabetes Mellitus Oluşumu

Tip 2 diyabet oluşumundan önce insülin direnci oluşmaktadır. Sağlıklı bir bireyin karaciğerinde insülin hormonu glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe eder. Böylece hepatik glukoz üretimi baskılanır. Bunun yanında insülin periferik dokulara glukozu taşır. Bu dokularda glukoz, glikojen olarak depolanır. İnsülin direnci durumunda ise karaciğer ve kas dokusundaki hepatik glukoz üretimi baskılanma mekanizması bozulur. Kas ve karaciğerde insülin aracılığı ile oluşan glukoz kullanımı azalır. Hipergliseminin önlenmesi için pankreastan insülin salgılanmasında aşırı bir artış gözlenir. Glisemik düzeyde normalleşme sağlanır fakat insülin düzeylerinde yükselme görülür. Bu sürecin devamında pankreas beta hücresinde fonksiyon kaybı ortaya çıkar , insülin salgısı azalır ve diyabet oluşur (Akkuş Ö., 2015). Tip 2 diyabet oluşumunda yer alan risk faktörleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. *Tip 2 Diyabet Oluşumunda Risk Faktörleri (Orhan Y., 2001)*

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
▪ Etnik köken ▪ Yaş ▪ Cinsiyet ▪ Genetik Faktörler ▪ Aile Öyküsü ▪ Gestasyonel diyabet öyküsü ▪ Glukoz intoleransı öyküsü ▪ Hipertansiyon ▪ Dislipidemi ▪ Düşük Doğum Ağırlığı	▪ Obezite ▪ Fiziksel Aktivite Azlığı ▪ Sigara ▪ Alkol ▪ Düşük lifli besinlerle beslenme ▪ Aşırı doymuş yağlarla beslenme

Tip 2 Diyabet Komplikasyonları

Tip 2 diyabet durumunda mikrovasküler olarak retinopati, nefropati ve nöropati, makrovasküler olarak koroner damarlarda sorunlar, beyin damarlarında tıkanma ve kanamaya bağlı sorunlar, bacak ve ayak damarlarında daralma ve tıkanmaya bağlı sorunlar yaşanabilmektedir. Retinopati yüksek kan şekerine bağlı gözdeki damarların hasar görmesi sonucu oluşan bir komplikasyondur. Tip 2 diyabette görülen nöropatik komplikasyonun en önemli bulgusu ayağın dokunma, ağrı, hareket, ısı hissetme işlevlerinin bozulmasıdır. Yüksek kan glukozuna bağlı olarak sinir dokularında bozulma yaşanmaktadır. Tip 2 diyabetin yaygın belirtileri arasında sık sık idrara çıkma, susama isteğinde artış, yoğun açlık hissetme, bulanık görme, vücutta oluşan kesikler, çürümelerde yavaş iyileşme, ellerde ayaklarda karıncalanma, ağrı, uyuşma bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. *Tip 2 Diyabet Komplikasyonları (Akkuş, 2015)*

Akut Komplikasyonlar	**Kronik Komplikasyonlar**
Diyabetik ketoasidoz	**Diyabetik mikroanjiyopatiler**
Hiperglisemik hiperozmolar nonketotik koma	-Retinopati
	-Nefropati
Hipoglisemi	-Nöropati
Laktik asidoz	**Diyabetik Makroanjiyopatiler**
	-Koroner Arter Hastalığı
	-Periferik Damar Hastalığı
	-Serebrovasküler Hastalık

Tip 2 Diyabette D Vitaminin Rolü

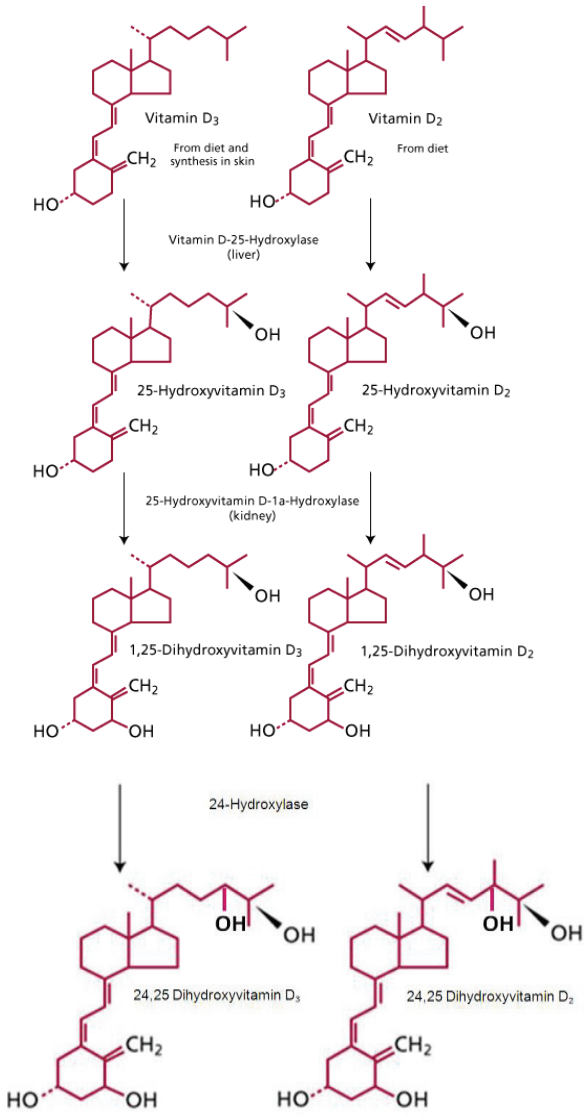
Yapılan araştırmalarda D vitamininin insüline duyarlı hücrelerde duyarlılığı artırdığı, beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Umut verici bu bulgular, Tip 2 diyabette D vitaminin önemli bir rolünün olduğunu göstermektedir (Danescu ve ark., 2009).

D Vitamini

D vitamini ilk kez 1919-1920 yıllarında vitamin olarak tanımlanmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yaptığı çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğine bağlı olarak rikets hastalığı oluştuğunu tespit etmiştir. 1923 yılında D vitaminin deride bir prekürsörü olduğu bulunmuştur. Sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde rikets hastalığının önlenebildiği gözlenmiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınlarla vitamin D2 ve vitamin D3'e dönüştüğü bulunmuştur. Yapılan bu çalışmalar sonucu D vitaminin vücutta sentezlendiği ortaya çıkmıştır (Yüzügülen, 2018).

D vitaminin Yapısı, Sentezi ve Metabolizması

D vitamini D3 ve D2 olmak üzere iki çeşittir. D2 diğer adı ile ergokalsiferol, besinlerle vücuda alınan bitkisel kaynaklı formdur. Ergokalsiferol mor ötesi ışınlar ile yapraklar sentezlenir. D3 vitamini oluşumunda öncelikle karaciğerde kolestrolden sentez edilen 7-dehidrokolestrol, periferik kan aracılığı ile deride bulunan malpighi tabakasına gelir. Bu tabakada 7-dehidrokolestrolden güneş ışığında 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlar etkisi ile pre-D3 vitaminine dönüşüm gerçekleşir. Deride oluşan pre-D3 vitamini DBP'ye bağlanır ve karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi D vitamini sentezlenir. Böbreklerde 1-alfa hidroksilaz varlığında 25-hidroksi D vitamini molekülü 1,25-dihidroksi D vitamini formuna dönüştürülür. 1,25-$(OH)_2D_3$ molekülü D vitaminin aktif formudur ve kolekalsiferol veya kalsitriol olarak adlandırılır. Klinik açıdan düzeyi ölçülen ve serum düzeyi bakılan D vitamini formu 25-hidroksi D vitamini' dir (Mitri ve Pittas, 2014; Yüzügülen, 2018). Kanda bulunan yüksek 1,25-dihidroksi D vitamini, 24-hidroksilaz enzimini aktive etmektedir. Böylece D vitaminin inaktif formu olan 24,25-dihidroksi D vitaminine metabolize olmaktadır (Holick, 2007) (Şekil 1).



Şekil 1. *D vitamini sentezi ve metabolizması (Türken, 2011)*

D Vitaminin Genel Fonksiyonları

VDR'nin insanda birçok dokuda bulunmasından dolayı, D vitamininin vücuttaki varlığı birçok metabolizmayı etkilemektedir. Kemik metabolizmasında, immun sistem hücrelerinde, tümor hücre proliferasyonunda, insülin sekresyonunda ve renin sentezinde rol aldığı bilinmektedir.

D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Duedonumdan mekanizması ile parathormon seviyesini azaltır. 1,25-dihidroksi D vitamini kemik rezorbsiyonunu artırmaktadır. 1,25-dihidroksi D vitamini, osteoblastlardaki spesifik reseptörlere bağlanarak reseptör aktivatör nükleer faktör-Kb (RANK) ligandının üretimini stimüle eder. Bu ligand olgunlaşmamış osteoblastların olgunlaşmış osteoblastlara dönüşümünü sağlar (Karagüzel, 2012). Bağırsak epitelinden fosfat geçişi D vitamini ile sağlanmaktadır. D vitamini, VDR-retinoik asit kompleksi ile etkileşerek epitelial kalbindin proteinin yapmını artırmaktadır (Öngen ve ark., 2008).

D Vitamininin İmmun Sistem Üzerine Etkileri

1,25-dihidroksi D vitamini monosit ve makrofajlarda nukleusa girerek katelisidin salınımını artırır. Katelisidin T lenfositleri aktive eder ve sitokin salınımını artırır. Aynı zamanda katelisidin B lenfositleri de aktive ederek immunoglobulin sentezini artırır. Böylece iyi bir immunomodulatör görevi görür (Öngen ve ark., 2008). Monosit ve makrofajlar 1-alfa hidroksilaz enzimine sahiptir (Di Rosa ve ark., 2011). Bununla birlikte aktive T lenfositlerde VDR bulunduğu saptanmıştır. D vitamini varlığında aktive T lenfositler inhibe edilir, T lenfositlerin uyarı kapasitesi düşer (Tezcan, 2012). Yapılan çalışmalarda D vitamininin T helper (Th) 2 hücrelerini uyararak antienflamatuvar sitokinleri (IL4, IL-5, IL-10, TGF-beta) arttırdığı, Th 1 ve Th 17 hücrelerini inhibe ederek proenflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir (Aranow, 2011).

D Vitamini Eksikliği

Kistik fibrozis, Kron hastalığı, Whipple hastalığı, Çölyak hastalığı gibi hastalıklar, obezite, malabsorbsiyon, yeterince güneşe maruz kalmamak ve D vitamini biyoyararlanımının azalması gibi durumlarda D vitamini eksikliği görülmektedir. Bunların yanı sıra katabolizmayı arttıran glukokortikoidler ve antikonvülzan ilaçlar, 25-hidroksi D vitamini sentezinin azalmasına sebep olan karaciğer yetmezliği, 25-hidroksi D vitamininin atılımını arttıran nefrotik sendrom, 1,25-dihidroksi D vitamini sentezini azaltan hiperfosfatemi ve kronik böbrek yetmezliği durumları, Rikets hastalığının D vitaminine bağlı olan tipleri, hipertiroidizm, sarkoidoz ve tüberküloz gibi bazı granülomatoz hastalıklar da D vitamini metabolizmasını etkileyerek eksikliğe sebep olmaktadır (Öngen ve ark., 2008).

Günümüzde D vitamini eksikliği tüm dünyada yaygın bir problem haline gelmiştir. D vitamini seviyesini tespit etmek için kullanılan biyobelirteç 25-(OH)D3'tür. Serum 25-(OH)D3 seviyesinin 20 ng/ml'nin altında olan bireylerde eksiklik, 20-29 ng/ml aralığında yetersizlik görülmektedir. 30 ng/ml ve üzerinde serum 25-(OH)D3 düzeyine sahip bireylerde D vitamini yeterli seviyede kabul edilmektedir (Combs, 2012) (Tablo 3).

Tablo 3. *Serum 25(OH)D3 Sınıflandırılması (Combs, 2012).*

Serum 25(OH)D3 düzeyi		
nmol/L	ng/mL	Değerlendirme
<50	<20	Eksiklik
50-75	20-29	Yetersizlik
75-375	≥30	Yeterli
>250	100	Aşırı (Hipervitaminozis riski)

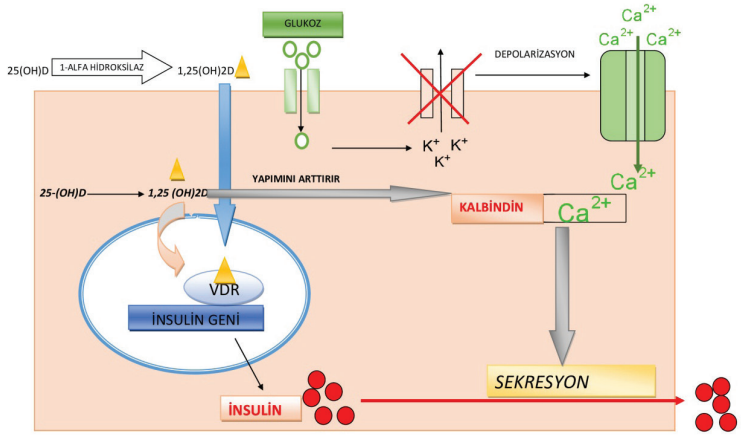
D vitamini eksikliği sendromu üç dönemdir. İlk döneminde hipokalsemi gelişir, fosfat düzeyi normal, parathormon yükselir, kemiklerde hafif demineralizasyon görülür. İkinci dönemde kalsemi düzeyi normale döner, fosfat düzeyi düşer, aminoasidüri vardır. Plazmada parathormon düzeyi daha da yükselmiştir. Üçüncü dönemde kalıcı hipokalsemi oluşur, plazma fosfat düzeyi düşüklüğü belirginleşir. Kemiklerin büyümesi ve yenilenmesi durur, demineralizasyon belirginleşir.Bu hastalarda D vitamini takviyesi, ilk günlerde kalsiyum ve fosfat seviyesini daha da düşürür; devam eden günlerde yükselmeye başlar ve normal düzeye ulaşır.Kalsiyumun barsaktan düşük emilim hızı normalde döner (Kayaalp, 2009).

D Vitamini, Tip 2 Diyabet ve Kalsiyum İlişkisi

Diyabet ile D vitamini arasındaki ilişki ilk olarak 1980'lerde tespit edilmiştir (Akkuş, 2015). Tip 2 diyabet patogenezi insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili bir hastalıktır. D vitamini eksikliğinin insülin sekresyonunda bozulmaya yol açtığı hayvan deneylerinde ortaya konmuştur. D vitamini insülin yapımını ve salgılanmasını artırmakta, insülin direncini azaltmaktadır. Azalan insülin direnci ile aşırı insülin salınımı azalır. Böylece insülin duyarlılığı artar. Farelerde D vitamini yetersizliğinin insülin sekresyonunun bozulmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Pankreas beta hücrelerinde D vitaminin aktif formuna ait reseptörün varlığı kanıtlanmıştır. Bununla birlikte D vitaminin düzenlediği kalbindin proteini de pankreas beta hücresinde bulunmaktadır (Türken, 2011). Pankreas beta hücrelerinde D vitaminine spesifik reseptör (VDR) bulunmaktadır. D vitamini, pankreas beta hücresinde VDR' ye bağlanarak insülin genini aktive eder ve insülin salınımını sağlar. D vitamini eksikliği sonucu insülin salınımı bozulmaktadır (Mitri ve Pittas, 2014). Farelerde yapılmış bir çalışmada VDR' ye sahip olmayan farelerde glukoz yüklemesi sonucunda insülin sekresyonunda bozulma gözlenmiştir. D vitamini takviyesi ile bozulmuş olan insülin sekresyonunun geri kazandırıldığı saptanmıştır (Pittas ve ark., 2007).

D vitamini hücre zarlarından normal kalsiyum akışını düzenler. Yeterli hücre içi sitosolik kalsiyum havuzunu sağlar ve hücre dışındaki kalsiyumun normal seviyelerde kalmasını sağlar. Bununla birlikte D vitamini kalbindin proteininin yapımını destekler. Kalsiyum akışındaki değişiklikler insülin sekresyonu üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmektedir. Hipokalsemi görülen bireylerde bu durumun insülin salgılanmasının bozulmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Pittas ve ark., 2007).

Glukoza bağımlı insülin salınımı kalsiyum bağımlı bir süreç olmakla birlikte hücre içindeki kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Pankreas beta hücrelerine glukoz alımı sonucu potasyum kanalları kapanır. Hücre depolarize olur, kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine kalsiyum girişi ile insülin sekresyonu stimule edilir. Genel anlamda kalsiyumun hücre içi-dışı dengesi insülin hareketini ve glukoz metabolizmasını etkileyici bir faktördür (Şekil 4). Serumdaki kalsiyumun hemen hemen %40'ı albümine bağlanır. Bu nedenle toplam serum kalsiyum düzeyini belirlerken albümin düzeyinin bilinmesi de oldukça önem arz etmektedir (Zhu ve ark., 2019).



Şekil 2. *Pankreas beta hücresinde D vitamini ve kalsiyumun insülin sekresyonuna etkisi (Mitri ve Pittas, 2014 makalesinden modifiye edilerek alınmıştır).*

D Vitamini ve Tip 2 Diyabet ile İlgili Yapılmış Klinik Çalışmalar

Tip 2 diyabetlilerde D vitamini düzeylerinin araştırıldığı pek çok çalışmada bireylerin etnik kökenine bağlı olarak D vitamini düzeylerinde farklılık görülmüştür. Yaşanılan bölgede güneşten yararlanma süresi, yaşam biçimleri, beslenme farklılıkları gibi bireye özgü değişkenler bu tür çalışmaların sonuçlarını etkileyebilmektedir. Vaka kontrol çalışmalarının çoğunda bozulmuş glukoz toleransına sahip hastaların sağlıklı bireylere göre 25-hidroksi D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Pittas ve ark., 2007).

İngiltere'de D vitamini ile tip 2 diyabet ilişkisi için yapılan bir meta-analiz çalışmasında serum D vitamini düzeyi 25ng/ml'den yüksek olan bireylerin, serum D vitamini düzeyi 14 ng/ml'den düşük olan bireylere göre Tip 2 diyabet geliştirme riskinin %43 oranında daha az olduğu belirlenmiştir. Normal glukoz toleransına sahip bireylerde D vitamini takviyesinin insülin direnci üzerinde etkisi bulunamamıştır. Bozulmuş glukoz toleransına sahip bireylerde D vitamini takviyesi ile insülin direncinde iyileşme, insülin duyarlılığında artış olduğu ortaya konmuştur. (Mitri ve Pittas, 2014). Asya kökenli 28 tip 2 diyabet hastası kadınlara 4 hafta boyunca 9570 IU/gün D vitamini takviyesi verilerek insülin sekresyonu, insülin direnci ile D vitamini arasındaki ilişki incelenmiştir. Fakat D vitamini ile insülin direnci ve insülin sekresyonu arasında ilişki kurulamamıştır (Parekh ve ark., 2010).

D vitamini ve Tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen en büyük kohort çalışmalarından biri Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Anketi (NHANES) araştırmasıdır. İspanyol kökenli olmayan beyazlar ve Meksikalı-Amerikalı bireylerde yapılan çalışmada diyabet riski ile 25-OH D vitamini konsantrasyonu arasında ters ilişki bulunmuştur (Scragg ve ark., 2004). ABD (Reis ve ark.,2007), Avrupa (Hypponen ve ark., 2008) ve Çin'de (Lu ve ark., 2009) yapılan diğer büyük çalışmalarda da D vitamini ve Tip 2 diyabet gelişim riski arasında ters ilişki olduğu ortaya konmuştur. Afzal ve arkadaşları (2013), 9841 katılımcı üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum 25-hidroksi D vitamini düzeylerini ölçmüşler, D vitamini düzeyi azaldıkça diyabet riskinde %1,5 oranında artış olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde bir başka çalışmada prediyabetli ve diyabeti olmayan 903 yetişkinde D vitamini düzeyi ölçüldüğünde, D vitamini düzeyi artıkça diyabet riskinin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonunda sağlıklı bireylerde serum D vitamini düzeyinin 50 ng/ml olması gerektiği önerisinde bulunmuşlardır (Park ve ark, 2018). Menopoz sonrası osteoporoza sahip kadınlarda dolaşımdaki 25-hidroksi D vitamini düzeylerinin glukoz parametreleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada glukoz homeostazının iyileşebilmesi için 25-hidroksi D vitamini düzeylerinin 45 ng/ml ve üzerinde olması gerektiği sonucuna varmışlardır (Rubio ve ark., 2018).

Başka bir geniş kapsamlı çalışma ise Hemşirelerin Sağlık Çalışması (NHS) olmuştur. Bu çalışmada 800IU/gün'den daha fazla ve 200 IU/gün'den daha az D vitamini alan kadınlar incelendi. Tip 2 diyabet gelişme riskinin yüksek D vitamini alan grupta %23 oranında azaldığı gözlemlendi. Ayrıca yine bu çalışmada 45 yaş üstü 10006 kadına 1200 mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün D vitamini takviyesi verilerek Tip 2 diyabet riski ölçülmüştür. Kombine takviye alanlarda %33 daha az diyabet riski olduğu sonucuna varılmıştır (Pittas ve ark., 2006).

Kadın Sağlığı Çalışması (WHS)' nda 511IU/gün 'den daha fazla ve 159IU/gün 'den daha az D vitamini takviyesi alan kadınlar izlendi ve D vitaminini yüksek alan grupta %27 oranında diyabet riskinin azaldığı görüldü. (Liu ve ark., 2005). Son yıllarda yapılan en büyük çalışma ABD'de yapılan D Vitamini ve Tip 2 Diyabet (D2D) çalışmasıdır. Bu çalışma ABD'nin 22 farklı şehrinde eş zamanlı yürütülmüştür. Toplamda dört yıl süren çalışmaya 2423 katılımcı sağlanmıştır. D vitamini takviyesinin prediyabetlilerde diyabet riski oluşumunu araştırmayı amaçlamıştır. Plasebo grubuna oranla D vitamini takviyesi alan grubun daha az diyabet geliştirdiği ancak aradaki farkın anlamsız olduğu görüldü (D2d, https://d2dstudy.org/).

Toplam 18 sağlıklı erkekte yapılan bir çift kör paralel çalışmada yedi gün boyunca aktif D vitamini (kalsitriol) takviyesi yapılmıştır. Bunun sonucunda paratiroid hormon konsantrasyonu düşerken, insülin duyarlılığı üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir (Fliser ve ark., 1997).

Sollid ve ark. (2014) 500 prediyabetli ve bir plasebo grubuna haftada 20000 IU kolekalsiferol takviyesi vererek 1 yıl boyunca düzenli periyotlarla gözlem yaptılar. Çalışma sonucu kolekalsiferol takviyesinin glisemik belirteçlerde etkisinin olmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde Forouhi ve ark. (2016) prediyabetlilere dört ay boyunca D_2 ve D_3 içeren 100000 IU/ay takviye verdiklerinde HbA1c düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. Prediyabetli ve düşük D vitaminine sahip Latin kökenli ve Afrikalı Amerikalılara 1 yıl boyunca plasebo grubundan daha yüksek D vitamini seviyesine ulaşmaları için yeterli doz D vitamini takviyesi verilmiş, insülin duyarlılığı ile insülin sekresyonunda D vitamini takviyesine bağlı bir değişiklik görülmemiştir (Davidson ve ark., 2013). Başka bir çalışmada obez ve prediyabetli 92 hastaya 4 ay boyunca 2000 IU D3 ve 800 mg kalsiyum karbonat takviyesi verilmiştir. Bu kombine takviye sonucu insülin sekresyonunda iyileşme gözlemlenmiştir (Mitri ve ark., 2011). Yapılan bir metaanaliz çalışması sonucunda diyabet hastalığı olmayanlarda, D vitamini takviyesinin Tip 2 diyabet oluşum riskini etkilemeden, glukoz ve insülin metabolizmasını iyileştirebileceği öne sürülmüştür. (Tang ve ark., 2018). Benzer şekilde 81 insüline dirençli ve D vitamini eksikliği olan Yeni Zelanda da yaşayan Güney Asyalı kadında D vitamini takviyesinin insülin direncini azalttığı görülmüştür (Von Hurst ve ark., 2010).

Song ve ark. 21 boylamsal kohorttan veriler elde etti. Bu meta analiz toplamda 76220 bireyden oluşmaktaydı ve bunun 4996 sı diyabetliydi. Katılımcılar içerisinde en yüksek D vitamini düzeyine göre tip 2 diyabet gelişim riskinin %38 azaltabileceğini öngördü (Song ve ark., 2013). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında D3 vitamini takviyesinin glukoz homeostazı veya diyabetin önlenmesinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (Seida ve ark., 2014). Yapılan çalışmalardaki farklılıklara

rağmen ortaya çıkan sonuçlar birbiriyle tutarlıdır. Tip 2 diyabet gelişim riskinde, serum 25-dihidroksi D vitamini düzeyi önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir. Birçok randomize klinik çalışma diyabeti olmayan kişilerde D vitamininin insülin duyarlılığı ve glisemi üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

Badawi ve arkadaşları 1928 hastada D vitamini ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi gözlemlemiştir. Hem erkeklerde hem kadınlarda D vitamini ve insülin direnci arasında ters bir ilişki bulunmuştur (Badawi ve ark., 2014). Ancak 2003-2008 yılları arasında 78 birey üzerinde yapılan bir başka çalışmada bireyler normal kilolu ve obez olarak gruplandırılmış, D vitamini düzeyi, obezite ve insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Lamendola ve ark., 2012). Song ve arkadaşlarınca 65 yaş üstü kentsel ve kırsal bölgede yaşayanların serum D vitamin düzeyi ile insülin direnci karşılaştırılmıştır. Kentsel bölgede yaşayanlarda ortalama D vitamini seviyesi her iki cinsiyet için de daha düşük, insülin direnci ise daha yüksek bulunmuştur (Song ve ark., 2014).

D Vitamini, Tip 2 Diyabet ve Kalsiyum ile İlgili Yapılmış Klinik Çalışmalar

Japonya'da yapılan bir çalışmada yalnızca erkeklerde, Kore'de 8313 katılımcı ile yapılan bir başka çalışmada ise yalnızca kadınlarda kalsiyum seviyesi ile Tip 2 diyabet oluşma riski arasında ters korelasyon bulunmuştur (Kirii ve ark., 2009; Oh ve ark., 2017). Avustralya'da 5200 katılımcı ile yapılan bir başka çalışmada ise kalsiyum ve tip 2 diyabet arasında ilişki bulunamamıştır (Gagnon ve ark., 2011). Kore Genom Çalışmasında 10 yıl boyunca diyetle kalsiyum alımı ile tip 2 diyabet riski gözlenmiştir ve yeterli kalsiyum varlığının diyabet riskini azalttığı görülmüştür (Kim ve ark., 2018). Bir başka çalışmada 33951 postmenopozal kadın, 1000 mg/gün elemental kalsiyum ve 400 IU/gün D3 vitamini desteği verilerek 7 yıl boyunca takip edilmiştir. Takip bitiminde 2291 kadına yeni diyabet teşhisi konmuştur. Bu çalışma sonunda verilen D3 vitamini ve kalsiyum takviyesinin tip 2 diyabet geliştirme riskini azaltmadığı bildirilmiştir. Bunun için daha yüksek dozda D3 vitamini alınması gerekebileceği düşünülmektedir (de Boer ve ark, 2008). 5582 yetişkin erkekte süt alımı ile tip 2 riski ilişkilendirilmiş, düşük yağlı süt tüketiminde riskin azaldığı görülmüştür (Reyes-Garcia ve ark., 2018).

Levy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin bağımlı olmayan diyabet hastalarında 3-6 aylık periyodlarla açlık plazma glukozu, kalsiyum, fosfat ve HbA1c düzeylerine bakıldı. Çalışmaya 48 erkek ve 44 kadın katıldı. Bunlardan 18'i yalnızca diyet, 21'i diyetle birlikte oral antidiyabetik, 51'i diyetle birlikte insülin kullanmaktaydı. Yapılan çalışma sonucu plazma kalsiyum seviyesi diyabetik grupta daha yüksek bulunmuştur (Levy ve ark., 1986). Buna zıt olarak bir başka çalışmada 25 diyabet hastası ve

23 sağlıklı kontrol grubunda serum kalsiyum seviyesi ölçüldü. Diyabet grubunda serum iyonize kalsiyum düzeyinin düşük olduğu gözlemlendi (McNair ve ark., 1983). Wareham ve arkadaşlarının çalışmasında serum kalsiyumu ile glukoz toleransı arasındaki ilişki incelendi. Parathormon, 25-hidroksivitamin D ve toplam serum kalsiyumu ölçüldü. 40-65 yaş arasında 1071 birey seçildi. Kalsiyum düzeyi ile glukoz toleransı arasında pozitif ilişki kuruldu (Wareham ve ark., 1997). İspanya'da 2009-2011 yılları arasında obezite kliniğine başvuran 316 kişinin katıldığı bir çalışmada düşük D vitamininin metabolik sendrom, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi araştırıldı. D vitamini eksikliği ile diyabet arasında bir ilişki bulunamadı (Guasch ve ark., 2012).

Shimodaria ve arkadaşları bireyleri cinsiyete göre ayırarak bir çalışma yaptılar. Normoglisemik toleranslı 352 birey (215 erkek ve 137 kadın; yaş ortalaması 40-60) ve prediyabetli 346 kişi(231 erkek ve 85 kadın; yaş ortalaması 45-65) incelendi. Erken faz insülin sekresyonu ; insülinojenik indeks kullanılarak tahmin edildi.Basit doğrusal regresyon analizi normoglisemik toleranslı ve prediyabetli erkeklerde insulojenik indeksin serum kalsiyum ve albumine ayarlanmış kalsiyum seviyeleri ile pozitif korele olduğunu gösterdi. Kadınlarda bu korelasyon tespit edilemedi. Sonuç olarak diyabetik olmayan Japon erkeklerde serum kalsiyum seviyeleri ile erken faz insülin sekresyonu arasında bir ilişki saptanmıştır. Serum kalsiyum seviyeleri erkeklerde beta hücre fonksiyonunun bağımsız bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (Shimodaira ve ark., 2015).

Kanada'da yapılan bir başka çalışmada ise düşük kalsiyum düzeyine sahip kadınlarda glukoz konsantrasyonun ve insülin direncinin de düşük olduğu, yüksek kalsiyum düzeyine sahip olanlarda ise glukoz seviyesinin ve insülin direncinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde ise bu durum görülmemiştir (Sun ve ark., 2005). Yamaguchi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmaya ise Tip 2 diyabetli 271 erkek ve 209 kadın hasta dahil edildi. Serum kalsiyum düzeyleri ile ve parathormonun diyabetle ilişkisi gözlendi. Basit regresyon analizi sonucu serum kalsiyum seviyesinin erkeklerde açlık plazma glukozu, immunoreaktif insülin ve insülin direnci arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu, kadınlarda ise bu ilişkinin olmadığını gösterdi. Çoklu regresyon analizi sonucu erkeklerdeki pozitif ilişki değişmedi. Tip 2 diyabetli erkeklerde serum kalsiyum seviyesi, parathormon ve kemik metabolizmasından bağımsız olarak bozulmuş glukoz toleransı ile de ilişkili bulundu (Yamaguchi ve ark., 2011).

Rooney ve arkadaşlarının çalışmasında başlangıçta diyabeti olmayan yaş ortalaması 54 olan 12800 katılımcıda (%22 siyahi) gözlem yapıldı. 8.8 yıllık takip süresi sonucu 1516 yeni Tip 2 diyabet vakası tespit edildi. Kalsiyum düzeyinin düşüklüğü ile diyabet riski arasındaki ilişki siyahlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Rooney ve ark., 2016). Uzun süre

(23 yıl) takip edilen bir başka çalışmada Tip 2 diyabet geçmişi olmayan 2350 erkek grubunda iyonize kalsiyum ve kardiyometabolik risk faktörleri ölçüldü. 140 Tip 2 diyabet vakası kaydedildi. Aktif kalsiyum ile Tip 2 diyabet ile arasında bir ilişki tanımlanamadı (Zaccardi ve ark., 2015). Bir başka kohort çalışmasında başlangıçta diyabeti olmayan 863 Afrikalı-Amerikalı, Hispanik ve İspanyol kökenli olmayan beyazlar araştırıldı. Serum kalsiyum ile Tip 2 diyabet gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulundu (Lorenzo ve ark., 2014).

Sonuç olarak, D vitamini düzeylerindeki eksikliğin Tip 2 diyabet riskini artırdığı pek çok çalışma tarafından bildirilmiştir. Tip 2 diyabet riskini önlemek için gerekli optimal D vitamini düzeyinin 30-40 ng/ml olması gerektiği düşünülmektedir. Bu düzeyin 40 ng/ml'nin üzerine çıkarılması istenir. Diğer taraftan serum kalsiyum düzeyleri ile Tip 2 diyabet riski arasındaki ilişki cinsiyet, ırk, yaşama bölgesi gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu derlemenin ileride planlanması düşünülen D vitamini, Tip 2 diyabet ve kalsiyum arasındaki bağlantıların araştırılmasına yönelik pek çok çalışmaya ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akkuş, Ö. (2015) *Tip 2 diyabeti olan ve olmayan bireylerin serum D vitamini, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri ile beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması*.(Doktora Tezi). Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
2. Orhan Y. Diabetes mellitus. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, (Sencer E, ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 246-286, 2001.
3. Danescu, LG., Levy, S., Levy J.(2009). Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*, 35(1), 11-17.
4. Yüzügülen, Ö. (2018*). Prediyabet hastalarında D vitamini ve parathormona göre insülin duyarlılığının değerlendirilmesi*. (Uzmanlık Tezi). Kafkas Üniversitesi Tip Fakültesi,Kars.
5. Mitri, J. and Pittas, A. (2014). Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab. Clin. North. Am.,* 43(1) , 205-232. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.010.
6. Holick, M.F. (2007).Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 357(3), 266-281.
7. Türken, M.(2011) *Tip 1 ve Tip 2 diyabetus mellitus hastalıklarının patogenezinde D vitamini eksikliğinin rolünün araştırılması*. (Biyokimya Uzmanlık Tezi). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,Diyarbakır.
8. Karagüzel, G.(2012) Vitamin D and bone. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*., 8(2), 24-28.
9. Öngen, B., Kabaroğlu, C., Parıldar, Z. (2008). D vitaminin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi,* 6(1), 23-31.
10. Di Rosa, M., Malaguarnera, M., Nicoletti, F., Malaguarnera, L.(2011) Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*, 134(2), 123-139.
11. Tezcan, F.İ.(2012) Vitamin D and immun system. *Türkiye Klinikleri J. Pedatr. Sci.*, 8 (2), 66-68.
12. Aranow, C. (2011) Vitamin D and the Immun System. *J. Investig. Med.,* 59(6) , 881–886. doi:10.231/JIM.0b013e31821b8755.
13. Combs, G.F.(2012) Vitamin D. *The Vitamins, Forth edition. USA, Academic Press*. 171.
14. Kayaalp Oğuz(2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. (12. Baskı, Cilt 2, 1134 s.) Ankara; Pelikan Yayıncılık.
15. Pittas, A., Lau, J., Hu, F., Dawson-Hughes, B. (2007). The Role of vıtamın d and calcıum ın type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J.Clin.Endocrınol Metab ,* 92(6) , 2017-2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.

16. Zhu,J., Xun, P., Bae, J.C., Kim, J. H., Kim, D. J., Yang, K., He, K. (2019). Circulating calcium levels and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *British Journal Of Nutrition*, 122(4), 376-387. doi:10.1017/S0007114519001430.

17. Parekh, D., Sarathi, V., Shivane, V.K., et al. (2010) Pilot study to evaluate the effect of shortterm improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr. Pract*., 16, 600-608. doi: 10.4158/EP09300.OR.

18. Scragg, R., Sowers, M., Bell, C.(2004) Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 27, 2813-2818. doi: 10.2337/diacare.27.12.2813.

19. Reis, J.P., von Muhlen, D., Kritz-Silverstein, D., et al. (2007) Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care*, 30, 1549–1555. doi: 10.2337/dc06-2438.

20. Hypponen, E., Boucher, B.J., Berry, D.J., et al. (2008) 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*, 57, 298–305. doi: 10.2337/db07-1122.

21. Lu, L., Yu, Z., Pan, A., et al. (2009) Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*, 32, 1278–1283. doi: 10.2337/dc09-0209.

22. Afzal, S., Bojesen, S.E., Nordestgaard, B.G.(2013) Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and metaanalysis. *Clin. Chem.,* 59, 381–391. doi: 10.1373/clinchem.2012.193003.

23. Park, S.K., Garland, C.F., Gorham, E.D., BuDoff, L., Barrett-Connor, E. (2018) Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of type 2 diabetes and pre-diabetes: 12-year cohort study.*PLOS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0193070.

24. Àvila-Rubio, V., Garcia-Fontana, B., Novo-Rodriguez, C., Cantero-Hinojosa, J., Reyes-Garcia, R., Munoz-Torres, M.(2018) Higher Levels of Serum 25-Hydroxyvitamin D Are Related to Improved Glucose Homeostasis in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *J. Women's Health*, 27, 1007–1015. doi: 10.1089/jwh.2017.6806.

25. Pittas, A.G., Dawson-Hughes, B., Li, T., et al.(2006). Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 29, 650-656. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961.

26. Liu, S., Song, Y., Ford, E.S., et al. (2005) Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care,* 28, 2926–2932. doi: 10.2337/diacare.28.12.2926.

27. D2D Study (2020). Erişim adresi https://d2dstudy.org/ .

28. Fliser, D., Stefanski, A., Franek, E., et al.(1997) No effect of calcitriol on insülin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.*, 27, 629–633. doi: 10.1046/j.1365-2362.1997.1520699.x.

29. Sollid, S.T., Hutchinson, M.Y.S., Fuskevag, O.M., Figenschau, Y., Joakimsen R.M., Schirmer, H., Njolstad, I., Svartberg, J., Kamycheva, E., Jorde, R.(2014) No effect of high-dose vitamin D supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care*, 37, 2123–2131. doi: 10.2337/dc14-0218.

30. Forouhi, N.G., Menon, R.K., Sharp, S.J., Mannan, N., Timms, P.M., Martineau, A.R., Rickard, A.P., Boucher, B.J., Chowdhury, T.A., Griffiths, C.J., et al.(2016) Effects of vitamin D2 or D3 supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: Results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab,* 18, 392–400. doi: 10.1111/dom.12625.

31. Davidson, M.B., Duran, P., Lee, M.L., Friedman, T.C.(2013) High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*, 36, 260–266. doi: 10.2337/dc12-1204.

32. Mitri, J., Dawson-Hughes, B., Hu, F.B., Pittas, A.G.(2011) Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insülin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: The Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr,* 94, 486–494. doi: 10.3945/ajcn.111.011684.

33. Tang, H., Li, D., Li, Y., Zhang, X., Song, Y., Li, X.(2018) Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose and İnsülin Homeostasis and Incident Diabetes among Nondiabetic Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Endocrinol,* 2018, 7908764. doi: 10.1155/2018/7908764.

34. Von Hurst, P.R., Stonehouse, W., Coad, J.(2010) Vitamin D supplementation reduces insülin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insülin resistant and vitamin D deficient—A randomised, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.,* 103, 549. doi: 10.1017/S0007114509992017.

35. Song, Y., Wang, L., Pittas, A.G., Del Gobbo, LC., Zhang, C., Manson, J.E., Hu, F.B.(2013) Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care,* 36(5),1422–1428. doi: 10.2337/dc12-0962.

36. Seida, J.C., Mitri, J., Colmers, I.N., Majumdar, S.R., Davidson, M.B., Edwards, A.L., Hanley, D.A., Pittas, A.G., Tjosvold, L., Johnson, J.A.(2014) Clinical review: effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol Metab*., 99(10), 3551–3560. doi: 10.1210/jc.2014-2136.

37. Badawi, A., Sayegh, S., Sadoun, E., Al-Thani, M., Arora, P., Haddad, P.S.(2014) Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. *Targets and Therapy*, 7, 297–303. doi: 10.2147/DMSO.S60569.

38. Lamendola, C.A., Ariel, D., Feldman, D., Reaven, G.M.(2012) Relations between obesity, insülin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*, 95, 1055–9. doi: 10.3945/ajcn.111.032060.

39. Song, B.M., Rhee, Y., Kim, C.O., Youm, Y., Kim, K.M., Lee, E.Y., Lee, J.M., Yoon, Y.M., Kim, H.C.(2014) Urban-Rural Differences Explain the Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and İnsülin Resistance in Korea. *Nutrients,* 6(12), 5806–5818. doi: 10.3390/nu6125806.

40. Kirii, K., Mizoue, T., Iso, H., Takahashi, Y., Kato, M., Inoue, M., Noda, M., Tsugane S.(2009) Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort. *Diabetologia,* 52, 2542–2550. doi: 10.1007/s00125-009-1554-x.

41. Oh, J.M., Woo, H.W., Kim, M.K., Lee, Y.H., Shin, D.H., Shin M.H., Choi, B.Y.(2017) Dietary total, animal, vegetable calcium and type 2 diabetes incidence among Korean adults: The Korean Multi-Rural Communities Cohort (MRCohort) *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 27, 1152–1164. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.005.

42. Gagnon, C., Lu, Z.X., Magliano, D.J., Dunstan, D.W., Shaw, J.E., Zimmet, P.Z., Sikaris, K., Grantham, N., Ebeling, P.R., Daly, R.M.(2011) Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: Results from a national, population-based prospective study (the Australian diabetes, obesity and lifestyle study) *Diabetes Care,* 34, 1133–1138. doi: 10.2337/dc10-2167.

43. Kim, K.N., Oh, S.Y., Hong, Y.C.(2018) Associations of serum calcium levels and dietary calcium intake with incident type 2 diabetes over 10 years: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) *Diabetol. Metab. Syndr*., 10 , 50. doi: 10.1186/s13098-018-0349-y.

44. de Boer, I.H., Tinker, L.F., Connelly, S., Curb, J.D., Howard, B.V., Kestenbaum, B., Larson, J.C., Manson, J.E., Margolis, K.L., Siscovick, D.S., Weiss, N.S.; Women's Health Initiative Investigators.(2008) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*, 31(4), 701–707. doi: 10.2337/dc07-1829.

45. Reyes-Garcia, R., Mendoza, N., Palacios, S., Salas, N., Quesada-Charneco, M., Garcia-Martin, A., Fonolla, J., Lara-Villoslada, F., Muñoz-Torres, M.(2018) Effects of Daily Intake of Calcium and Vitamin D-Enriched Milk in Healthy Postmenopausal Women: A Randomized, Controlled, Double-Blind Nutritional Study. *J. Women's Heal.,* 27, 561–568. doi: 10.1089/jwh.2017.6655.

46. Levy, J., Stern, Z., Gutman, A., et al. (1986) Plasma calcium and phosphate levels in an adult noninsülin-dependent diabetic population. *Calcif Tissue Int*, 39, 316–318. doi: 10.1007/BF02555197.

47. McNair, P., Fogh-Andersen, N., Madsbad, S., et al. (1983) Dcereased serum concentration of ionized calcium in insülin-dependent human diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.*, 13, 267–270. doi: 10.1111/j.1365-2362.1983.tb00099.x.

48. Wareham, N.J., Byrne, C.D., Carr, C., et al. (1997) Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. Metabolism, 46, 1171–1177. doi: 10.1016/s0026-0495(97)90212-2.

49. Guasch, A., Bulló, M., Rabassa, A., et al. (2012) Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*, 11, 149. doi: 10.1186/1475-2840-11-149.

50. Shimodaira, M., Niwa, T., Nakajima, K., et al. (2015) The relationship between serum calcium level and early-phase insülin secretion in normoglycemic and pre-diabetic individuals. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*, 123, 165–169. doi: 10.1055/s-0034-1394382.

51. Sun, G., Vasdev, S., Martin, G.R., et al. (2005) Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insülin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. *Diabetes*, 54, 3336–3339. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3336.

52. Yamaguchi, T., Kanazawa, I., Takaoka, S., et al. (2011) Serum calcium is positively correlated with fasting plasma glucose and insülin resistance, independent of parathyroid hormone, in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 60, 1334–1339. doi: 10.1016/j.metabol.2011.02.003.

53. Rooney, M.R., Pankow, J.S., Sibley, S.D., et al. (2016) Serum calcium and incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. J. Clin. Nutr.*,104, 1023–1029. doi: 10.3945/ajcn.115.130021.

54. Zaccardi, F., Webb, D.R., Carter, P., et al. (2015) Association between direct measurement of active serum calcium and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective study. *Nutr. Metab. Cardiovasc Dis.*, 25, 562–568. doi: 10.1016/j.numecd.2015.02.013.

55. Lorenzo, C., Hanley, A.J., Rewers, M.J., et al. (2014) Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the insülin resistance atherosclerosis study. *Diabetologia*, 57, 1366–1374. doi: 10.1007/s00125-014-3241-9.

Bölüm 43

ANAL BÖLGE KANSERLERİ ÜZERİNE BİR GÜNCELLEME

Uğur TOPAL[1]

1 Op Dr UĞUR TOPAL Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hasthanesi Genel Cerrahi Departmanı

Giriş

Anal kanal kanserine nadiren rastlanır ve tüm anorektal malignitelerin% 4'ünü, gastrointestinal malignitelerin ise %1.5'ini oluşturur. (1, 2) Bununla birlikte, son yıllarda anal kanser insidansı küresel olarak artan bir eğilim göstermiştir. Ancak aynı zamanda, bu hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında, etkili tedavi modalitelerinin evrimleşmesine yol açan gözle görülür bir ilerleme kaydedilmiştir. (3) Küresel olarak kültürel değişiklikler, çeşitli tanımlanabilir risk faktörlerini ortaya çıkarmıştır Primer tedavi abdominoperineal rezeksiyondan organ koruyucu kemoradyasyon tedavisine doğru köklü bir değişikliğe uğramıştır. Hastalığın erken teşhisi ve önlenmesi için tarama kavramları da son zamanlarda gündeme gelmiştir. Bu makale, bu hastalığı son gelişmeler ışığında gözden geçirmek amacıyla sunulmuştur.

Anatomi

Anal kanal, kalın bağırsağın kaudal bölümüdür ve anal sfinkter kompleksinin tepesinde rektumun puborektalis askıya girdiği seviyede başlar. Bu nokta, dijital rektal muayenede kalınlaşmış bir sırt olarak palpe edilebilir ve anorektal "demet" veya "halka" olarak adlandırılır. Anal kanal yaklaşık 4 cm uzunluğundadır ve anal çıkıntı denilen noktaya distal olarak uzanır. Anal çıkıntı, görsel olarak, kalçanın hafifçe geri çekilmesi üzerine anal kanalın kapalı kalan kısmı olarak tanımlanabilir. Anal sınır kabaca palpe edilebilen intersfinkterik oluk veya iç sfinkter kasının en dış sınırı ile çakışır. Anal sınırın dışında anal sınır bulunur. Bu aynı zamanda perianal deri olarak da adlandırılır ve genellikle 5 cm'lik bir yarıçapı kapsar. Üst anal kanal, dentat hatta skuamöz epitele geçiş yapan kolon dokusu ile kaplıdır. Anal kolonların sonlandırılmasıyla tanımlanan dentat çizgi, anal sınırın 1 ila 2 cm yukarısında yer alır. Anal kanalın yassı epitelinde saç folikülleri, apokrin bezleri ve ter bezleri gibi epidermal uzantılar yoktur. Perianal sınır, uzantılarla birlikte gerçek skuamöz epitelyumu taşır(4).

İnsidans

2014 yılında yaklaşık 6000 yeni anal kanal epitel tümörü vakası Avrupa'da meydana geldi ve tüm kanserlerin% 2'sini oluşturdu Kadınlarda görülme oranı 1.5 ile erkeklerden daha yüksektir. Avrupa'da 2000–2007 döneminde, yaşa göre ayarlanmış insidans istatistiksel olarak 100.000 / yıl başına 0,8'den 1'e yükselmiştir Ayrıca SEER veri tabanında bildirildiği üzere ABD'de 2003–2013 tanı döneminde insidans her yıl ortalama% 2,2 arttı(5)

Prevelans

Anal kanalın epitelyal tümör prevalansı, yani mevcut veya daha önceden anal kanal kanseri tanısı ile yaşayan insan sayısı, RARECAREnet projesi sayesinde ortaya koyulmuştur. 2008'de yaklaşık 48.000 kişi anal kanal teşhisi ile hayattaydı, oran 100.000'de 9,4'tür. Anal kanal kanseri olan toplam popülasyonun % 21'i uzun süredir hayatta kalan, yani indeks tarihinden 15 veya daha fazla yıl önce tanı konulan bir tanı ile yaşayan insanlardır (5).

Etiyoloji ve risk faktörleri

Geçen yüzyılın çoğunda, kronik tahriş ve yaralanma anal kanserin gelişiminde önemli faktörler olduğu düşünülmektedir. İnsan Papilloma virüsü ile cinsel yolla bulaşan enfeksiyon, sigara içimi, immünosupresyon ve cinsel uygulamalar dahil olmak üzere, anal kanser için diğer risk faktörlerini farklı çalışmalar belirlemiştir.

İnsan papilloma virüsü (HPV)

Son veriler, çoğu skuamöz hücre anal kanserinin, kadınlarda rahim ağzı kanserine neden olan virüs olan insan papilloma virüsü (HPV) tarafından enfeksiyonla bağlantılı olduğunu göstermektedir (6-7). İnsan papilloma virüsleri (HPV'ler), skuamöz epitel enfeksiyonuna neden olan büyük bir çift sarmallı, küçük DNA virüsleri ailesidir. (8) Bazı alt tipler papilloma (siğiller, kondiloma acuminatum) neden olduğu için papilloma virüsü olarak adlandırılır. Virüsün yaklaşık 100 alt tipi vardır, ancak anal kanserle güçlü bir şekilde ilişkili olana HPV-16 denir. HPV-16'nın yanı sıra, HPV 18, HPV 31, HPV 33 ve HPV 45'i içeren diğer bazı suşlar da anal kansere bağlıdır. Bunlar ayrıca kadınlarda vulva, vajinal ve servikal karsinomlar ve erkeklerde penis kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Vücudun enfekte bir bölgesi ile cilt teması varsa, HPV bir kişiden diğerine yayılır. HPV, vajinal ilişki, anal ilişki ve oral seks içeren cinsel ilişki sırasında bulaşabilir, ancak virüs bulaşmak için seks zorunlu değildir. HPV enfeksiyonunun tamamen önlenmesi için en etkili tek yöntem, enfekte kişinin anogenital bölgelerle temasından mutlak kaçınmaktır. HPV enfeksiyonu yaygın olarak ortaya çıkar ve vücut kendi başına bu enfeksiyonların çoğunu temizler, ancak bazı durumlarda enfeksiyon kronikleşme eğilimindedir. (8) Bu kronik enfeksiyonlar, özellikle yüksek riskli HPV alt tipleri ile anal kanser dahil bazı kanserlerin nedeni olabilir. Sünnetin HPV enfeksiyonu kapma olasılığı üzerindeki etkilerini araştırmak için çalışmalar yapılmış ve sünnet edilmemiş erkeklerin HPV ile enfekte olma ve bunu partnerlerine geçirme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. (9,10) Bu bulgunun net bir açıklaması olmamakla birlikte, sınırlı penisin glansında açıkta kalan cildin HPV enfeksiyonuna daha dirençli hale getirecek

değişikliklere uğradığı ileri sürülmektedir. Diğer bir teori ise sünnet derisinin yüzeyinin (sünnetle alınan) HPV enfeksiyonuna daha kolay yatkın olabileceğidir. Ancak sünnet, HPV enfeksiyonuna karşı tam bir koruma sağlamaz - sünnetli erkekler yine de enfekte olabilir ve cinsel partnerleri enfekte edebilir.

HIV enfeksiyonu

HIV enfeksiyonunun anal kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur ve bu kanser, erkeklerle seks yapan HIV ile enfekte erkeklerde salgın oranlara ulaşmıştır. HIV için etkili ilaç tedavisi, AIDS ile ilgili birçok hastalık riskini azaltmıştır, ancak anal kanser durumunda aynısı sağlanamamıştır. (11,12)

Cinsel aktivite

Karışık cinsel davranış, HPV ve HIV enfeksiyonu riskini artırarak anal kanser riskini artırır. Alıcı anal ilişki, HPV'ye cinsel maruziyetten kaynaklanan HIV negatifliğine rağmen, özellikle 30 yaşın altındaki erkeklerde olduğu kadar kadınlarda da anal kanser riskini artırır. ABD'de erkeklerle seks yapan erkeklerde (MSM) anal kanser görülme sıklığı, kadınlarda rahim ağzı kanseri görülme sıklığından daha yüksektir.

Sigara içmek

Literatürde sigara, anal kanser riskini artıran bağımsız bir faktör olarak tanımlanmıştır. Sigarayı bırakmanın bu riski azalttığı bulunmuştur. (13)

HIV'den kaynaklanmayan kronik immünosupresyon

Bağışıklığı azalmış kişilerde, örneğin immünsüpresanlarla yapılan organ nakli sonrası vakalar, daha yüksek anal kanser oranlarına sahiptir. (14

Cinsiyet

Kadınların anal kanserden muzdarip olma olasılığı erkeklerden daha yüksektir ve literatürde 5: 1'lik bir orandan bile bahsedilmiştir. Bu kısmen kadınlarda yüksek HPV enfeksiyonu prevelansı nedeniyle (2,6,8). Kadınlar için, bazı faktörler, artmış genital HPV enfeksiyonu ve dolayısıyla anal kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir, örneğin:

o Erken yaşta seks yapmaya başlamış olmak

o Birden fazla cinsel partnere sahip olmak

o Birçok partneri olan bir cinsel partnere sahip olmak

o Sünnetsiz cinsel partnere sahip olmak.

Irk

Hispanik erkekler, Hispanik olmayan erkeklere göre daha düşük anal SCC insidansına sahipti, ancak Hispanik ve Hispanik olmayan kadınlar arasında benzer bir fark gözlenmedi. Cress ve Holly ayrıca Hispanik kadınların Hispanik erkeklerden daha yüksek bir anal kanser oranına sahip olduklarını ve İspanyolların genel olarak beyaz ve siyahlardan daha düşük bir anal kanser insidansına sahip olduğunu buldu (15). Siyah erkeklerin beyaz erkeklerden önemli ölçüde daha yüksek anal SCC insidansına sahip olduğu ve siyah kadınların beyaz kadınlardan önemli ölçüde daha düşük bir insidansa sahip olduğu bildirildiCrohn hastalığı

Crohn hastalığı

Uzun süredir devam eden Crohn hastalığı olan vakalar, özellikle aktif perianal hastalığı olanlar, anal kanser gelişimi için istatistiksel olarak daha yüksek riske sahiptir. Crohn hastalığı vakalarında, tüm kolorektal kanserlerin bir oranı olarak anal kanserin göreli insidansı yaklaşık% 14 iken, Crohn hastalığı olmayanlarda benzer insidans sadece% 1,4'tür. Crohn hastalığında anal kanserin bu artmış insidansı için, enflamatuar bağırsak hastalığında malignite gelişme eğiliminin genel olarak artmış bir eğilimini ve fistül gibi kronik hastalıklara bağlı olarak perianal bölgede uzun süreli enflamasyonların genel olarak daha yüksek insidansını içeren farklı olası nedenler önerilmiştir(16).

Histolojik tipler

Skuamöz hücreli karsinom

Anal kanalda en yaygın bulunan invaziv kanseri temsil eder ve tüm anal kanal kanserlerinin% 80'ini oluşturur.4 4 histolojik alt tip vardır - skuamöz, geçiş bölgesi, bazaloid veya kloakajenik ve mukoepidermoid Hastalar çoğunlukla 65-75 yaşları arasında her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülmektedir klinik özellikler genellikle spesifik değildir ve ağrı, kaşıntı, yanma, kanama, elle tutulur yumru ve akıntıyı içerir. Muayenede, kıvrık kenarları kıvrılmış tipik bir ülsere lezyon vardır. Deri altı dokularda ülseratif lezyonun palpe edilebilen bir tabanı olabilir. Bu durum genellikle anal fissür, fistül, egzama veya hemoroid gibi diğer yaygın benign lezyonlar olarak yanlış teşhis edilir; bu nedenle konservatif tedaviye yanıt vermeyen her kalıcı anal sınır lezyonu için yüksek derecede şüphe ve biyopsi önerilir. Biyopsi, bu lezyonların çoğunun iyi veya orta derecede farklılaşmış keratinize SCC olduğunu ortaya koymaktadır(17).

Adenokarsinom

Primer anal kanal adenokarsinomu nadirdir. Anal kanserlerin yaklaşık% 10 ila% 20'sini oluşturur.8 SCC'den sonra anal kanalın en sık görülen ikinci malignitesidir, ancak daha agresif kabul edilir. Bu malignite, histolojik olarak dentat hattına yakın bulunan glandüler hücrelerden kaynaklanır. Bu kanserleri hem rektal hem de anal kanser olarak sınıflandırmak zordur, özellikle tümörün yeri cerrahi anal kanalın üst noktasında olan anorektal bileşkede ise. Bu nedenle, bu tür kanserlerin çoğunun, distal olarak yayılan rektal kanserleri temsil ettiği düşünülmektedir (17,18)

Melanoma

Anal melanom, tüm anal kanal tümörlerinin% 1 ila% 4'ünü ve tüm melanomların% 0.3'ünü temsil eden başka bir nadir malignitedir. Gastrointestinal sistemde en sık görülen malign melanom yerleşimidir. Prognozu çok kötüdür, 5 yıllık sağkalım tipik olarak% 33. Beyazları etkileme eğilimindedir ve hafif bir kadın üstünlüğüne sahiptir. En sık anorektal kanama, anal ağrı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, ele gelen kitle veya tenesmus ile ortaya çıkar. Anal melanomlar, küçük polipoid lezyonlardan, çoğu pigmentli olan rektal kubbeye çıkıntı yapan büyük ülsere olanlara kadar çeşitli görünümlere sahiptir. Bu lezyonlar sıklıkla tromboze hemoroid olarak yanlış teşhis edilir ve bu doğru tanıdaki gecikme prognozlarını kötüleştirir. Lenf düğümü metastazları kasık lenf düğümlerinde, iç iliak düğümlerde veya mezorektal düğümlerde sunum sırasında yaygındır(19).

Bazal hücreli karsinom

Anal kanalın bazal hücreli karsinomu (BCC) tüm anal kanserlerin% 0,2'sini oluşturur. BCC tipik olarak ciltte yüksek ultraviyole ışığa maruz kalan bölgelerde bulunur. BCC için risk faktörleri, bazal hücre nevüs sendromu veya kseroderma pigmentozum gibi önceden var olan cilt durumlarının yanı sıra herhangi bir kronik enflamasyon öyküsü, radyasyon, travma veya yanıkları içerir. Cildin diğer bölgelerinde bulunan BCC'ye benzer şekilde, bu lezyonlar tipik olarak merkezi bir ülserasyon ve yükseltilmiş bir inci bordürü ile kendini gösterir. Genellikle hemoroid veya anal fissür olarak yanlış teşhis edilirler(20)

Tarama

Anal kanser için yüksek riskli gruplar belirlendiğinden, son literatürdeki birkaç çalışma bu yüksek risk gruplarında tarama konusunu ele almıştır. Servikal Papanicolaou (Pap) yaymasına benzer çizgilerde anal kanser için olası bir tarama yöntemi olarak sitolojik analiz için anal swablar önerilmiştir. Anal sitolojinin duyarlılığı% 50-% 80 arasında değişir ve oranlar HIV pozitif popülasyonda daha yüksektir. Son çalışmalar, HIV

pozitif ve HIV negatif eşcinsel ve biseksüel erkeklerin 2-3 yıllık aralıklarla taranmasının uygun maliyetli olabileceğini ve genel yaşam beklentisi üzerinde önemli faydalar sağlayabileceğini önermektedir. Tarama için potansiyel bir rolün olduğu diğer gruplar, cinsel uygulamalarından bağımsız olarak tüm HIV pozitif bireyleri, organ nakli sonrası vakalar gibi bağışıklığı zayıflamış ve geçmişte servikal displazi / kanser öyküsü olan kadınları içerir(21).

Belirti ve bulgular

Anal kanserin semptomları spesifik değildir. Parlak kırmızı rektal kanama, kaşıntı ve rahatsızlık yaygındır; genellikle süreksizdirler ve hastayı alarma geçirmeyebilir; Anal kanserlerin% 70-% 80'i başlangıçta iyi huylu koşullar olarak teşhis edilir. Bowen hastalığı olan hastalar sıklıkla uzun süreli perianal kaşıntı ile başvurur. Paget hastalığı olan hastalar asemptomatik olabilir, perianal kaşıntıya sahip olabilir veya kanayan eritemli plağa sahip olabilir. Anal kanserin Paget hastalığı, lökoplaki, hemoroid, fissür ve fistüllerle sıklıkla ilişkilendirilmesi tanıyı zorlaştırır. Tüm bu nedenlerden ötürü hastaların çoğu ilerlemiş hastalıkla başvurur (maksimum çapı 4 cm veya daha fazla olan vakaların% 60-70'i). Dışkılama sırasında ağrı veya anal akıntı veya bağırsak alışkanlıklarının değişmesi gibi semptomlar daha büyük lezyonlara işaret eder; inkontinans ve rektovajinal fistül genellikle daha ileri vakalarda bulunur. Anal kanal kanseri genellikle hafifçe yükselmiş sertleşmiş sınırları olan infiltre bir ülser olarak gelişir; kanalın üst kısmında polipoid yönden nadiren büyüyebilir, ancak ilgili infiltre edici bir bileşeni muhafaza eder. Alt kanal tümörleri geniş paternlerle büyüyebilir; anüste veya vajinanın arka kısmında bir yumru hissedilebilir. Anal açıklığın yanı sıra distal rektum tutulumu yaygındır; komşu organlara uzanım vajina, prostat veya iskiorektal boşluk – hastaların % 15-20'sinde görülür; bu durumda tümör kendini perianal apse veya fistül olarak gösterebilir. Kasıkta genişlemiş bir lenf düğümü, semptomsuz bir anal kanserin ilk belirtisi olabilir. İnflamatuar düğüm veya fıtık teşhisi, tedavide ciddi gecikmelere neden olabilir. Bazen hepatik metastazlar anal kanser teşhisine yol açabilir(22)

Teşhis

Anal bölgenin dikkatli dijital muayenesi, anal kanserin varlığı, yeri ve boyutu hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Herhangi bir şüpheli alanın biyopsisi, tip C bazında önerilir.Vajinal ve perianal palpasyon, rekto-vajinal duvar ve lateral dokuların infiltrasyon derecesini belirlemede çok yardımcıdır. Anorektal muayene ağrılıysa veya anüler stenoz varsa, genel anestezi altında C tipi bazda yeniden muayene önerilir.Perirektal metastatik lenf düğümleri dijital muayenede tespit edilebilir, ancak mo-

dern görüntüleme değerlendirmeleri daha doğru olabilir.Kasık düğümleri palpasyonla kolayca tespit edilir, ancak doğalar erken katılımda zor değerlendirme. Hastaların yaklaşık üçte birinde kasık düğümleri büyümüştür, ancak sadece% 50'sinde patolojik tutulum vardır PET'in son zamanlarda kullanılması, klinik kanıtların yokluğunda patolojik alımın saptanması ile lenf düğümü istasyonlarının durumunun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlamıştır(23)

Patolojik tanı

Anal kanal veya kenar boşluğundaki herhangi bir şüpheli alanın biyopsisi, tip C bazında önerilir. Büyümüş kasık lenf düğümlerinin patolojik olarak tespit edilmesi gerekir. Bazı durumlarda biyopsi genel anestezi altında yapılmalıdır. Genişlemiş kasık lenf düğümlerinin iğne biyopsisi tip C bazında önerilir. Oldukça şüpheli bir lenf düğümünde ince iğne biyopsisi negatifse, C tipi temelinde cerrahi biyopsi önerilir.

Evreleme

3–4 cm uzunluğundaki anal kanal, bağırsağın terminal kısmıdır ve ano-rektal halkadan perineal deri ile birleşme noktasına (Anal Verge) uzanır. Rektal muayene ile açıkça tanımlanabilen ano-rektal halka, iç sfinkterin üst kısmındaki kas liflerinin, longitudinal puborektalis kasının distal kısmının ve derin kısmının kesişmesiyle oluşan kas demeti olarak tanımlanır. dış anal sfinkter. anal kanalın bu kısmını örten epitel kolumnar tiptedir. Dentat veya pektinat çizgi, anal bezlerin açıldığı alandır ve proksimal kanalın kolumnar epitelyumu ile distal kanalın tabakalı skuamöz epitelyumu arasındaki geçiş bölgesini temsil eder. Anal kanalın bu bölümünü kaplayan epitel, "geçiş" olarak adlandırılır ve sütunlu, kübik, skuamöz ve geçiş epitelini içerir. Proksimal anal kanal mukozası endodermadan kaynaklanır ve hipogastrik damarlardan lenfatik ve venöz drenaj vardır. Distal anal kanalın mukozası ektodermal kökenlidir ve inferior hemoroidal damarlardan lenfatik ve venöz drenaj vardır. Bu son alan, pudendal sinirin dalları aracılığıyla somatik sinir sisteminden duyusal innervasyona sahiptir. Anal kanal, glandüler mukozadan skuamöz olana geçişi gösteren dentat çizgi ile bölünmüştür. Bu muko-kütanöz bağlantı, anal kanalı anal sınırdan (perianal deri) ayırmak için referans noktası olarak kabul edilir. Anal sınırdan itibaren 5 cm yarıçap içinde eşmerkezli olarak gelişen ve saç köklerini içeren skuamöz keratinize epitel ile örtülü kutanöz bölgedir. Anal sınırda bulunan tümörler perianal derininkine benzerdir ve özellikle küçük (maksimum boyutta <3 cm) ve iyi diferansiye olduklarında, geniş lokal özel eksizyon ile yüksek kür oranlarına sahiptir. Bu aynı zamanda muhtemelen bu tümörlerin çok daha erken aşamalarda daha kolay tespit edilebilmesinden kaynaklanmaktadır(5,24)

Anal tümörlerin tedavisinde radikal cerrahi artık ilk seçenek olmadığından bu tümörler klinik olarak fizik muayene ve röntgen görüntüleri ile değerlendirilmektedir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından belirtildiği gibi, anal tümörler şu anda tümörün boyutuna ve lenf düğümlerinin ve metastazın (TNM) varlığına göre evrelenmektedir. Tümör kategorisi (T) vajina ve prostat gibi komşu yapıların boyutuna ve istilasına göre belirlenir. Lenf düğümü evrelemesi, ilgili perirektal lenf düğümlerinin, pelvik veya kasık pozisyonuna dayanır. Perianal deri (anal sınır) kanserleri (melanom dahil) kutanöz olarak kabul edilir(5,24)

[18F] florodeoksiglukozlu (FDG-PET / CT) Pozitron emisyon tomografisi (PET) / BT, ilgili lenf düğümlerini belirlemede yüksek bir duyarlılığa sahiptir, çünkü anal karsinomların çoğu FDG-aviddir. Birkaç çalışma, FDG PET / BT'nin, evrelemeyi yükseltmeye doğru bir eğilimle vakaların yaklaşık% 20'sinde evrelemeyi değiştirebileceğini ve vakaların yaklaşık% 3-5'inde tedavi amacını değiştirebileceğini göstermiştir. FDG PET / CT'nin tedavi üzerindeki ana etkisi, ilgili lenf düğümlerinin belirlenmesindeki yüksek hassasiyetinden ve metabolik olarak aktif tümör bölgelerini tanımlayarak radyasyon tedavisi planlamasını etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, FDG PET, mevcut ABD Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı tedavi önerilerinde önerilmiştir(5,24) BT ile karşılaştırıldığında, pelvis MRG'si, özellikle sfinkter ve kasları olmak üzere lokal yapıların olası invazyonunun ve mezorektal lenf düğümlerinin değerlendirilmesi için daha iyi anatomik ayrıntılar sağlar;

İğne aspirasyon biyopsisi ile biyopsi genellikle yalnızca klinik olarak palpe edilebilen kasık düğümleri veya BT veya MRI'da 10 mm'den büyük büyümüş olanlar için yapılır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), hastalığın mikrometastatik yayılmasını ortaya çıkarabilir ve tanısal görüntülemeden daha doğru olabilir, ancak doğru şekilde değerlendirilmemiştir. Skuamöz hücreli karsinom antijeni (SCCAg), anal kanalın karsinomları tarafından eksprese edilen bir serum tümör belirtecidir ve tümör evresi ve / veya nodal durumu ile ilgili olabilir, ancak tanı ve takipte klinik faydası tartışmalıdır.(5,24)

Klinik olarak negatif inguinal düğümleri olan T1 ve T2 evrelerinde tümörlü hastalar düşük inguinal rekürrens insidansına sahiptir. Bu durum , bu yerlerde adjuvan radyoterapi ile tedavi edilen çoğu hastada aşırı tedaviye işaret ediyor gibi görünmektedir. Mikroskobik inguinal hastalığı olan hastaların doğru bir şekilde tanımlanması sonuçları iyileştirebilir. Yararlı bir araç olabilse de, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) kullanımına ilişkin mevcut veriler henüz rutin olarak kullanımını desteklememektedir. Değerlendirilmesi için mevcut standart, hala ultrason rehberliğinde iğne biyopsisi ile ilişkili CT gibi görünmektedir.

Tedavi

Lokal hastalıkta tedavi

Tedavinin birincil amacı, yerel kontrol ve anal fonksiyonun korunması ile mümkün olan en iyi yaşam kalitesi ile iyileşmeye ulaşmaktır. Tedavi, alt rektumun adenokarsinomlarından önemli ölçüde farklıdır. 5-Florourasil (5FU) bazlı CRT ve diğer sitotoksik ajanların (esas olarak mitomisin C [MMC]) kombinasyonları standart bakım olarak oluşturulmuş olup, hastaların% 80-90'ında tam tümör gerilemesine yol açmaktadır ve yaklaşık lokorejyonel başarısızlıklar % 15 tir Radyasyon terapistlerini, tıbbi onkologları, cerrahları, radyologları ve patologları içeren multidisipliner bir yaklaşım zorunludur. Bir kurtarma tedavisi olarak cerrahinin rolü kabul edilmektedir. Değerlendirme ve tedavi, çok sayıda hastayı tedavi eden uzman merkezlerde klinik tanıda mümkün olduğunca erken yapılmalıdır(25,26).

Birincil tedavi olarak cerrahi

1980'lerin ortalarına kadar radikal cerrahi tedavinin temel taşıydı. Bununla birlikte, 1970'lerden kombine modalite terapisi üzerine yapılan yayınların ardından, birincil tedavi seçeneği olarak cerrahi genel olarak terk edilmiştir. Bugün bile, anal marjı içeren ve kötü diferansiye olmayan daha küçük lezyonlar (<2 cm çapında), sfinkter fonksiyonundan ödün vermeden yeterli marjların (> 5 mm) elde edilebilmesi şartıyla, lokal eksizyon şeklinde birincil cerrahi ile tedavi edilebilir. Lokal eksizyonun anal kanaldaki küçük tümörler için etkili olduğu gösterilmemiştir ve kontrendikedir. Daha kapsamlı ve zayıf farklılaşmış lezyonların lenf nodu pozitif olma riski daha yüksek olmasına rağmen, pozitif düğümlerin varlığını dışlamak için daha küçük lezyonların da uygun klinik ve radyolojik evrelemesinin yapılması önemlidir, çünkü bu lokal eksizyon için bir kontrendikasyondur. . Yetersiz sınırlar veya R1-rezeksiyon durumunda yeterli evrelemeden sonra başka bir lokal eksizyon düşünülebilir. Bununla birlikte, lokal rezeksiyon uygulanan tüm hastaların, rezeksiyon sınırına bakılmaksızın, yeniden eksizyon veya kesin CRT ile ilgili kararları kolaylaştırmak için uygun bir multidisipliner ekip tarafından tartışılması önerilir. Kesin CRT uygulanana kadar, diğer tüm tümörler için abdominoperineal eksizyon (APE) önerildi (lokal eksizyona uygun olanlar hariç). Birincil APE, vakaların yarısına kadarında lokal başarısızlıkla ilişkilendirildi ve% 50-70 bölgesinde 5 yıllık sağkalım oranları bildirildi [IV, C]. Günümüzde, daha önce pelvik bölgede ışınlanmış hastalara birincil APE önerilebilir(24)

Kemoradyoterapi (KRT)

KRT'nin radikal bir tedavi olarak etkinliğini destekleyen kanıt, çoklu faz II ve vaka serisi çalışmaları ile sağlanmıştır. Sonraki randomize çalış-

malar optimal rejimi oluşturmuştur, ancak hiçbir bireysel randomize çalışma cerrahiyi KRT ile doğrudan karşılaştırmamıştır. Öneriler, faz II ve altı randomize faz III çalışmanın sonuçlarına (EORTC 22861, UKCCCR ACT I, RTOG 87-04, RTOG 98-11, ACCORD-03, CRUK ACT II) dayanmaktadır. Radyoterapi ile kombin eMMC ile 5FU genellikle 5FU ve cisplatin, MMC ve cisplatin, herhangi bir tek ilaç veya üç ilacın herhangi bir kombinasyonu [I, A] yerine önerilir. Evre I hastalar randomize KRT çalışmalarının çoğunda sadece% 10-15'i temsil etmektedir, bu nedenle genel verilerin T1 tümörlere uygulanması sınırlıdır. Bununla birlikte, küçük tümörler (T1) için, bazı araştırmacılar tek başına eksternal ışın radyoterapisini kullanmış, ardından fotonlar, elektronlar veya interstisyel implantasyon ile küçük bir hacim artışı izlemişlerdir. Aksine, erken araştırmacılar [15,16] CRT'nin eklenmesi ile birlikte MMC ila 5FU, küçük tümörlerde (<4 cm) mükemmel lokal kontrol göstermiştir. KRT ile sıralı faz II çalışmaları, 5FU ve MMC ile kombinasyon halinde nispeten düşük toplam radyasyon dozlarının (30–50 Gy) etkinliğini göstermiştir. Avrupa'daki randomize kontrollü çalışmalar, birincil modalite olarak senkronize KRT'nin tek başına radyoterapiden üstün olduğunu göstermiştir. RTOG faz III çalışması, radyoterapi (medyan doz 48 Gy) ile kombinasyon halinde 5FU ile 5FU ve MMC'yi karşılaştırdı ve planlı bir boşluk kullanmadı, ancak zayıf yanıt verenleri 9 Gy ile artırdı. Bu çalışma MMC ve 5FU kombinasyonunun üstünlüğünü doğruladı. Kombine modalite tedavisi alan lokal ileri evre anal kanserli hastalarda radyasyon dozunun> 50 Gy'ye çıkarılmasının sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği - özellikle iyi yanıt verenlerde - belirsizliğini koruyor. İkinci nesil randomize çalışmalar sisplatinin 5FU ve radyasyon ile kombinasyon halinde MMC'nin yerini alması olarak rolünü araştırdı. Bu çalışmalarda, sisplatin ve FU, sırasıyla neoadjuvan veya idame tedavisi olarak kemoradyatondan önce veya sonra kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, (1) infüze edilen 5FU ve radyasyon ile kombinasyon halinde Cisplatin'in MMC'ye kıyasla tam yanıt oranlarını veya lokal kontrolü iyileştirmediğini ve genel toksisiteyi azaltmadığını (ancak daha az miyelotoksisite ile sonuçlandığını) göstermektedir. (2) KRT öncesi neoadjuvan kemoterapi ne loko-bölgesel ne de uzak kontrolü iyileştirmemiştir ve kolostomisiz sağkalım anlamlı derecede daha kötüdür . Daha olgun veriler, yerel kontrol ve hastalıksız sağ kalımın da daha kötü olduğunu göstermektedir Neoadjuvan kemoterapi klinik araştırmalar dışında verilmemelidir [I]. KRT'yi takiben ek bakım / konsolidasyon kemoterapisi yerel kontrol, hastalıksız ve genel sağ kalımı etkilememiştir Erken deneylerde kullanılan ve tümörün küçülmesi ve akut pelvik toksisitenin düzelmesi için zaman tanımayı amaçlayan 2 aylık tedavi boşluğu artık terk edilmiştir (uzmanların görüş birliği). Randomize çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, faz II çalışmalarından elde edilen kanıtlar ve rektal kanserde randomize çalışmalardan elde edilen veriler, kapesitabinin infü-

ze edilen 5FU'ya bir alternatif olarak düşünülebileceğini düşündürmektedir (27,28,29).

Brakiterapi

Brakiterapi, çevreleyen normal dokuları ve kontralateral mukoza ve sfinkteri koruyarak birincil tümöre yüksek doz verebilen oldukça uyumlu bir tedavidir. İridyum-192 interstisyel implantasyon konusundaki uzmanlık, birkaç Avrupa kurumuyla sınırlıdır. Düşük doz oranı, yüksek doz oranı (HDR) ve darbeli doz hızlı brakiterapi klinik uygulamada test edilmiştir. HDR brakiterapinin anal kanserde kullanımına ilişkin şu anda sınırlı veri ve optimum fraksiyonasyon programı konusunda fikir birliği eksikliği vardır. Tek bir modalite olarak küratif brakiterapi tavsiye edilmez, ancak KRT'ye yanıtı takiben bir destek olarak uygulanabilir. Tümörün boyutuna bağlı olarak çift düzlem veya hacim implantları gerekli olabilir, ancak geç nekroz ve radyasyon proktit riski taşır. Bilgisayarlı 3 boyutlu görüntü tabanlı tedavi planlaması, optimum doz dağılımına izin vermelidir(24)

Postoperatif KRT

Postoperatif KRT, perianal deri etiketlerinin eksizyonu uygulanan hastalarda, parça parça histolojik değerlendirmenin, eksizyonun tam olmasının garanti edilemeyeceği anlamına gelir veya dar sınırlar söz konusu olduğunda, yeniden eksizyonun mümkün olmadığı durumlarda ve riskli olduğu düşünülen hastalar için düşünülmelidir. pelvik düğüm tutulumu. Deri kanserleri için olduğu gibi benzer endikasyonlar önemlidir, yani invazyon derinliği, tümör boyutu ve cerrahi sınırın genişliği. Diğer endikasyonlar, anal kanal lezyonlarının lokal eksizyonu (tavsiye edilmeyen) ve nadir durumlarda primer tedavi olarak radikal cerrahinin uygulandığı ancak rezeksiyon sınırının dahil olduğu nadir durumlarda. Yeniden eksizyon veya postoperatif KRT ile ilgili kararları kolaylaştırmak için bu tür tüm hastaların uygun bir multidisipliner ekip ile ile tartışılması önerilir(24)

Tedaviye yanıtın değerlendirmesi

Anal kanserler, KRT tedavisi tamamlandıktan sonra yavaş yavaş gerileme eğilimindedir. Rektal muayene, tedaviden sonra tam yanıtı belirlemenin temel dayanağıdır - tümör ve / veya ülser olmaması olarak tanımlanır. Ağrı devam ederse veya cevabı ölçmek zorsa, genel anestezi altında yapıldığında muayene daha bilgilendirici olabilir. Radyografik değerlendirmeye ek olarak kasık bölgelerinin dikkatli klinik muayenesi (pelvik MRI ve BT taramaları ile, veya eğer varsa PET-CT'lerin karşılaştırması olarak) ayrıca gereklidir. Ödem, rezidüel fibroz veya skar dokusunu inatçı aktif hastalıktan ayırt etmek zor olabilir. Ancak, CRT'nin tamamlanma-

sından 8-12 hafta sonra klinik olarak şüpheli kalıcı lezyonların biyopsileri rutin olarak önerilmemektedir. Tedaviye bağlı etkiler, tedavi sonrası biyopsilerin patolojik yorumunu karıştırabilir. İyi bir radyografik kısmi gerileme, 6 ay sürebilen (gecikmeli) tam bir gerilemenin gerçekleştiğini doğrulamak için yakın takip ile yönetilebilir.

Takip

8. haftada tam remisyonda olan hastalar, 2 yıllık bir süre boyunca her 3-6 ayda bir ve 5 yıla kadar 6-12 ayda bir, rektal muayene ve inguinal lenf düğümlerinin palpasyonunu içeren klinik muayene ile değerlendirilmelidir. Anoskopi veya proktoskopi ek bir seçenektir, ancak bazen CRT'yi takiben zayıf bir şekilde tolere edilir ve çok ağrılıdır. Bazıları MRG'yi 3 yıl boyunca 6 ayda bir önerir. Şüpheli ilerleyen lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır. Hastalar uzak bölgelerden ziyade loko-bölgesel olarak nüks etme eğilimindedir. Kolorektal kanserde yapıldığı gibi metastaz rezeksiyonunun yararına dair kanıtlar eksik olduğu için, bazı durumlarda anekdot olarak kurtarma sağlandığından, denemeler dışında metastatik gözetim için düzenli BT taramaları tartışmalıdır (24).

Kurtarma cerrahi tedavisi

Lokal olarak inatçı, progresif veya rekürren hastalığı olan hastalar cerrahi kurtarma için düşünülmelidir [I, A]. Hastaların çok küçük bir kısmı lokal rezeksiyon ile tedavi edilebilir. Negatif bir rezeksiyon sınırına ulaşmak çok önemli göründüğünden, hastaların çoğunda en azından abdomino-perineal eksizyon gereklidir. Bazı hastalar için, posterior veya total pelvik ekzenterasyon gereklidir ve cerrahi, tercihen multiviskeral rezeksiyon deneyimi olan kurumlarda gerçekleştirilmelidir. Pozitif biyopsiye ek olarak, preoperatif lokal evreleme zorunludur ve MRI mükemmel bir alternatif sağlar. Uzak metastazlar olağandışı olsa da, böyle bir durumun ortaya çıkmaması için toraks ve karın BT taraması (veya PET / BT) tavsiye edilir. Anal kanser kurtarma operasyonu, rektal kanserde yapılandan daha geniş bir perineal rezeksiyonu içerdiğinden ve cerrahi, yoğun şekilde ışınlanmış bir bölgede yapıldığından, özellikle perineal yarayı içeren postoperatif komplikasyon riski büyüktür. Muskulokütan fleplerle perineal rekonstrüksiyon genellikle tavsiye edilir ve komplikasyon oranlarını azalttığı görülmektedir (30). İnguinal lenf düğümlerindeki kalıcı veya ilerleyici hastalık, cerrahi için düşünülmelidir, yani kesin CRT'den doz dağılımına bağlı olarak radikal kasık diseksiyonu ve ameliyat öncesi veya sonrası ışınlama tartışılmalıdır. Işınlanmış bir kasıkta nüksün cerrahi kurtarmaya tabi olduğu bazı durumlarda flep rekonstrüksiyonu gerekebilir. Kurtarma ameliyatı vakaların yaklaşık% 60'ında lokal pelvik kontrolü ve% 30-60'lık 5 yıllık bir sağkalım oranını sağlayabilir.

Anal kanserin yayılması

Anal kanserin yayılması esas olarak yerel ve bölgeseldir. Mukoza altta yatan sfinkterlere çok yakın olduğu için anal kas sistemi erken etkilenir. Anal kanal kanseri çevresel olarak büyür ve bu özellik anal sfinkterde daralma ve darlık ile sonuçlanır. Sfinkter istila edildiğinde, tümör iskiorektal fossaya, erkeklerde prostatik üretra ve mesaneye, kadınlarda vajinaya yayılır. Anal kanser, lenfatik damarlar yoluyla (% 10-15) perirektal lenf nodlarına veya daha yüksek bir seviyede, superior rektal arterin bifurkasyonundaki düğümlere yayılabilir. Anal kanal kanserinin hematojen yayılımı vakaların% 10'undan daha azında gelişir. Karaciğer metastazı, akciğer veya kemik metastazından daha yaygındır ve genellikle anorektal bileşkede ortaya çıkan bir tümör durumunda ortaya çıkar.Beyin ve iris gibi uzak organlara metastaz vakaları da literatürde bildirilmiştir(4).

Yaşam kalitesi

Uzun vadeli yaşam kalitesi ile ilgili veriler seyrektir, ancak sfinkter fonksiyonunun objektif bozulmasına rağmen hastaların memnun olduğunu gösteriyor gibi görünmektedir. Pek çok hastada kontinans ve yaşam kalitesi bozuk görünmektedir (31,32). Yaşam kalitesini ve geç etkileri belgelemek için çaba gösterilmelidir. Nüfus verileri, özellikle hastalar sigara içmeye devam ederse, işlevin zayıf olduğunu göstermektedir. Cinsel ve idrar işlevi de tehlikeye girebilir. RTOG 9811 denemesinde, şiddetli uzun vadeli toksik etkilerin oranı her iki kolda da benzerdi,% 11'e karşı% 10, ancak sadece% 5'i tedaviyle ilişkili geç etkiler için bir kolostomi gerektirdi. Olumsuz geç etkiler, kemoterapi türünden ziyade çoğunlukla çok değişkenli analizde alınan toplam radyasyon dozu ile ilgili görünmektedir. Tedavinin yan etkilerine ilişkin bilgiler, özellikle cinsel işlev konusunda, açıkça sağlanmalıdır çünkü önemli sayıda hasta, cinsel yaşamlarında zorluk yaşadıklarını, özellikle libido kaybı, cinsel ilişkiden zevk alamama ve erektil disfonksiyon ile ilgili özel kaygılar tarif etmelidir. Cinsel işlev bozukluğuyla ilgili sorunların takibi, özellikle radikal pelvik radyoterapi gören kadın hastalar için yetersiz kalmıştır. Literatürde pelvik radyoterapi almış hastalar için hemşire liderliğindeki geç etkiler / hayatta kalma kliniklerinin geliştirilmesine yönelik artan destek vardır. Fekal aciliyet ve inkontinans yaşayan hastalarda pelvik taban egzersizlerinin ve / veya biofeedback eğitiminin etkinliğini detaylandıran raporlar mevcuttur.

Palyatif bakım

Tekrarlayan pelvik tümöre bağlı ağrı aşırı olabilir ve opiat ve opiat olmayan ağrı kesici, sakinleştirici ve anksiyolitik kombinasyonlarında uzmanlık gerektirir. Sinir blokları ve yeniden ışınlama uygun olabilir. Mesane veya rektumdan fistül nadir değildir ve makul bir yaşam beklentisi olan

hastalarda titiz cilt bakımı ve nadiren cerrahi saptırma prosedürleri gerektirir. Anal kanserli ölen hastanın palyasyonu genellikle zordur. Semptomlar genellikle kokuludur ve hasta ve aile üyeleri için duygusal desteği çok zorlaştırabilir.

Sonuç:

Anal kanserler nadir görülen lezyonlardır ancak görülme sıklığı artan bir eğilim göstermektedir. Erken özellikler iyi huylu lezyonları taklit eder ve hastaların erken teşhis edilebilmesi için farkındalığın artırılmasına ihtiyaç vardır. Doktorlar, inatçı tüm anal lezyonların biyopsisi için düşük eşik değerine sahip olmalıdır. Erken teşhis ve uygun multimodalite müdahalesi hastaların prognozunu ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Kaynaklar

1-Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., & Jemal, A. (2011). Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA: a cancer journal for clinicians, 61(4), 212-236.

2- Martin, F. T., Kavanagh, D., & Waldron, R. (2009). Squamous cell carcinoma of the anal canal. The Surgeon, 7(4), 232-237. 3- Bendell, J. C., & Ryan, D. P. (2003). Current perspectives on anal cancer.

4-Salati, S. A., & Al Kadi, A. (2012). Anal cancer–a review. International journal of health sciences, 6(2), 206.

5-Valvo, F., Ciurlia, E., Avuzzi, B., Doci, R., Ducreux, M., Roelofsen, F., ... & Bosset, J. F. (2019). Cancer of the anal region. Critical reviews in oncology/hematology, 135, 115-127.

6-Poletti PA , Halfon A, Marti MC. Papilloma virus & anal carcinoma . Int J Colorectal Dis 1998 ; 13:108-11
7- Carter, J. J., Madeleine, M. M., Shera, K., Schwartz, S. M., Cushing-Haugen, K. L., Wipf, G. C., ... & Galloway, D. A. (2001). Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. Cancer Research, 61(5), 1934-1940. 8- Stanley, M. (2010). Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Gynecologic oncology, 117(2), S5-S10.

9- Castellsagué, X., Bosch, F. X., Munoz, N., Meijer, C. J., Shah, K. V., De Sanjosé, S., ... & Herrero, R. (2002). Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. New England journal of medicine, 346(15), 1105-1112

10- Giuliano, A. R., Lazcano, E., Villa, L. L., Flores, R., Salmeron, J., Lee, J. H., ... & Quiterio, M. (2009). Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. International Journal of Cancer, 124(6), 1251-1257.

11-Mitra, S., & Crane, L. (2012). Diagnosis, treatment, and prevention of anal cancer. Current infectious disease reports, 14(1), 61-66. 12- Roark, R. (2011). The need for anal dysplasia screening and treatment programs for HIV-infected men who have sex with men: a review of the literature. Journal of the Association of Nurses in AIDS Care, 22(6), 433-443.

13- Daling, J. R., Sherman, K. J., Hislop, T. G., Maden, C., Mandelson, M. T., Beckmann, A. M., & Weiss, N. S. (1992). Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. American journal of epidemiology, 135(2), 180-189.

14- Patel, H. S., Silver, A. R., & Northover, J. M. (2007). Anal cancer in renal transplant patients. International journal of colorectal disease, 22(1), 1-5.

15- Aral, S. O., Fenton, K. A., & Holmes, K. K. (2007). Sexually transmitted diseases in the USA: temporal trends. Sexually transmitted infections, 83(4), 257.

16- Kang, J., Min, B. S., Lee, K. Y., Jang, S. J., Kim, W. H., & Kim, N. K. (2010). Squamous cell carcinoma of the anus in a patient with perianal Crohn's disease. International journal of colorectal disease, 25(3), 411-413.

17- Young, A. N., Jacob, E., Willauer, P., Smucker, L., Monzon, R., & Oceguera, L. (2020). Anal Cancer. Surgical Clinics, 100(3), 629-634.

18- Anwar, S., Welbourn, H., Hill, J., & Sebag-Montefiore, D. (2013). Adenocarcinoma of the anal canal–a systematic review. Colorectal Disease, 15(12), 1481-1488.

19- Klas, J. V., Rothenberger, D. A., Wong, W. D., & Madoff, R. D. (1999). Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 85(8), 1686-1693.

20- Graham, R. P., Arnold, C. A., Naini, B. V., & Lam-Himlin, D. M. (2016). Basaloid squamous cell carcinoma of the anus revisited. The American journal of surgical pathology, 40(3), 354-360

21- Chiao, E. Y., Giordano, T. P., Palefsky, J. M., Tyring, S., & Serag, H. E. (2006). Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. Clinical Infectious Diseases, 43(2), 223-233.

22- Klas, J.V., Rothenberger, D.A., Wong, W.D., Madoff, R.D., 1999. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. Cancer 85 (8), 1686–1693.

23- Cotter, S.E., Grigsby, P.W., Siegel, B.A., Dehdashti, F., Malyapa, R.S., Fleshman, J.W., et al., 2006. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65 (3), 720–725

24- Glynne-Jones, R., Nilsson, P. J., Aschele, C., Goh, V., Peiffert, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2014). Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology, 25(suppl_3), iii10-iii20.

25- Peiffert, D., Tournier-Rangeard, L., Gérard, J. P., Lemanski, C., François, E., Giovannini, M., ... & Conroy, T. (2012). Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. J Clin Oncol, 30(16), 1941-8.

26- James, R. D., Glynne-Jones, R., Meadows, H. M., Cunningham, D., Myint, A. S., Saunders, M. P., ... & Falk, S. (2013). Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2× 2 factorial trial. The lancet oncology, 14(6), 516-524.

27- UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. (1996). Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. The Lancet, 348(9034), 1049-1054.

28- Flam, M., John, M., Pajak, T. F., Petrelli, N., Myerson, R., Doggett, S., ... & Murray, K. (1996). Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. Journal of Clinical Oncology, 14(9), 2527-2539.
29- Ajani, J. A., Winter, K. A., Gunderson, L. L., Pedersen, J., Benson, A. B., Thomas, C. R., ... & Willett, C. (2008). Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. Jama, 299(16), 1914-1921.

30- Sunesen, K. G., Buntzen, S., Tei, T., Lindegaard, J. C., Nørgaard, M., & Laurberg, S. (2009). Perineal healing and survival after anal cancer salvage surgery: 10-year experience with primary perineal reconstruction using the vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap. Annals of surgical oncology, 16(1), 68-77.

31- Bentzen, A. G., Balteskard, L., Wanderås, E. H., Frykholm, G., Wilsgaard, T., Dahl, O., & Guren, M. G. (2013). Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. Acta Oncologica, 52(4), 736-744.
32- Bentzen, A. G., Guren, M. G., Vonen, B., Wanderås, E. H., Frykholm, G., Wilsgaard, T., ... & Balteskard, L. (2013). Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. Radiotherapy and oncology, 108(1), 55-60.

Bölüm 44

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE KÜRESEL ISINMA

Rıfat PAMUK[1]
Dilek ÖZTAŞ[2]

1 MD, AYBÜ Enfeksiyon Hastalıkları Epidemiyolojisi Doktora Öğrencisi, Sağlık Bakanlığı
2 Doç. Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

1. Giriş

İnsan faaliyetleri sonucu yer kürenin ve biyosferin önemli değişikliklere uğradığı, gezegenimizin canlı varlığının tümüne tehdit edecek boyutta değişikliklerin ortaya çıktığı görülmektedir. Last'ın vurguladığı gibi küresel ısınma ve ozonun incelmesi daha büyük dikkat çekmekle birlikte küresel iklim değişikliği yukarda ifade edilenlerden çok daha büyük boyutta bileşenleri de kapsamaktadır.

1. Küresel ısınma
2. Ozon tabakasının zayıflaması
3. Kaynaklarda azalma ve tükenme
4. Biyoçeşitliliğin azalması ve hatta türlerin yok olması
5. Çok boyutlu çevre kirliliği
6. Kuraklaşma
7. ekosistemlerde değişiklikler

Diğer bazı kaynaklarda bu bileşenler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

1. İklim değişikliği
2. Stratosferdeki ozon eksikliği
3. Biyoçeşitliliğin kaybı
4. Azot yükü
5. Kıtasal ve deniz besin üretim sistemleri
6. Tatlısu
7. Kalıcı organik kirleticiler

Aslında bu sıralamalar arasında bir fark yoktur. Yazarlar bazı bileşenlere verdikleri önceliğe göre başlık değişikliği yapmışlardır. Sözgelimi ikinci sıralamada kalıcı organik kirleticiler başlığında diğer çevre kirlilikleri de gündeme getirilmiştir.

İnsan etkinliklerine bağlı olarak stratosferdeki ozon tabakasının incelmesi, iklim değişikliği, biyosfer üzerine bakı ve buna bağlı değişiklikler doğrudan ve dolaylı olarak birbirini güçlendirici etki yapar.

Antarktika rüzgârların doğal dolaşımlarının kesildiği noktadır ve bu atmosferin karışımını önlediğinden ozon eksilmesi burada yoğunlaşmaktadır. Antarktika'da da ozon zayıflaması olmaktadır ancak hava koşullarının farklılığı aşırı azalmayı önlemektedir.

Kloroflorokarbonlar gibi insan yapımı endüstriyel gazların stratosferdeki ozonun azalmasına yol açtığı artık kanıtlanmıştır. 1980'lerden beri

kıtasal etkili UV ışınım %5-10 artmıştır. Bu durumun 2010-2020 yıllarında doruk yapacağı hesaplanmaktadır. 21. yy ortalarında Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayanlardaki deri kanseri insidansının %10 artacağı belirtilmektedir. Atmosferin havaya püskürtülen gazların yutağı olabilme kapasitesi aşılmıştır.

Ozonu parçalayan gazların büyük bölümünün sera gazları olması nedeniyle küresel ısınmaya ve iklim değişikliğine de katkı yapmaktadır. Bu nedenle BM İklim değişikliği çerçeve antlaşması ve ozon tabakasını tüketen maddelerle ilgili Montreal protokolü gereği, uluslararası iklim değişikliği kurulu (IPCC) bu ilişkiyi vurgulayan bir rapor yayınlanmıştır.

Ozon tüketen maddeler ve bunların yerine kullanılan maddelerin çoğu aynı zamanda sera gazıdır. Dolaysıyla ozonu tüketen maddelerin yerine kullanılan özellikle hidroflorokarbonlar ve perflorokarbonlar olmak üzere bazı maddeler iklim değişikliği de ozon tabakasını dolaylı olarak etkileyebilirler.

Ozonu tüketen maddelerin başlıca kullanım yerleri soğutma ve dondurma, hava koşullandırma, köpükler, yangından koruma ve çözücülerdir. Bunlardan yayılımlar üretimden yada üretim sırasında elde olmadan çıkan yan ürünlerle olmaktadır.

Kloroflorokarbonlar bilgisayar mikroçip yapımında çözücü olarak yaygın kullanılırken, polistren paketlerde köpük, spreylerde itici madde olarak, klima cihazları ve soğutuculardа da kullanılmaktadır. Bu kadar sık ve yaygın kullanılmalarının nedeni ise kimyasal tepkimeye girmemeleridir. Ancak bu özellikleri sözü edilen kimyasalların atmosferdeki yarılanma sürelerini 100 yıla kadar uzatabilmektedir. Kullanımları hemen durdurulsa bile etkilerinin de hemen ortadan kalkmasını sağlamamaktadır. Zarar gören çevrenin kendisini toparlaması yıllarca ve hatta yüzyıllarca sürebilmektedir. Stratosferdeki ozon bazı sanayi işlemlerin sonucu olarak atmosfere yayılan veya motorlu araçların egzoz gazları üzerine UV ile tepkimesiyle oluşan ozon ile karıştırılmamalıdır.

Kloroflorokarbonlar (CFC), halolar ve hidrokloroflorokarbonlar ozon tüketimine ve iklim değişikliğine katkı yaparken; hidrofloroaronlar ve perflorokarbonlar sadece iklim değişikliğine katkı yapmaktadırlar.

Halokarbonlar ve özellikle ozon tüketen maddeler ortalama küresel yüzey sıcaklığının artmasına yol açarlar. 1970'lerden beri gözlenen stratosfer ozon tabakası zayıflaması başlıca reaktif klor ve brom bileşiklerinin artımına bağlıdır. Bunların halonlar, kloroflorokarbonlar, hidrkloroflorokarbonlar, metil kloroform, karbon tetraklorür ve metilbromür gibi insan kaynaklı ozon tüketen maddelerin parçalanmasıyla artmıştır.

İnsan kaynaklı ve küresel bir sorun haline gelen iklim değişikliği ve küresel ısınma yeryüzündeki tüm canlıları olumsuz etkilemektedir. Hazırlanan raporlar küresel ısınmanın bir an evvel durdurulması gerekmektedir. 2015 yılında Birleşmiş milletlere üye ülkeler toplam sıcaklık artışının 1,5 C'yi aşmaması için ortak bildiri yayınlamalarına rağmen gözlemler insanlığın söz konusu hedefi aşma yolunda olduğunu göstermektedir. (Güler, Ç, Akın, L. 2012)

2. İklim

Genel ifadeyle İklim, yerkürenin herhangi bir yerinde uzun yıllar boyunca görülen ya da gözlenen tüm hava koşullarının ortalaması olarak tanımlanabilir. İklim sistemi, atmosfer, karasal yüzeyler, buz ve kar, okyanuslar ve diğer su kütleleri ile canlıları kapsayan karmaşık ve interaktif bir sistemdir. İklim, geniş bir bölge içerisinde ve uzun yıllar değişmeyen ortalama hava koşullarıdır. Hava durumu ile iklim kavramlarını birbirinden ayıran en önemli kriterler, zaman ve mekân genişliğidir.

Hava durumu birkaç gün ve belirli bir bölgeyi kast ederken, iklim geniş bölgeleri ve onlarca yılı kapsamaktadır (Örneğin kişinin o günkü morali/keyfi hava durumu; insanın karakteri ise iklimdir benzetmesi yapılabilir). Bir bölgenin iklim koşullarının tanımlanabilmesi için en az 30 yıllık gözlem değerlerine ihtiyaç vardır. Bu otuz yıl kısa dönemli ilk değerlendirmeler içindir. İklimsel döngüler göz önüne alındığı zaman otuz yıllık bir dönemin çok kısa bir süre olduğu gözden kaçırılmamalıdır.

İklimi kavramı içinde bulunan elemanlar; rüzgâr, bulut, sıcaklık, nem, güneşlenme ve basınçtır. Bunlardan sadece bir tanesinin değişimi veya aşırı uca doğru gitmesi doğadaki yaşamı tehdit edebilmektedir.

Isı ve sıcaklık kavramları birbirinden farklı olduğu konuyu anlamada önemlidir. Isının ölçüsü kalori, sıcaklığın birimi santigrat (^{0}C) derecedir.

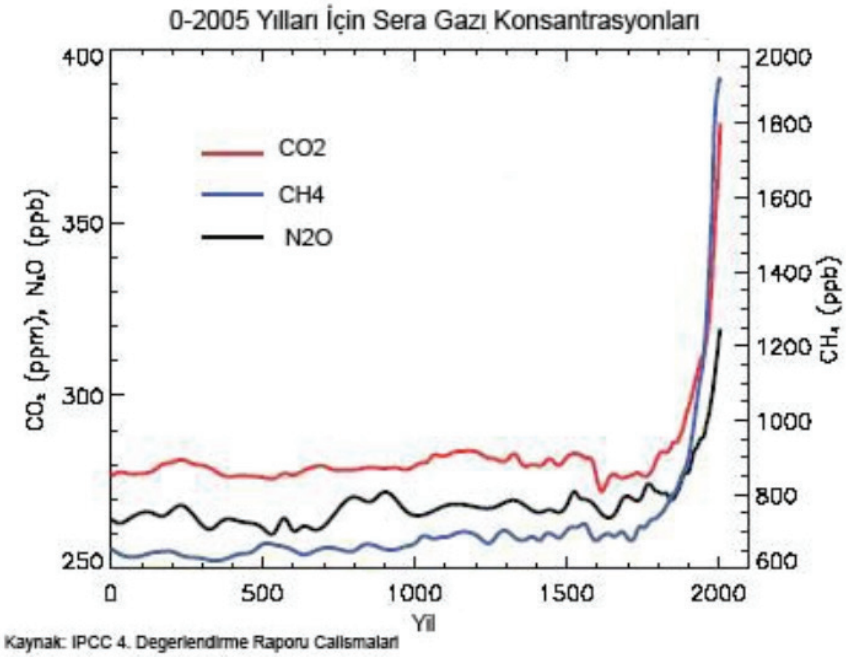
Dünya atmosferi değişik gazlardan oluşmaktadır. En çok bulunan gaz azot (%78) ve oksijen (%21) gazlarıdır. Ancak CO_2, Argon, Ozon, su buharı, Metan gibi gazlar da vardır. Atmosfere giren güneş ışınları atmosfer katmanlarında bir miktar sıcaklık verip yeryüzüne çarpmaktadır. Geri yansıyan ışınlar tekrar atmosferdeki maddeleri ısıtarak sıcaklık artımına sebep olmaktadır. Bu "sera etkisi" olarak bilinmektedir ve iklim değişikliğinin temel mekanizmasını oluşturmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2015).

3. İklim Değişikliği

"Nedeni ne olursa olsun iklimin ortalama durumunda ve/ya da değişkenliğinde onlarca yıl ya da daha uzun süre boyunca gerçekleşen değişiklikler" şeklinde tanımlanmaktadır. İnsan müdahalesi sonucunda sanayi devrimi ile başlayan süreçte iklim değişikliği yavaş ve sinsi olarak seyreden bir süreçtir. Sanayi süreçleri, arazi kullanımı değişiklikleri, fosil

yakıtların kullanımı, ormansızlaştırma ve gibi insan faaliyetleri atmosfere salınan sera gazları (CO_2, H_2O, O_3, N_2O, CH_4, CFC–11, PFC, SF6, HFC) kümelenmedeki hızlı artışın doğal sera etkisini artırması sonucunda dünyanın ortalama sıcaklıklarındaki artışı ve iklimde oluşan değişiklikleri ifade etmektedir.

Şekil 1. 2005 Yılına Kadar Yıllık Sera Gazı Konsantrasyonları



En çok emisyon salınımı yapan sanayi kolu enerji sektörüdür. 2009 rakamlarına göre ülkemiz 370 milyon ton CO_2 eşdeğeri cinsinden salınım gerçekleştirmiştir. Sektörel dağılımı şöyledir; Enerji sektörü (ulaştırma, inşaat, çevrim ve enerji tesisleri) 278 milyon ton (%75), Atık 34 milyon ton (%9), Endüstriyel işlemler 32 milyon ton (%8,5) ve tarım sektörü 25 milyon tondur (%7). Emisyon gazlarının %81'ini CO_2, Metan (CH_4) %15'ini, N_2O ve flüorürlü gazlar geri kalanını oluşturmaktadır (Evci-Kiraz, D. E. 2019).

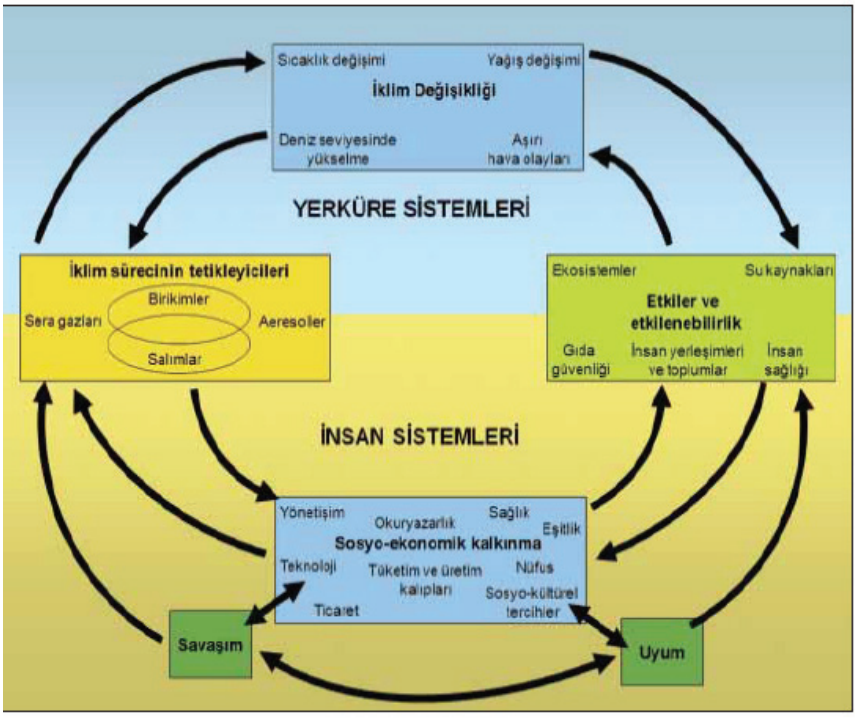
4. İklim Değişikliğinden Etkilenen Sistemler

İklim değişikliğine sebep olan ısı artışı dünyada ekolojik sistemler üzerinde doğrudan ve dolayı etkileri vardır. Etkileri ve tehditleri yaklaşık olarak şu başlıklarda toplanabilir;

Hava sıcaklığının artması, yeryüzü şeklinin değişmesi, canlı hayatına

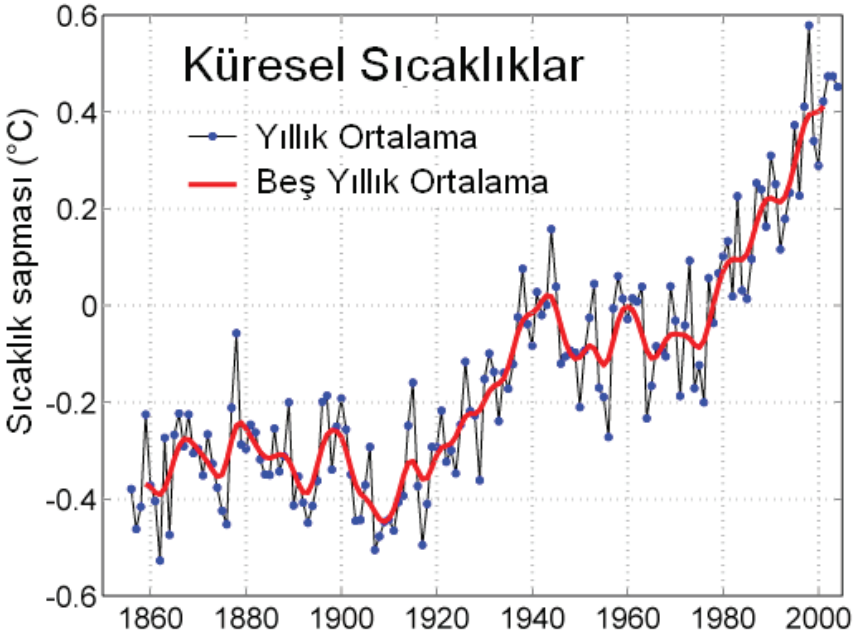
olan tehditleri, yükselen su seviyesi, artan kuraklık, sel ve yangınlar, artan ve şiddetlenen fırtınalar, sıcaklık-vektörlere dayalı hastalıkların artışı ve ekonomik kayıplardır(EPA 2020).

Şekil 2. Sistemler Arası Sıcaklık Etkileşimleri



Sıcaklık Artışı: 1860-1900 yılları arasında yapılan ölçümlere göre, hem karada ve hem denizde küresel sıcaklık 0,75 °C artmıştır. 80lerin başından beri karasal sıcaklık deniz sıcaklığının iki katı hızla yükselmiş. (0,13 °C/onyıl karşın 0,25 °C/onyıl). Uydu aracılığı ile yapılan sıcaklık tetkiklerine göre alt troposferdeki sıcaklık 80'lerden beri, her on yıllık dilimlerde, 0,12 ile 0,22 °C arasında artmıştır. Sıcaklıkların, 1850'den önceki bin ile ikibin yıllık dönemler boyunca, Orta Çağ döneminde yaşanan Ilıman Dönem ve Küçük Buz Çağı gibi hafif dalgalanmalar dışında, genelde kararlı bir süreç izlediğine inanılmaktadır.

Şekil 3. Küresel Sıcaklık Süreci



Yeryüzü şeklinin değişmesi: Hava sıcaklarının artması, sel ve aşırı kuraklık bitki örtüsünün yok olmasına sebep olmaktadır. İklim kuşağının değişmesi sonucu belirli bölgelerde yetişen bitkiler daha kuzeye veya deniz seviyesi daha yüksek olan alanlara kaymaktadır. Bitki örtüsüsün kayması onlardan beslenen/ kullanan insanları ve yabani hayvanların da göçüne sebep olmaktadır. Bitki örtüsünü yitiren toprak bu sayede erozyona da maruz kalmaktadır. Toprak tarım yeteneğini kaybedenince ülke/bölge üretimi de azalarak toplumda beslenme bozukluğuna sebep olabilir.

Canlı hayatına olan tehditleri: Hava sıcaklığının artması, bitki örtüsüsün azalması ve deniz seviyesinin artması yaban hayatının devamını tehdit etmektedir. Besin zincirinin bir halkasının azalması dereceli olarak daha büyük canlıları etkilemektedir. Bazı uzmanlara göre 2050 yılında dünyada var olan türlerin dörtte biri yok olma tehlikesi ile karşı karşıya olacak. Atmosferdeki oksijenin varlığı denizlerde yaşayan alglere de bağlıdır, deniz suyunun aşırı CO_2 tutmasına bağlı olarak asitli bir karakter kazanmaktadır. İnsanlar için önemsiz olan bu kayma mikro canlıların üremesini, gelişmesini engellediğinden okyanuslardaki besin zinciri bozulmaktadır. Orta Amerika'da yaşayan Altın Kurbağa (Incilius periglenes) türü 1999'dan beri gözlenememektedir. İklim değişikliğinin etkisi ile soyu tükenen ilk tür olarak kabul edilmektedir. Kuzey kutbundaki buzulların erimesi ile hem deniz seviyesinde yükselme ile insanların yaşam alanları bozulmakta/yok olmaktadır ve kutup ayılarının yaşam alanları daralmaktadır.

5. İklim ve Sağlık

İklim değişikliğinin sağlık üzerine etkileri klasik olarak ikiye ayrılmaktadır.

Hava olaylarındaki uç değişimler sonucunda genelde doğrudan etkileri görülmektedir. Havanın aşırı soğuk, aşırı sıcak, aşırı nemli ya da aşırı kuru olması insan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Aşırı sıcak altında geçirilen süreçte, hastalık, fizyolojik stres ve hatta kişinin ölümüne yol açabilir. Sıcak havaya bağlı can kayıpları sıcaklığın sıklığına ve yoğunluğuna bağlıdır; vücut ısısı 39 °C'ye vardığında vücutta su ve mineral kaybına bağlı belirtiler gözlenebilirken vücut ısısı 40,5 °C aştığında can kayıpları meydana gelebilir. Avrupa'da 2003 yılında yaşanan sıcak hava dalgası sonucunda 50000-70000 kişinin hayatını kaybettiği gözlenmiştir. O tarihlerde Fransa'da ölçülen sıcaklık 1540 yılından beri kaydı bulunan sıcaklık kayıtlarına göre en sıcak değer olarak kayda geçmiştir (Black, E. et al, 2003). Ölüm sebepleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, böbrek ve solunum sistemine bağlık bozukluklar, hipertansiyon, inme ve metabolik bozukluklardır. Sıcak gün ve gecelerin artmasının yanı sıra hava dalgaları da modelleme çalışmasına göre de artmaya devam edeceği öngörülmektedir.

İklim değişikliğinin dolaylı etkilerini, daha kapsamlı ve karışık olmakla birlikte; sıcaklıklığın artması sebebiyle artışı gözlenen bulaşıcı hastalıkları ve vektörler aracılığı ile bulaşan hastalıklar, kuraklık veya aşırı yağış, fırtınalar, deniz seviyesinin artmasına bağlı tarım/yaşam alanları erozyonuna bağlı besin zincirinin bozulması ve bunların etkileri oluşturmaktadır. Hava ısısının artması ile dengue, ensefalit, Chagas (Amerikan uyku hastalığı), sıtma, gibi vektör aracılığı ile bulaşan hastalıklarla vektör kaynaklı olmayan tifo, paratifo, kolera, dizanteri ve giardiazis gibi hastalıkların görülme insidansında artış görülmektedir.

Hava ısısının yükselmesi ile birlikte başta sivrisinek olmak üzere diğer vektörlerin yayılmasının ve sayısının artışına ve patojen mikroorganizmaların da etkisinin artmasına sebep olmaktadır. Bu sebeple sivrisineklerin neden olduğu sıtmanın ılıman iklim kuşaklarında daha yaygın hale geleceği ve henüz günümüzde görülmeyen tropikal ve sub- tropikal bölgeler dışında da artış göstermesi beklenmektedir (Haines, A. et al 2006).

Yine dünya genelinde 2-3 °C'lik ortalama sıcaklık artışı ile sıtma yönünden risk bölgelerinde yaşayan insan sayısını %4-5 civarında arttıracağı tahmin edilmektedir. Ayrıca sıtmanın endemik olduğu bölgelerde görüldüğü mevsim süresinin uzayacağı var sayılmaktadır. Küresel iklim değişikliğinin başka dolaylı etkilerinden olan içme-kullanma suyu kaynaklarında azalma ve kıyı bölge ekosisteminlerindeki bozuklukların sonucu olarak da ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklar ise kontamine olmuş sularının içilmesi, kullanılması ve bu sularla bir şekilde temas etmiş gıdaların tüketilmesi ile

insanlarda hastalığa sebep olmaktadır. Sıcaklıklarda değişme, yağışlarda artış ve sel gibi aşırı doğal olaylar da su kaynaklı enfeksiyonların artışına neden olmaktadır. İçme-kullanma suyu kaynaklarında azalma ve hatta tükenme veya deniz seviyesinde yükselmeye bağlı olarak tuzlu suyla karışması, içme-kullanma suyuna ulaşımını da engelleyerek kalitesiz ve kötü hijyen koşullarına neden olmaktadır. Su kalitesinin azalması ile çocuklarda görülen diyare, kolera, tifo, paratifo ve benzer hastalıkların insidansını artmasına neden olmaktadır. Devamında da dünya genelinde söz konusu hastalıklardan dolayı ölümlerin sıklıkları artırmaktadır. Ayrıca şehirleşmenin kendisi bazı sorunları çözerken diğer yandan yeni sorunları da beraberinde getirebilmektedir. Örneğin yeterince ağaçlandırılmamış alanlar şehir dışı bölgelere göre 2-3 °C daha sıcak olabilmekte (NIH 2019; WHO 2020).

İklim değişikliğinin insan sağlığına etkileri üzerine yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkan bulguların iklim değişikliğinin;

• Alerjik polen çeşitlerinin mevsimsel sıklık ve dağılımının değişmesine,

• Fırtına, sel, sıcaklık dalgaları, yangın ve kuraklık gibi aşırı hava olaylarından kaynaklı hastalık, yaralanma ve ölüm sayısının artması,

• Bazı bulaşıcı hastalık vektörlerinin dağılımının değişmesine,

• Aşırı sıcaklık dalgaları sebebiyle ölümlerin artmasına neden olacağını ve bu değişikliklere maruz kalmanın ise insan sağlığına olumsuz etki göstermesine;

• İçme-kullanma suyu kaynaklarının azalmasına ve tarım arazilerinin daralmasına,

• Sıcak iklim kuşaklarının kuzeye doğru kayması ve bazı bulaşıcı hastalıkların vektörlerindeki değişikliklerin devam etmesi,

• Sıtma hastalığının küresel dağılımının değişmesi, hastalığın görülme olasılığı olan bölgelerin artması ve yayılma mevsiminin değişmesi,

• Akut Gastroenterit vaka sayılaarının artması,

• Dengue ateşi hastalığından etkilenen insan sayısının artması,

• Yer seviyesindeki Ozon seviyesinin yükselmesi sebebiyle dolaşım ve solunum hastalıklarının ve bundan kaynaklı ölüm oranlarının artması,

• Çocuklarda beslenme üzerinde olumsuz etkileri sonucu büyüme ve gelişme bozukluğuna sebebiyet vermesi,

gibi olumsuz etkilere sebep olacağı tahmin edilmektedir. Diğer yandan araştırmalar iklim değişikliğinin soğuk sebebiyle ateşli hastalıklar sonucu meydana gelen ölümlerde bir azalma veya raşitizm gibi sağlık üzerinde olumlu etkilerin de olacağını tahmin ettirmektedir. İklim değişikliğinin

olumsuz etkilerinin az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde çok daha yoğun hissedileceğini de mevcut araştırmalar göstermektedir.

İklim değişikliğine karşı uyum kapasitesinin geliştirilmesine tüm ülkelerde ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda artışı görülen sıcak hava dalgaları ve kasırgalar sanayileşmiş ülkelerin bile bu gibi aşırı hava olaylarına karşı yeterince hazırlıklı durumda olmadıklarını göstermiştir.

İklim değişikliğinin sağlık üzerine olumsuz etkilerine karşı bütün ülkeler (değişik oranda) risk altındadırlar. En şiddetli şekilde düşük gelirli ülkelerde yaşanacaktır. Şehirlerde yaşayanlar, yaşlılar, çocuklar, yoksullar, göçebe toplumlar, çitçiler ve kıyı bölgesinde yaşayanlar özellikle risk altında yaşamaktadırlar. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerin uyum konusunda daha avantajlı durumdadırlar.

Ancak gelişmiş ülkeler dahi iklim değişikliğinden kaynaklı etkilerden ve hastalıklardan kendilerini tam olarak korumaları beklenmemektedir. Gelişmişlik ve bu gelişmişliğin ekonomik ve sosyal olarak halka dağılması, sağlık bakımı, eğitim ve altyapının oluşturulması gibi faktörler toplum sağlığının şekillenmesinde önem arz etmektedir.

Dolaysıyla iklim değişikliğinin sağlıkla olan ilişkisi açısından aşağıdaki başlıklar altında toparlanabilir;

1. Aşırı hava olayları
2. Su kaynaklarında kayma/değişim
3. Deniz seviyesinin yükselmesi
4. Hava kalitesinin değişmesi
5. UV artışı

İklim değişikliği küresel bir sorun olmakla birlikte ülkeler ve bireyler arasında büyük oranda etkilenme farkı olduğu da gösterilmiştir. Ciddi olarak etkilenen grup başta sosyal yönden zayıf ve kronik hastalığı olan grupla, çocuklar başta gelmektedir. Ülkelerin klim değişikliğine uyum (adaptation) kavramı da iklim değişikliğinin olumsuzlukları erkenden fark edip gerekli önlemleri alabilme kapasitesini tarif etmektedir.

6. Soğuk/Sıcak Havanın Sağlığa Olan Etkiler

Son zamanlarda sıcak günler ile sıcak geceler ve uç sıcaklık dalgaları daha sık görülmektedir. Sıcaklık dalgaları sebebiyle kısa dönemde dahi ölüm sayılarında artışa sebep olmaktadır. Yapılan araştırmalar sıcak hava sebepli ölüm sayısının, sıcaklığın seviyesine ve maruz kalan nüfusun sağlık şartlarına bağlı olarak değişebildiğini göstermektedir. Küresel ısınma 1970'lerin sonlarından itibaren anlamlı derecede artmıştır, şehirler kırsal bölgelerden daha çok etkilenmektedir. Sıcak hava dalgaları, kalp-damar, merkezi sinir

sistemi ve solunum sistemi kaynaklı ölümlerin artışına sebep olamktadır. Özellikle şehirlerde ortaya çıkan sıcak adaların etkisi önemli olmaktadır.

2003 yılında Avrupa çapında yaşanan sıcak dalgası 35 C'leri aşarak 40.000'den fazla ölüm vakasına neden olmuştur. Özellikle serebrovasküler solunum yolu ve kardiyovasküler hastalığı olan ileri yaşta olanlar ısı artışından daha çok etkilenmektedirler. İtalya 2003 yazında 65 yaş üstü olanlar insanlar sıcak günlerde daha fazla solunum hastalığı riski ve %34 daha fazla ölüm riski ile yüzleşmişlerdir. İngiltere'de yapılan araştırma analizlerine göre yaşam kayıplar genelde sıcak dalgasının ilk iki gününde gerçekleşmektedir. Aşırı sıcağa hassas gruplar olarak; kronik hastalığı olanlar (özellikle Aterosklerotik kalp hastalığı ve Böbrek yetmezliği olanlar),yaşlılar, yatalak durumda olanlar, zihinsel özürlüler, sporcular ve açıkta çalışan işçilerdir. Bir kısım uzmanlar sağlığa olan olumsuz etkileri yönünden, gece ısısının gündüze göre daha önemli olduğu yönünde ifade vermektedirler. Sıcak hava ve güneş ışını doğrudan etkisi ile yeryüzüne yakın ozon seviyesini ve PM10 düzeyini artırarak solunum yolları üzerinde olumsuz etki yapmaktadırlar. Sıcak hava dalgası sırasında gerekli soğutma desteğine sahip olmayan bir hastanede sıcağa bağlı mortalite KOAH hastalarında ve kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Acil Servislere başvuran hastalardaki artış genellikle kalp damar hastalıkları, akut böbrek yetmezliği, elektrolit dengesizliği ve diyabet sebebiyle olmuştur.

Şehir planları hazırlanırken ağaçlar için geniş alanlar ayırmak çok önemlidir. Bir ağaç verdiği gölge ile ve 1 ton suyu buharlaştırabilme kapasitesi ile sıcak hava alanlarını kırarak şehirlerde serin havanın oluşmasında önemli görevleri olmaktadır. Ağaçlar şehir trafiği kaynaklı ozon, ağır metaller ve diğer atıkları emebilir. Ayrıca yılda 22 kg CO_2'yi atmosferden temizleyerek canlıların solunum sistemine fevkalade olumlu katkısı olmaktadır. İngiltere'de hazırlanan Sıcak Hava Dalgası Önlem Dokümanında(Public Health England, 2018) ağaçlandırma %10 2050'ye kadar arttırılmazsa ısı artışı 8^0C'yi geçebilir görüşü verilmektedir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu iklim kuşağı sebebiyle aşırı sıcak hava dalgalarının görülme olasılığı ve sıklığı oldukça fazladır. (Risk olarak Güney Doğu Anadolu Bölgesi Marmara Bölgesine göre daha fazla olmasına rağmen Marmara Bölgesinde yaşayanlar daha fazla olduğundan nüfusa olan etkisinin daha yüksek olması öngörülmektedir). Sağlık sistemi, aşırı sıcakların görülme sıklığı olasılığının arttığı Mayıs 15 – Eylül 30 tarihleri arasında özellikle hazırlıklı olmak için çalışmalarını tamamlamalıdır.

Yüksek sıcaklık Avrupa'da yaşlı nüfus arasında ölüm oranında yıllık % 0,6-2 artışa neden olmaktadır. İnsanların aşırı sıcağa karşı hassasiyeti son yıllarda değişmektedir. ABD'de yapılan kimi çalışmalar bireylerin sıcağa 1965-1988 arasındaki döneme kıyasla daha hassas olduklarını göstermektedir.

Soğuk havalar ise havanın çok düşük derecelere ulaştığı ve günlerce bu seviyede kaldığı dünyanın kuzey bölgelerinde halen problem olarak devam etmektedir. Soğuk hava için hassas gruplar olarak dışarıda çalışanlar, evsizler, alkolikler gibi sosyal şartları kötü olanlar ve yaşlılar verilmektedir. Soğuk havalara ve dalgalarına karşı gerekli önlem ve uyum sağlamış ülkelerde elektrik ve ısıtma sistemindeki altyapılarda sorun oluşması durumunda soğuk kaynaklı ölüm oranlarında artış beklenebilmektedir.

7. Hava Kalitesi ve Hastalık

EPA (Environmental Protection Agency, ABD Çevre Koruma Ajansı) hava kirliliğini, "kirletici maddelerin insan refahına veya sağlığına zarar verecek veya diğer zararlı çevresel etkiler oluşturacak şekilde havada bulunması" olarak tanımlamaktadır. Sözü edilen zararlı etkilerin meydana gelebilmesi için, kirleticileri ortama salan bir kaynağın, kirleticilerin taşınmasını ve bir alıcı ortamın aynı anda bulunması gerekir. Kirletici kaynağın tipi, şiddeti ve bulunduğu konum ile atmosfere salınan kirleticilerin özellikleri ve etkileri üzerinde belirleyici önemli faktörlerdir. Kirleticilerin taşınımı ise bölgenin topografyasına, meteorolojik koşullara ve iklimsel özelliklerine bağlıdır. Tüm bu etkenlerin kirleticilerin kaynaktan alıcı ortama ulaşmasında önemli görevleri vardır. Alıcı olarak, insanlar, hayvanlar, materyal ve bitkiler ifade edilmektedir. Hava kirliliğinin olumsuz etkilerinin mekanizması; alıcı ortama ulaşması, temasta bulunması ve maruziyetin meydana gelmesi ile anlaşılabilmektedir. Bu durumda hava kirliliği etkilerinin anlaşılması için aşağıdaki özelliklerin bilinmesi gerekmektedir.

• Nüfusu oluşturan kişilerin sağlık durumu,

• Alıcı ortamım özellikleri (insan, hayvan, bitki ile tüm tanımlı popülasyon veya ekosistem),

• Ekosistem koşulları,

• Alıcı ortama ulaşan kirleticilerin kimyasal, fiziksel ve biyolojik özellikleri,

• Kirleticilerin kimyasal bileşimi ve fiziksel formu,

• Kirleticilerin bir karışım veya saf içinde olduğu,

• İnsan veya diğer organizmanın kirleticiye maruziyet şekli (cilt, solunum veya gastrointestinal yoluyla)

Yeryüzü seviyesinde ozon genellikle şehir dumanın bir bileşeni olarak meydana gelmektedir. Genellikle yüksek sıcaklıkta ve güneş ışığının doğrudan etkisi ile kimyasal reaksiyonların sonucu olarak oluşmaktadır. Kentsel alanlarda motorlu araçlar uçucu organik bileşenlerin ve azot oksitin temel kaynaklarıdır. Sıcaklık, solar radyasyon, rüzgâr, nem, havalandırma ve karıştırıcı etkilenme ile hem ozon emisyonunun habercisi hem de sonu-

cudur. Çünkü ozonun meydana gelmesi için gerekli güneş ışığı, sıcaklık ve konsantrasyon yaz aylarında en yüksektir. Yüksek ozon konsantrasyonuna maruz olmak, solunum sıkıntılarına, solunum yolu enfeksiyonlarına, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), alerjik rinit, astım ve diğer solunum hastalıklarından hastane poliklinik ve acillerine başvurularını artırmakta ve erken hayat kayıplarına sebep olmaktadır.

Partikül maddelerin (PM) sağlık üzerine etkileri ile ilişkili kanıtlar ozondan daha güçlüdür. Partikül madde hem hastalık hem de ölüm sayılarını ciddi olarak etkilemektedir. Bu nedenle PM'in yoğunluğunun artması sağlık üzerinde de olumsuz etkileri artırmasına sebep olmaktadır.

Hava kirliliğinden en çok etkilenenler ise küçük çocuklar, yaşlılardır ve kronik hastalar (bronşit, asım, diyabet, KOAH ve kalp damar hastalığı olanlar) ile sağlık hizmetine ulaşamayan veya kesilen (afet durumu gibi), sigara/alkol alışkanlığı, beslenme geriliği, ekonomik ve sosyal statüsü düşük olanlardır.

8. Kemirici Kaynaklı, Vektör ve Diğer Enfeksiyon Hastalıkları

Vektör kaynaklı hastalıklar kum sineği, sivrisinek, kene, karasinekler gibi canlıların insanları sokması ile oluşan hastalıklardır. İklim değişikliği ve sağlık konulu araştırmalarında en çok çalışmanın bulunduğu başlık vektör kaynaklı hastalık grubudur. Çünkü iklim ile ilişkisi bariz ve geniş coğrafyalara dağılımı ile birçok ülkede araltırmalar bulunmaktadır. Yakın zamanda ülkemizde de Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Hantavirüs ve filebovirüs enfeksiyonları saptanmıştır ve hepsinin de iklim değişikliği ile kuvvetli ilişkisinin bulunduğu tespit edilmiştir. Yabani kuşların birçok türü de, göçmen türü olmalarından dolayı, insanlara yakın yaşamaları, diğer vektörlerle de beslenmeleri ile enfeksiyonlarla temas etmeleri sebebiyle mekanik bir taşıyıcı yani vektör olarak da değerlendirilebilir. İklim değişikliği birçok kuş türünün beslenme ve göç tarihinde değişikliklere sebep olmuştur. Almanya'da leylekler üzerinde yapılan araştırmalar göstermiştir ki; Kuşlarda patojenlerin ve onların vektörlerinin yayılmasında değişiklik üç şekilde olabiliyor;

1. Sıcaklığın artması bir yandan sivrisineklerin yaşam sikluslarını kısaltmaktadır, diğer yandan kuşların kışın göç süreleri kısalmaktadır. Bundan dolayı kışın geçirdiği bölgede sivrisinek ve diğer böceklerin popülasyonunun artmasına neden olmaktadır,

2. Kuşların göç düzenlerinin, dağılımın ve sayılarının değişmesinden ötürü vektörlerin ve patojenlerin de coğrafi dağılımın yer değiştirmektedir,

3. Kışları ölçülen ortalama sıcaklığın artması ile kuşlar göçe çıkmamaktadır. Bundan dolayı sıcak bölgelerde kuş popülasyonu azalmaktadır. Bu sebep daha önce göçülen bölgelerde vektörlerin artmasına sebep olmaktadır.

Dünya sağlık örgütü başta olmak üzere dünya çapındaki raporlar değerlendirilmeye devam edilmektedir. Ülkelerin demografik yapısı, sağlık sisteminin alt yapısı ve ekonomik gücü oranında iklim değişikliğinin olumsuz etkilerinden korunabilmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki iklim değişikliği süreci hızlanarak devam etmektedir ve mevcut koruma yöntemleri de yetersiz kalma durumu vardır. İklim değişikliğinin etkileri ağırlaştıkça tehdit grupların öte tüm toplumun etkilenmesi kaçınılmaz olacaktır ve henüz ön görülemeyen sağlık etkileri de gözlemlenebilir.

9. Sonuç ve Öneriler

DSÖ iklim değişikliğini 21 yy en önemli sağlık sorunu olarak ilan etmiştir. Zaten yapılan ölçüm ve gözlemler kesin olarak göstermektedir ki, dünya ve ülkemiz iklim değişikliğinin tehdidi altındadır. Sanayi devrimi öncesinde ölçülen ısılara göre artan sıcaklığın dünyanın ekosistemi üzerine olumsuz etkilerinin sebebi insanoğludur. Değişen çevresel etkilerin olumsuz yönde değişmesi, besin zincirinin bozulması, aşırı hava olayları, tarım arazilerinin çoraklaşması, kuş göçlerinin gecikmesi veya olmaması ile toplumsal sağlık göstergeleri bozulmaya başlamıştır (WHO). Ülkelerin bu küresel tehdide karşı hızlıca ve topluca önlem almak durumundadırlar. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Küresel İklim Değişikliği Uyum çalışmalar maalesef güçlü ekonomiye sahip ülkelerin yeterli gayreti olmaması ile istenen hedeflere ulaşılmasını güçlendirmektedir. Pasifik denizinde bulunan ufak adaların şimdiden yok olma tehlikesi ile karşı karşıyadır. Denizlerin fazladan CO_2 emmesi ile asididesi artarak kabuklu deniz canlıların hayatı sürdürmesi olanaksız olmaktadır.

Yapılan çalışmalar ile dünyanın ortalama sıcaklığının en fazla 2 ^{0}C artması gerektiğini, daha fazla yükselmesi ise dünyada geri döndürülemez zararların oluşacağı beyan edilmekteydi. Çalışmalar devam ettikçe bu değerin de fazla olduğu ve 2015 yılında Paris'te BM İklim Değişikliği Taraflar Toplantısında (UN, 2015) artışta yeni hedefin en fazla 1,5 ^{0}C ile sınırlandırmak gerektiği ilan edilmiştir.

Toplumun sağlık tehditlerine karşı ülkemizde Sağlık Bakanlığı "İklim Değişikliğinin Sağlık Üzerine Olumsuz Etkilerinin Azaltılması Ulusal Programı ve Eylem Planı" (SB, 2015) yürürlüğe koymuştur. Farkındalık, eğitim ve sağlık hizmetinin güçlendirilmesi sonuca yönelik çalışmalar olduğu açıktır. İklim Değişikliğini önleme çalışmalarının hepsinin toplum sağlığına olumlu katkı vereceği aşikârdır.

KAYNAKLAR

Sağlık Bakanlığı (SB) (2015) *İklim Değişikliğinin Sağlık Üzerine Olumsuz Etkilerine Karşı Eylem Planı*

Evci-Kiraz, D. E. (2019). *Seri 14 – İklim Değişikliğinin insan sağlığı üzerine etkileri – ÇŞB Yayınları,* 6-24

WMO, (2010) *Unprecedented sequence of extreme weather events*. 1 12 2020 tarihinde https://www.preventionweb.net/news/view/14970 adresinden alındı

Black, E. Blackburn, M., Harrison, G., Hoskins, B., Methven, J. *Factors Contributing to the Summer 2003 European Heatwave.* 1 12 2020 tarihinde http://www.met.reading.ac.uk/~swrmethn/summer2003/heatwave2003_reading_incfigs.pdf adresinden alındı

Haines, A., Kovats, R.S., Campbell-Lendrum, D., Corvalan, C. (2006) *Climate change and human health: Impacts, vulnerability and public health* 1 12 2020 tarihinde https://www.tau.ac.il/~colin/courses/EMPH/Haines_2006_Climate_Change_and_Human_Health_-_Impacts_Vulnerability_and_Public_Health.pdf adresinden alındı

WHO (2020) *Climate change and health* https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health

WHO (2019) *Health, environment and climate change* https://www.who.int/docs/default-source/climate-change/who-global-strategy-on-health-environment-and-climate-change-a72-15.pdf?sfvrsn=20e72548_2

EPA (2020), *Climate Change, Indoor Environment and Health* 1 12 2020 tarihinde https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/climate-change-indoor-environment-and-health adresinden alındı

NHS England (2018), *Heat Wave England* 1 12 2020 tarihinde https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/888668/Heatwave_plan_for_England_2020.pdf adresinden alındı

Güler, Ç, Akın, L. (2012) *Halk Sağlığı.* Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Cilt II, sf. 540

Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. İklim Değişikliği. 1 12 2020 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cevresagligi-ced/ced-birimi/iklim-de%C4%9Fi%C5%9Fikli%C4%9Fi.html adresinden alındı.

NIH (2019), *Climate and Human Health* https://www.niehs.nih.gov/research/programs/geh/climatechange/health_impacts/

UN FCCC, Paris Agreement (2015), 1 12 2020 tarihinde https://unfccc.int/process-and-meetings/the-paris-agreement/the-paris-agreement adresinden alındı

Bölüm 45

ÇÖREK OTU'NUN (NIGELLA SATIVA) ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Tuncay TUFAN [1]

1 Doç. Dr. Tuncay TUFAN Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni ve Hayvan Besleme Bölümü, Siirt.

GİRİŞ

Bitkilerin ve bitkisel ekstraktların eski tarihlerden beri halk hekimliğinde tedavi amaçlı ve hastalıklardan korumak için kullanıldığı bilinmektedir (Yeşilbağ, 2007; Ait Mbarek ve ark., 2007). Ayrıca bitkiler, bitki ekstraktları ve onlardan elde edilen ürünler; gıda sanayisinden ilaç sanayisine kadar bir çok alanda uygulama alanı bulması, son yıllarda pek çok ülkede tedaviye yardımcı olması amacıyla kullanılması, alternatif tıpta geniş bir kullanım alanı bulması ve yeni ilaçların (taksol, navelbin, kamptotesin, vinkristin vb.) paha biçilmez hammaddeleri olmasından dolayı önem taşımaktadır (Ait Mbarek ve ark., 2007; Khader ve Eckl, 2014). Gıda ve Tarım Örgütü FAO'nun (Food and Agriculture Organization) verilerine göre, dünyada yaklaşık 72 bin bitki tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır (Baydar, 2013; Koşar ve Abdulhabip, 2018). Tıbbi ve aromatik bitki yetiştiriciliğinde ve bitkisel ilaç hammadde merkezleri olarak dünyada, Almanya, ABD ve Çin en önemli ülkelerdir. Ülkemizde yaklaşık 500 bitki türü tıbbi ve aromatik bitki olarak değerlendirilmektedir (Karık ve Öztürk, 2009; Koşar ve Abdulhabip, 2018). Özellikle doğal olmaları, yan etkilerinin olmaması, kolay temin edilebilir ve antibiyotiklere alternatif olabilmesi bakımından çörek otu, nane, kekik ve anason gibi birçok tıbbi ve aromatik bitkiler üzerinde birçok yeni araştırma yapılmaktadır. Fitobiyotiklerin olumlu etkisinden ve doğal alternatif katkı maddeleri olmasından dolayı son yıllarda araştırmacıların üzerine durduğu önemli bitkisel kaynaklarından biri de çörek otu ve ürünleridir.

Ranunculaceae'nin botanik ailesine ait olan halk arasında kara habbe olarak bilinen çörek otu (N. Sativa), genellikle Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Batı Asya'da yetişir. Nigella Sativa yetiştiriciliği Türkiye'de daha çok Afyon, Burdur, Konya, Bursa, Kütahya, Samsun, Isparta, Burdur, İstanbul, Gaziantep, Amasya, Kahramanmaraş, Mersin ve Nevşehir illerinde ve çevresinde yapılmaktadır (Güzelsoy ve ark., 2018; Koşar ve Abdulhabip, 2018). Doğrusal mızrak şeklinde gittikçe sivrilen yeşil yaprakları, 20-30 cm uzunluğunda boya ulaşan, genellikle gül rengi, sarı, beyaz ve morumsu çiçekleri olan küçük bir çalıdır (Güzelsoy ve ark., 2018; Randhawa ve Alghamdi, 2011).

Çok eski tarihlerden beri alternatif tıpta hastalıklardan korumak için ve şifa amacıyla kullanılan çörek otu, dinsel olarak da sağlık bakımından önemli bir bitki olarak anılmaktadır. İslam dininde "Ölüm dışında hiçbir hastalık yoktur ki, çörek otunda onun için bir deva bulunmasın" hadisi (Canan, 1989) ile önemi vurgulanan çörek otu Hristiyanlık inancının kutsal kitabı İncil'de de anılmaktadır (El-Seedi ve ark., 2019; Khan, 2019; Mohammed ve ark., 2019; Sheikh ve ark., 2017). Ayrıca, eski tarihlerden beri tedavi edici özelliği bilinen, Al Biruni, Hipokrat, Galen ve Avicenna gibi Arap ve Yunan bilim insanları tarafından da da çörek otunun

gastrointestinal disfonksiyon, hepatit ve daha birçok farklı hastalıklarda tedavi amacıyla kullanıldığı bilinmektedir (Utami ve ark., 2016).

Çörek Otu Tohumunun Kimyasal Bileşimi

Çörek otu zengin bir besin madde içeriğine sahip olup, geniş bir alanda yetiştirilmesinden dolayı da kolay temin edilebilen bir bitkidir. Çörek otu yüksek yağ, protein, lif ve mineral gibi besin madde içeriğinin yanında zengin kimyasal kompozisyona sahip olan tibbi aromatik bir bitkidir (Tablo 1). Al-Jassir, (1992) ve Sultan ve ark. (2009) çörek otunun kimyasal bileşiminin; bitkinin türüne, yetiştirildiği yerin iklimine, hasat zamanına, çeşidine ve yetiştirildiği toprağın özelliğine göre farklılık gösterdiğini bildirmektedirler. Çörek otu tohumu özellikle yüksek yağ içeriği ve yüksek antioksidan özelliği bakımından önemlidir. Doymamış yağ asitleri bakımından en yoğun % 49.2-50.3 oranında linoleik asit bulunurken, bunu oleik asit (% 25.0-23.7) izlemektedir. Doymuş yağ asitleri bakımından en fazla % 17.2-18.4 palmitik asit oranında içermektedir (Cheikh-Rouhou ve ark. 2007; Tufan ve Arslan, 2019).

Tablo 1. *Çörek otunun (black cumin oil, Nigella sativa) biyokimyasal bileşimi (Bulca, 2014; Shah ve Kasturi, 2003; Sufya ve ark. 2014; Sultan ve ark. 2009; Tufan ve Arslan, 2019)*

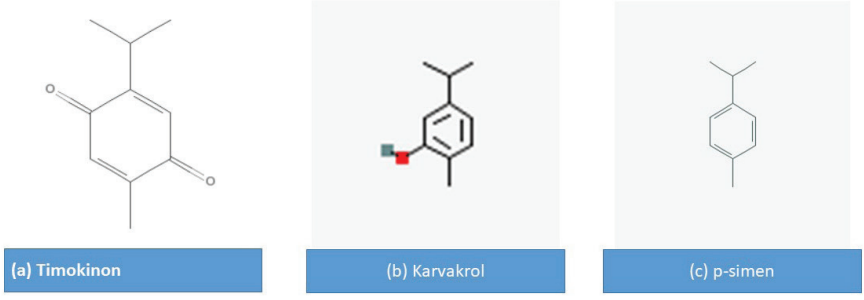
Çörek Otu Bileşenleri (%)	
Yağ	35-39
Protein	21-23
Karbonhidrat	38
Diyet Lifi	16
Nişasta	15
Protein	23
Su	7
Ham Lif	5.4
Kül	4.3
Çörek Otunun Uçucu Yağ Kimyasal Bileşenleri (%)	
p-Simen	32.00
Minör Bileşenler	23.80
Timokinon	23.30
Karvakrol	10.8
Dihidrotimokinon	3.80
α-Thujen	2.4
Timol	2.30
t-Anethol	2.10
Pinen	3.2

Çörek otunun aktif bileşenleri genel olarak timokinon, p-Simen, karvakrol, dihidrotimokinon, α-Thujen, timol, pinen ve diğer minör bileşenlerden oluşmaktadır (Ramadan, 2007; Sultan ve ark., 2009). Kimyasal formülü Şekil I'de verilen çörek otu yağının aktif bileşenlerinden

timokinonun % 23.3, p-Simenin %32, karvakrolün %10.8 oranında olduğu ve bu bileşiklerin önemli düzeyde antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Ay, 2013; Parlat ve ark. 2005; Uluçay, 2009).

Çörek otunun diğer bileşenler arasında linoleik asit, oleik asit, kalsiyum, potasyum, demir, çinko, magnezyum, selenyum, A vitamini, B vitamini, B2 vitamini, Niasin ve C vitamini bulunur (Houghton ve ark., 1995; Aljabre ve ark., 2005). Ayrıca selenyum, DL-a-tokoferol, DL-to-tokoferol ve trans retinol çörek otunda bulunan önemli antioksidanlar arasındadır. Al-Saleh ve ark., 2006; Nasır ve ark., 2005; Sufya ve ark., 2014; Tufan ve Arslan, 2019).

Şekil I. Çörek otunun kimyasal içeriğinde bulunan timokinon, karvakrol ve p-simenin kimyasal formülü (Anonim, 2020).



Araştırmalar çörek otunun antimikrobiyal, (Hanafy ve Hatem 1991; El-Kamali ve ark., 1998; Tufan ve ark., 2015), antitümoral (Majdalawieh ve Fayyad, 2016), antioksidan (Kumar ve ark., 2018; Guler ve ark., 2007; Tufan ve ark., 2015) immun sistemi destekleyici (Gholamnezhad ve ark., 2014) antiparaziter etkisi (Mushattat ve Alaridi, 2018; Chowdhury ve ark., 1998) ve karaciğeri koruyucu (Daba ve Abdel-Rehman, 1998) aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur.

Çörek Otunun Antibakteriyal Etkisi

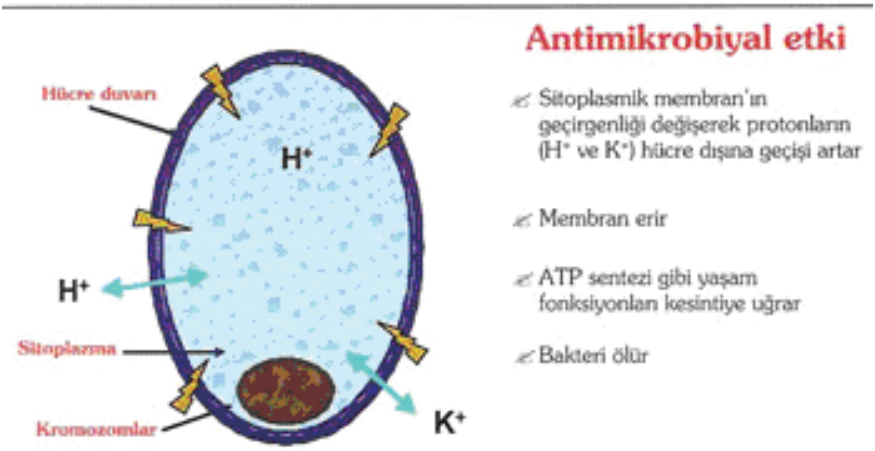
20. yüzyılda insan ve hayvanlarda hastalıkların önlenmesinde ve tedavi edici olarak antibiyotikler önemli role sahip olan ilaçlar olmuş ve bakteriyal enfeksiyonlardan kaynaklı ölümleri önemli derecede azaltmıştır. Ancak zamanla patojenler bu ajanlara karşı direnç oluşturmaya başlamıştır (Gupta ve Birdi, 2017). Son zamanlarda, yetersiz hijyen, bilinçsiz antibiyotik kullanımı (özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde), küresel ekonomik krizlerden ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinin zaman ve yüksek maliyete sahip olmasından dolayı antibiyotik direnci ciddi bir

küresel sağlık sorunu haline geldi. Bu sebeple patojenler antibiyotiklere şiddetli direnç oluşturarak tedaviye cevap alınamadığı, tedavi maliyetini artırarak toplum üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturarak hastanede yatma oranlarını yükselttiği belirtilmektedir (Abdallah, 2017; Kapil, 2005). Antibiyotiklerin sebep olduğu olumsuzluklardan dolayı patojen mikroorganizmalara etki edecek alternatif tedavi yöntemleri üzerine yönelmeye sebep olmuş, bitkisel tedavi yöntemleri gibi alternatif ve yardımcı tedavi yollarına ilgi artmıştır (Abdallah, 2011). Çörek otu içerdiği aktif bileşenlerden dolayı antimikrobiyal ve antioksidan özelliği taşıyan önemli tıbbi aromatik bitki olmasından dolayı üzerinde birçok araştırma yapılmış ve bilimsel makale yayınlanmıştır (Abdallah, 2017; Tufan ve ark., 2015; Tufan ve Arslan, 2019) (Tablo 2).

Son yıllarda çörek otu tohumu ve yağının aktif bileşenlerini ve farmakolojik etkilerini ortaya koyacak hem deneysel hem de klinik farmakolojik alanlarını kapsayan birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların bir kısmında araştırıcılar çörek otu tohumu, ekstraktları veya yağlarının antimikrobiyal ve antibakteriyel aktivite etkisi olduğu bildirilmektedirler (Morsi, 2000; Roy ve ark., 2006). Yapılan araştırmalarda çörek otunun *Staphylococcus aureus* kaynaklı idrar ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde olumlu sonuç verdiğini göstermektedir (Hanafy ve Hatem, 1991; Tepe ve ark., 2004; Sufya ve ark., 2014). Nigella sativa tohumlarından izole edilen thymoquinone adlı etken madde, farklı gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı geniş bir aktivite spektrumu gösterdiği bildirilmektedir.

Birçok tıbbi alanda gelecek vaat eden esansiyel bitkilerden biri olan çörek otu, yağı ve diğer ürünlerinin fonksiyonel grupları ve ana bileşenlerini içeren tohumların ve uçucu yağlarının kapsamış olduğu biyolojik kompenentlerinin yapısını ve antimikrobiyal etkinliğini belirlemek için yeni araştırmalara yönelmişlerdir (Bulca, 2014; Shah ve Kasturi, 2003; Sufya ve ark., 2014; Sultan ve ark., 2009;). Özellikle, çörek otunun biyolojik aktivitesi, timokinon içeriği ile ilişkilendirilmiştir (Bordoni ve ark., 2019). Nigella sativa tohumundan elde edilen timokinon dahil olmak üzere birçok aktif bileşik izole edilmiştir. Nigella sativa tohumundan elde edilen timokinonun (2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon), antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (El–Dakhakhny, 1963; Halawani,2009; Liu ve ark., 1996; Al Jabre ve ark., 2003). Ayrıca, timokinonun Paenibacillus larvalarına karşı da etkili olduğu gözlenmiştir (MIC değerleri 8 ila 16 mg / ml arasında değişmektedir) (Flesar ve ark., 2010). Alkharfy ve arkadaşları (2011), timokinon tedavisinin farelerde Lipopolisakkarit ve canlı Esherichia coli tehdidini takiben mortaliteyi% 80-90 oranında azalttığını bildirmektedirler. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, timokinonun, MCF-7 / DOX hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği de bildirilmektedir (Arafa ve ark., 2011).

Şekil 2. Timol, karvakrol ve sinemaldehit'in antimikrobiyal etki mekanizması (Ak-Farm 2008)



Bir kısım araştırmacılar çörek otu yağında bulunan uçucu yağlardaki bu bileşiklerin, fonksiyonel hidroksil grupları ve yüksek redoks potansiyelleri sayesinde antibakteriyel özelliklerini gösterdiğini bildirmektedirler. Bu bileşiklerden karvakrol, patojen mikroorganizmaların sitoplazmik zarlarının parçalanıp ölmelerine, protonların hücre dışı sıvısına geçişini arttırarak sebep olmaktadır (Parlat ve ark. 2005; Uluçay, 2009), (Şekil II). Yapılan araştırmalarda sinamaldehit'in *Bifidobacterium longum* ve *Lactobacillus acidophilus* bakterilerini orta seviyede *Clostridium perfringens* ve *Bacteroides fragilise* bakterilerini ise önemli seviyede yok ettiği bildirilmektedir (Lee ve Ahn, 1998). Araştırmalar karvakrolün Bacillus cereus, Pseudomonas fluorescens, Clostridium perfringens, Listeria monocytogenes, Escherichia coli O157:H7, Staphylococcus aureus, Salmonella enterica, Campylobacter jejuni, Botrytis cinerea, Lactobacillus plantarum, Saccharomyces cerevisiae, Shigella spp. veya Candida albicans'a karşı bakteriyostatik ve bakterisidal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Ay, 2013; White, 2011).

Tablo 2. Çörek otunun antimikrobiyal ve antioksidan etkisi üzerine yapılmış bazı araştırmalar.

Araştırma Türü (*İnvinto*/*invivo*)	**Gösterdiği etki**	**Kaynak**
İn vitro	Antimikrobiyal etki (*Staphylococcus aureus* üzerinde antibakteriyal etkisi olduğu tespit edildi)	Mohammed ve ark., 2019
İn vitro	Antimikrobiyal etki (*S. aureus* ve *E. Coli* üzerinde antibakteriyal etkisi olduğu tespit edildi)	Sufya ve ark., 2014

İn vitro	Antimikrobiyal etki (*S. Aureus, E. Coli ve* Enterobacteriya üzerinde antibakteriyal etkisi olduğu tespit edildi).	Bakathir ve Abbas, 2011
İn vitro	Antimikrobiyal etki (*Salmonella typhi)*	Utami ve ark., 2016
İn vivo (Fare)	Antimikrobiyal etki *Staphylococcus aureus and Escherichia coli* üzerinde antibakteriyal etkisi olduğu tespit edildi	Hosseinzadeh ve ark., 2007
İn vitro	Antimikrobiyal etki (*Bacillus cereus, Listeria monocytogene, Enterococcus faecalis, Micrococcus luteus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Salmonella enteric, serovar typhimurium, Vibrio lginolyticus* ve *Vibrio paraheamolyticus* üzerinde antibakteriyal etkisi olduğu tespit edildi*)*	Chaieb ve ark., 2011
İn vitro	Antioksidan ve antiinflamatuar etki	Bordoni ve ark., 2019
Mikrokapsülleme yöntemleri	Antioksidan etki	Rusmarilin ve ark, 2019
Kitap bölümü	Romatoid Artrit ve İlgili Otoimmün Hastalıklar	Pannu ve ark., 2019

Kumar ve ark. (2017) doğal bir büyüme promotörü olan çörek otu tohumu kullanımının, bağırsak mikrobiyolojisi ve morfolojisini iyileştirdiği büyüme performansını, bağışıklık ve besin madde yararlanabilirliğini artırdığını bildirmektedirler. Ayrıca çörek otu kullanımı bağışıklık sistemini güçlendiği de belirtilmektedir (Kumar ve ark., 2017).

Tıbbi aromatik bir bitki olan çörek otu sadece alternatif tıpta kullanılmamaktadır. Ayrıca sofralarımızda lezzet ve aroma vermesinin yanında, birçok farklı alanda da kullanım sahası bulmaktadır. Çörek otu yüksek içeriği ile (Tablo 1) ve içerisindeki biyokimyasal komponentlerin oluşturduğu antioksidan özelliği ile gıda sektöründe de katkı maddesi olarak kullanılabilecek doğal bir üründür. Ancak çörek otu yağının sanayide kullanılabilecek bir forma getirilmesi gerekmektedir (Bulca, 2014). Çörek otu yağının % 2 oranında gıda katkı maddesi olarak kullanılmasının patojen mikroorganizmaların üremesini önleyerek antimikrobiyal ajan özelliği gösterdiğini bildirmektedir (Arici ve ark., 2005).

SONUÇ

Antibiyotiklerin olumsuz etkisinden dolayı, antibiyotiklere alternatif olabilecek doğal katkı maddeleri üzerinde ve özellikle fitobiyotikler ve onlardan elde edilen ürünlerde araştırmalar artmıştır. Ancak bu ürünlerin metabolizmaya etkileri üzerinde çalışmalara ihtiyaç vardır. Bitkisel ve fonksiyonel bir ürün olan çörek otu tohumu, yağı ve elde edilen diğer

ürünler de bu bitkisel ürünlerden olup birçok farklı etkisi bulunmaktadır. Sonuç olarak; çörek otu ve ürünlerinin göstermiş olduğu etkilerin mekanizmaları üzerinde araştırmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu, alternatif tıpta alanında uzman bir hekim gözetiminde kullanılmasında fayda olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abdallah, E. M. (2011). Plants: An alternative source for antimicrobials. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 1(6), 16-20.

Abdallah, E. M. (2017). Black Seed (Nigella sativa) as antimicrobial drug: a mini-review. Novel Approches in Drug Designing and Develop, 3(2), 1-5.

Ait Mbarek, L., Ait Mouse, H., Elabbadi, N., Bensalah, M., Gamouh, A., Aboufatima, R., ... & Zyad, A. (2007). Anti-tumor properties of blackseed (Nigella sativa L.) extracts. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 40(6), 839-847.

Al Jabre, S., Al Akloby, O. M., & Al Qurashi, A. R. (2003). Thymoquinone, an active principle of Nigella sativa, inhibited Aspergillus niger. Pakıstan Medıcal Research, 2003, 42(3): 102-104.

Aljabre, S. H. M., Randhawa, M. A., Akhtar, N., Alakloby, O. M., Alqurashi, A. M., & Aldossary, A. (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of Nigella sativa and its active principle, thymoquinone. Journal of Ethnopharmacology, 101(1-3), 116-119.

Al-Jassir, M. S. (1992). Chemical composition and microflora of black cumin (Nigella sativa L.) seeds growing in Saudi Arabia. Food Chemistry, 45(4), 239-242.

Alkharfy, K. M., Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., & Alokail, M. S. (2011). The protective effect of thymoquinone against sepsis syndrome morbidity and mortality in mice. International immunopharmacology, 11(2), 250-254.

Al-Saleh, I.A., Bılledo, G. & Inam, I.E. (2006). Level of selenium, DL-α-tocopherol, DL-γ-tocopherol, all trans retinol, thymoquinone and thymol in different brands of Nigella sativa seeds. Journal of Food Composition and Analysis 19: 167-175.

Anonim (2020). https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/p-cymene#section=2D-Structure (Erişim Tarihi: 18.11.2020).

Arafa, E.S.A., Zhu, Q., Shah, Z.I., Wani, G., Barakat, B.M., Racoma, I., ... & Wani, A.A. (2011). Thymoquinone up-regulates PTEN expression and induces apoptosis in doxorubicin-resistant human breast cancer cells. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 706(1-2), 28-35.

Arici, M., Sagdic, O., & Gecgel, U. (2005). Antibacterial effect of Turkish black cumin (Nigella sativa L.) oils. Grasas y Aceites, 56(4), 259-262.

Ay, Z. (2013). Nişin, karvakrol ve etilen diamin tetra asetik asit (edta)'in salmonella enterica serotip typhimurium'a karşı kombine antimikrobiyel etkisinin belirlenmesi (Doctoral dissertation, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).

Bakathir, H. A., & Abbas, N. A. (2011). Detection of the antibacterial effect of nigella sativa ground seedswith water. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 8(2).

Baydar, H. (2013). Tıbbi, Aromatik ve Keyf Bitkileri Bilimi ve Teknolojisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayın No: 51, s.157-157,Isparta.

Bordoni, L., Fedeli, D., Nasuti, C., Maggi, F., Papa, F., Wabitsch, M., ... & Gabbianelli, R. (2019). Antioxidant and anti-inflammatory properties of Nigella sativa oil in human pre-adipocytes. Antioxidants, 8(2), 51.

Bulca, S. (2014). Çörek Otunun Bileşenleri ve Bu Yağın ve Diğer Bazı Uçucu Yağların Antioksidan Olarak Gıda Teknolojisinde Kullanımı. Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 11(2), 29-36.

Canan, İ. (1989). Kütüb-i Sitte Muhtasarı Tercüme ve Şerhi 8. Cilt.Akçağ Yayınları, İstanbul, 1989.

Chaieb, K., Kouidhi, B., Jrah, H., Mahdouani, K., & Bakhrouf, A. (2011). Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of Nigella sativa and its potency to prevent bacterial biofilm formation. BMC complementary and alternative medicine, 11(1), 29.

Cheıkh-Rouhou, S., Besbes, S., Hentatı, B., Blecker, C., Deroanne, C. & Attıa, H. (2007). Nigella sativa L. chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. Food Chemistry 101: 673-681.

Chowdhury, A.A., Islam, M.A., Rashid, M.A., & Ferdous, A.J. (1998). Therapeutic potential of the volatile oil of Nigella sativa seeds in monkey model with experimental shigellosis. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 12(5), 361-363.

Daba, M.H., & Abdel-Rahman, M.S. (1998). Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. Toxicology Letters, 95(1), 23-29.

El–Dakhakhny, M. (1963). Studıes on the chemıcal constıtutıon of egyptıan nıgella satıva l. Seeds. Iı1) the essentıal oıl. Planta medica, 11(04), 465-470.

El-Seedi, H. R., Khalifa, S. A., Yosri, N., Khatib, A., Chen, L., Saeed, A., ... & Verpoorte, R. (2019). Plants mentioned in the Islamic Scriptures (Holy Qur'ân and Ahadith): Traditional uses and medicinal importance in contemporary times. Journal of ethnopharmacology, 243, 112007.

Flesar, J., Havlik, J., Kloucek, P., Rada, V., Titera, D., Bednar, M., ... & Kokoska, L. (2010). In vitro growth-inhibitory effect of plant-derived extracts and compounds against Paenibacillus larvae and their acute oral toxicity to adult honey bees. Veterinary microbiology, 145(1-2), 129-133.

Gholamnezhad, Z., Boskabady, M.H., & Hosseini, M. (2014). Effect of Nigella sativa on immune response in treadmill exercised rat. BMC complementary and alternative medicine, 14(1), 437.

Guler, T., Ertas, O. N., Kizil, M. , Dalkilic, B. & Ciftci, M. (2007). Effect of dietary supplemental black cumin seeds on antioxidant activity in broilers. Medycyna Wet, 63(9), 1060-1063.

Gupta, P. D., & Birdi, T. J. (2017). Development of botanicals to combat antibiotic resistance. Journal of Ayurveda and integrative medicine, 8(4), 266-275.

Güzelsoy, P., Aydın, S., & Başaran, N. (2018). Çörek otunun (Nigella sativa L.) aktif bileşeni timokinonun insan sağlığı üzerine olası etkileri. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, 7(2), 118-135.

Halawani, E. (2009). Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of Nigella sativa L. and their interaction with some antibiotics. Advances in Biological Research, 3(5-6), 148-152.

Hanafy, M. S. M., & Hatem, M. E. (1991). Studies on the antimicrobial activity of Nigella sativa seed (black cumin). Journal of ethnopharmacology, 34(2-3), 275-278.

Hosseinzadeh, H., Bazzaz, B.S.F., Haghi, M.M. (2007) Antibacterial Activity of Total Extracts and Essential oil of Nigella sativa L. seeds in Mice. Pharmacolgyonline 2: 429-435.

Houghton, P. J., Zarka, R., de las Heras, B., & Hoult, J. R. S. (1995). Fixed oil of Nigella sativa and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. Planta medica, 61(01), 33-36.

Kapil, A. (2005). The challenge of antibiotic resistance: need to contemplate. Indian J Med Res, 121(2), 83-91.

Karık, Ü. & Öztürk, M. (2009). Türkiye Dış Ticaretinde Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. Bahçe 38(2), 21–31.

Khader, M., & Eckl, P. M. (2014). Thymoquinone: an emerging natural drug with a wide range of medical applications. Iranian journal of basic medical sciences, 17(12), 950.

Khan, M.A. (2019). "Tymoquinone, a constituent of prophetic medicine-black seed, is a miracle therapeutic molecule against multiple diseases," International Journal of Health Sciences, vol. 13, no. 1, pp. 1-2, 2019.

Koşar, İ., & Abdulhabip, Ö. Z. E. L. (2018). Çörekotu (Nigella sativa L.) Çeşit ve Popülasyonlarının Karakterizasyonu: I. Tarımsal Özellikler. Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 22(4), 533-543.

Kumar, P., Patra, A. K., Mandal, G. P., & Debnath, B. C. (2018). Carcass characteristics, chemical and fatty acid composition and oxidative stability of meat from broiler chickens fed black cumin (Nigella sativa) seeds. Journal of animal physiology and animal nutrition, 102(3), 769-779.

Lee, H. S., & Ahn, Y. J. (1998). Growth-inhibiting effects of Cinnamomum cassia bark-derived materials on human intestinal bacteria. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 46(1), 8-12.

Liu, M., Koya, S., Furuta, H., & Matsuzaki, S. (1996). Growth-inhibiting activity of antraquinones and benzoquinones against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Dokkyo J Med Sci, 23, 85-93.

Majdalawieh, A.F., & Fayyad, M.W. (2016). Recent advances on the anti-cancer properties of Nigella sativa, a widely used food additive. Journal of Ayurveda and integrative medicine, 7(3), 173-180.

Mohammed, S.J., Amin, H.H., Aziz, S.B., Sha, A.M., Hassan, S., Abdul Aziz, J.M., & Rahman, H.S. (2019). Structural characterization, antimicrobial activity, and in vitro cytotoxicity effect of black seed oil. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2019, Article ID 6515671, 9 pages, https://doi.org/10.1155/2019/6515671.

Morsi, N.M. (2000). Antimicrobial effect of crude extracts of NS and multiple antibiotics-resistant bacteri, Acta Microbiol. Pol 49: 63-74.

Mushattat, S.J., & Alaridi, J.A. (2018). Effect Addition of the Extract Nigella sativa on the Histological and Physiological Changes of the Domestic Chicken Experimental Infected with Eimeria maxima. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 10(8), 1934-1938.

Nasır, Z., Abıd, A.R., Hayat, Z. & Shakoor, H.I. (2005). Effect of kalongi (Nigella sativa) seeds on egg production and quality in white Leghorn layers. Journal of Animal and Plant Sciences 15: 22-24.

Pannu, A., Goyal, R. K., Ojha, S., & Nandave, M. (2019). Therapeutic Potential of Thymoquinone in Treatment of Rheumatoid Arthritis and Related Autoimmune Diseases. In Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases (pp. 575-587). Academic Press.

Parlat, S.S., Yıldız, A.Ö., Olgun, O., & Cufadar, Y. (2005). Bıldırcın rasyonlarında büyütme amaçlı antibiyotiklere alternatif olarak kekik uçucu yağı (Origanum vulgare L.) kullanımı. Selcuk Journal of Agriculture and Food Sciences, 19(36), 7-12.

Ramadan, M.F. (2007). Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (Nigella sativa L.): an overview. International Journal of Food Science and Technology 42: 1208-1218.

Randhawa, M. A., & Alghamdi, M. S. (2011). Anticancer activity of Nigella sativa (black seed)—a review. The American journal of Chinese medicine, 39(06), 1075-1091.

Roy, J., Shakleya, D. M., Callery, P. S., & Thomas, J. G. (2006). Chemical constituents and antimicrobial activity of a traditional herbal medicine containing garlic and black cumin. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 3(2), 1-7.

Rusmarilin, H., Lubis, Z., Lubis, L. M., & Barutu, Y. A. P. (2019, May). Potential of natural antioxidants of black cumin seed (Nigella sativa) and sesame seed (Sesamum indicum) extract by microencapsulation methods. In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (Vol. 260, No. 1, p. 012097). IOP Publishing.

Shah, S., & Kasturı, S. R. (2003). Study on antioxidant and antimicrobial properties of black cumin (Nigella sativa Linn). Journal of food science and technology, 40(1), 70-73.

Sheikh, B. Y., Sarker, M. M. R., Kamarudin, M. N. A., & Ismail, A. (2017). Prophetic medicine as potential functional food elements in the intervention of cancer: A review. Biomedicine & Pharmacotherapy, 95, 614-648.

Sufya, N. M., Walli, R. W., Wali, F. M., Alareiba, M. S., & Doro, B. M. (2014). Studies of the antimicrobial activity of Black Seed Oil from Nigella Sativaon Staphylococcus aureus and Escherichia coli. Libyan J Med Res, 8(1), 59-68.

Sultan, M. T., Butt, M. S., Anjum, F. M., Jamil, A., Akhtar, S., & Nasir, M. (2009). Nutritional profile of indigenous cultivar of black cumin seeds and antioxidant potential of its fixed and essential oil. Pak J Bot, 41(3), 1321-1330.

Tepe, B., Daferera, D., Sökmen, M., Polissiou, M., & Sökmen, A. (2004). The in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil and various extracts of Origanum syriacum L var bevanii. Journal of the Science of Food and Agriculture, 84(11), 1389-1396.

Tufan, T., & Arslan, C., 2019. Kanatlıların Beslenmesinde Alternatif Yem Katkı Maddesi Olarak Çörek Otu Kullanımı. 3. Uluslararası Tarım, Hayvancılık ve Kırsal Kalkınma Kongresi 20-22 Aralık 2019 Van.

Tufan, T., Arslan, C., Sarı, M., & Kaplan, O. (2015). Effect of black cumin (Nigella sativa L.) seeds or black cumin oil addition to Japanese quail diets on growth performance, carcass traits and some blood parameters. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 21(4), 593-599.

Uluçay, İ. O. (2009). Karvakrol, sinamaldehit veya timol ile dezenfekte edilmiş bıldırcın (Coturnix coturnix Japonica) yumurtalarının kuluçka ve besi performans özellikleri (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).

Utami, A. T., & Pratomo, B. (2016). Study of Antimicrobial Activity of Black Cumin Seeds (Nigella sativa L.) Against Salmonella typhi in. Vitro. J Med Surg Pathol, 1(3), 1000127.

White, S. (2011). Antibacterial efficacy of phosvitin, carvacrol, or nisin alone or combined enteric pathogens against foodborne human. Iowa State University, 20-24.

Yeşilbağ, D. (2007). Fitobiyotikler. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 26(1-2), 33-39.

Bölüm 46

PREPTİN HORMONUNA GÜNCEL BAKIŞ

Kıvanç İRAK[1]

1 Doç. Dr. Kıvanç İRAK, Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye

Giriş

Enerji dengesi, 1953 yılında Kennedy tarafından yağ dokusu rezervleriyle orantılı sinyallerin oluşumu ve bu sinyaller aracılığıyla beynin gıda alımını uyarmak veya bastırmak için aktivasyonu, başka bir ifadeyle enerji harcamasının veya sınırlamasının modülasyonu olarak tanımlanmıştır (Kennedy, 1953). Enerji dengesinin korunmasına yardımcı olmak için pankreas tarafından üretilen insülin, dolaşım sistemine salınır ve dolaşımdaki insülin besin alımını baskılamak için sinir sistemini etkiler. (Porte ve ark., 2005).

Son yıllarda gıda alımı ve enerji dengesi ile ilgili moleküller hakkında çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan moleküllerden biri; 2001 yılında sıçanların "beta TC6-F7 hücrelerinden" izole edilen preptin isimli peptid yapılı hormondur (Buchanan ve ark., 2001). Pankreas β hücreleri tarafından salgılanan proinsülin büyüme faktörü II'nin (pro-IGF-II) bir türevi olan preptin, 34 amino asitli bir peptittir ve insülin salgısının fizyolojik bir güçlendiricisi olarak kabul edilmektedir. (Aydın, 2014). Proinsülin benzeri büyüme faktörü 2'nin Asp69 – Leu102'sine karşılık gelen preptin hormonu (Buchanan ve ark., 2001); insülin, gastrik intestinal peptid ve endokrin peptid ailesinin bir üyesidir (Yang ve ark., 2009).

Preptin hormonunun enerji regülasyonundaki rolleri aydınlandıkça bu molekül hakkında yapılan araştırmalar da artmaya başlamıştır.Yapılan çalışmalarda; obezite, tip 2 diabetes mellitus, polikistik over sendromu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı veya kardiyovasküler hastalık gibi metabolik sendromdan kaynaklanan hastalıklara, preptin konsantrasyonundaki önemli değişikliklerin eşlik ettiği belirtilmiştir. Ek olarak, preptinin osteoblastlar üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu, bunların çoğalmasını, farklılaşmasını, hayatta kalmasını sağladığı ve osteoporozda önleyici olabileceği bildirilmiştir (Aydın, 2014).

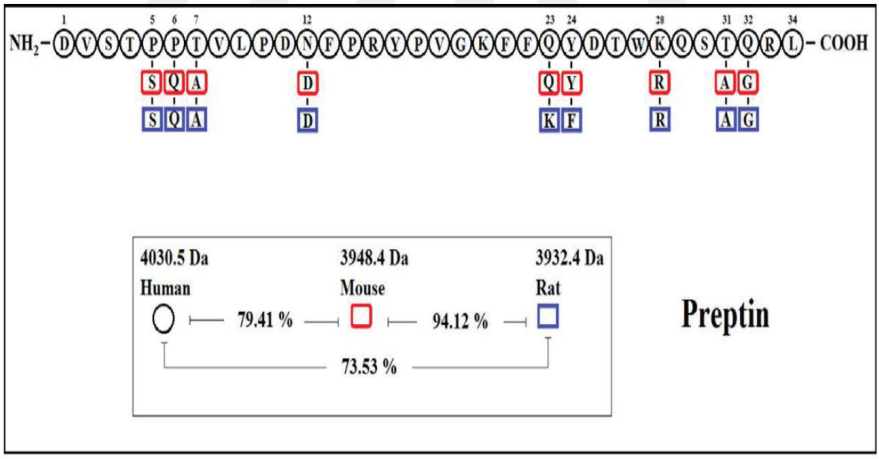
Bu derlemede enerji düzenlenmesinde etkili moleküllerden biri olan preptin hormonunun yapısı, sentezlenmesi, biyokimyasal etkileri anlatılmış, bu hormonun metabolik hastalıklar ile ilişkisini inceleyen güncel çalışmalar irdelenmiştir.

Preptin Hormonunun Yapısı, Sentezi ve Biyokimyasal Etkileri

Preptin, ilk kez 2001 yılında sıçanların pankreas beta-TC6-F7 hücre dizilerinden izole edilmiştir (Buchanan ve ark., 2001). İnsülin ile birlikte pankreasın beta hücrelerinden salgılanan ve peptid yapılı bir hormon olan preptin, 34 aminoasitten oluşmaktadır (Buchanan ve ark., 2001). İnsan ve fare, insan ve sıçan, fare ve sıçan preptin amino asit dizilimleri sırasıyla % 79.41, % 73.53, % 94.12 oranında benzerlik göstermektedir (Şekil 1). Pro-insülin benzeri büyüme faktörü II'nin (pro IGF II) bir türevi olan

preptin, insülin salgısını artırmaktadır (Cheng ve ark., 2012). Preptin, 21. fenilalanin aminoasit fragmanındaki proteazlar tarafından parçalanır, kısaltılmış preptin peptidi (preptin 1–16) insülin sekresyonunu etkilemez (Buchanan ve ark., 2013).

Preptinin dolaşımdaki yarılanma ömrü 5 dakikadan daha kısa (Aydın, 2014) olmakla birlikte, dolaşımdaki preptin miktarındaki değişimlerin insülin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Buchanan ve ark., 2001; Yang ve ark., 2009). Serum preptin konsantrasyonu insanlarda 7,9 ± 1,35 ng / mL (Aydın ve ark., 2013)- 10.11 ng / mL ± 1.61 ng / mL (Li ve ark., 2013), insan sütündeki konsantrasyonu ise 9.72 ± 2.26 ng / mL-14.32 ± 3.06 ng / mL (Aydın ve ark., 2013) arasında değişmektedir.



Şekil 1. *İnsanlarda preptinin aminosit dizilimi (Kırmızı kutu içindeki aminoasitler fare, mavi kutu içindeki aminositler sıçan ile farklılığı belirtmektedir) (Aydın, 2014).*

D: Aspartat, V: Valin, S: Serin, T: Treonin, P: Prolin, L: Lösin, N: Asparajin, F: Fenilalanin, R: Arjinin, Y: Tirozin, G: Glisin, K: Lizin, Q: Glutamin, W: Triptofan

Preptin sentezleyen başlıca dokular; pankreas, tükürük bezi, meme dokusu ve böbreklerdir (Aydın ve ark., 2013; Buchanan ve ark., 2001). Osteoblast apoptozunu Mitogen-activated protein kinase (MAPK) yoluyla azaltır (Cornish ve ark., 2007). Osteoporoz ve osteopeni bulunan erkek hastalarda kemiklerdeki düşük mineral yoğunluklarının, dolaşımdaki preptin seviyelerinin düşüklüğü ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2013). Preptin, insülin hormonunun sekresyonunu artırmakla birlikte insülinin etkilerine benzer şekilde kemik üzerinde anabolik bir etki göstermektedir (Buchanan ve ark., 2001; Amso ve ark., 2016). Ayrıca hücre farklılaşmasını ve osteoblastların/ osteoklastların hücre aktivitesini in vitro ve in vivo olarak artırdığı bildirilmiştir (Cornish ve ark., 2007; Reid, 2010; Wong ve ark., 2010).

Preptin sentezleyen başlıca dokular şekil 2'de, preptin hormonunun başlıca fizyolojik ve biyokimyasal etkileri şekil 3'de belirtilmiştir.

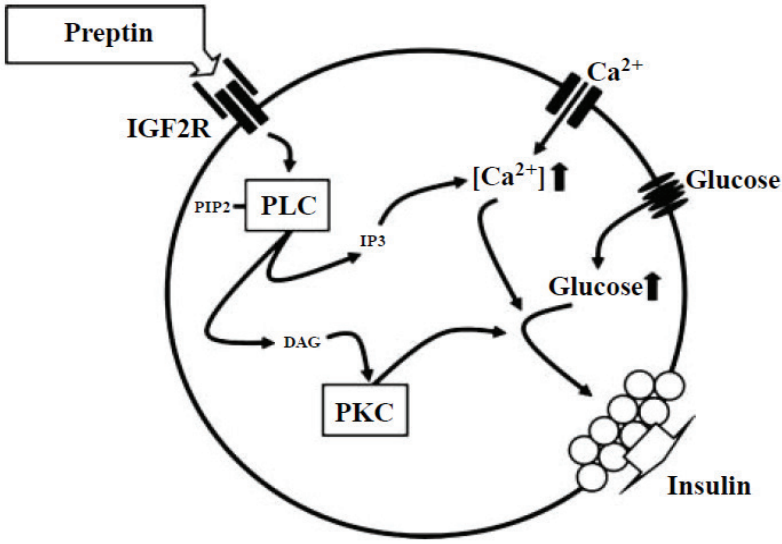
Preptin sentezleyen başlıca dokular	• Böbrek (glomerulus, peritübüler interstisyel hücreler, korteks, Henle halkası ve medüller peritübüler interstisyel hücreler) • Karaciğer (sinüzoidal hücreler) • Pankreas (beta hücreleri) • Tükürük bezi (çizgili ve interkalasyonlu kanal hücreleri) • Meme dokusu

Şekil 2. *Preptin sentezleyen başlıca dokular (Aydın, 2014).*

Preptin hormonunun başlıca fizyolojik ve biyokimyasal etkileri	• Osteoblastların ve osteoklastların hücre farklılaşması ve hücre aktivitesinde artış • Kemik üzerinde anabolik etki • Karaciğer tarafından glikoz üretiminin sınırlandırılması • İnsülin duyarlılığının modülasyonu • Makro besinlere metabolik adaptasyon • Enerji homeostazının düzenlenmesi

Şekil 3. *Preptin hormonunun fizyolojik ve biyokimyasal etkileri (Aydın, 2014).*

Preptin ve IGF2 tarafından insülin salgılanmasının düzenlenmesi için ortaya konulan varsayımsal modele göre preptin, hücre dışı Ca^{2+} akışının bir sonucu olarak insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2)'nin aktivasyonu sağlar. Bunun sonucunda hücre içi depolardan Ca^{2+}'nin inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3) ile indüklenen salımı ile Ca^{2+}'ye bağlı protein kinaz C (PKC) etkinleştirilerek, fosfolipaz C (PLC) ile bağlantılı yüksek glukoz konsantrasyonlarında kalsiyum bağımlı insülin salgılanmasının indüklediği bildirilmektedir (Cheng ve ark., 2012) (Şekil 4).



Şekil 4. *Preptin ve IGF2 tarafından insülin sekresyonunun düzenlenmesinin hipotetik modeli (Cheng ve ark., 2012).*

Preptin Hormonunun Bazı Hastalıklar İle İlişkisi

Proinsülin benzeri büyüme faktörü II'den (pro-IGF-II) türetilen 34 amino asitli (3948 Da) bir peptit olan preptin, mineral metabolizmasında rol oynadığı bildirilen yeni bir hormondur (Buchanan ve ark., 2001; Cornish ve ark., 2007; Li ve ark., 2013). Pankreas β hücrelerinde sentezlenir ve hücrelerden insülin ile birlikte salgılanır. İnsülin sekresyonunu düzenleyebildiğinden preptin hormonunun glukoz aracılı insülin sekresyonunun afizyolojik kuvvetlendiricisi olduğu düşünülmektedir (Buchanan ve ark., 2001).

Preptin, osteoblastların çoğalmasını doza bağlı olarak uyararak ve osteoblast apoptozunu azaltarak kemik anabolizmasını düzenler (Cornish ve ark. 2007; Li ve ark., 2013; Kowalczyk ve ark., 2014). Raşitik çocuklarda ve annelerinin anne sütünde serum preptin düzeylerinin sağlıklı raşitik olmayan çocuklardaki düzeylerle karşılaştırıldığı çalışmada; raşitik çocuklarda preptin seviyesinin düştüğü belirlenmiştir. Preptin, çocuklarda raşitizm etiyolojisinde rol oynayabilir (Bebars ve ark., 2019). Osteoblastlar tarafından salgılanan osteokalsin, yağ ve glikoz metabolizmasını düzenlediği için vücut enerjisinin düzenlenmesinde de rol oynar. Obez ve aşırı kilolu erişkinlerde dolaşımdaki preptin ve osteokalsin düzeylerini ve bunlar arasındaki olası ilişkinin araştırıldığı çalışmada, yüksek serum preptin ve azalmış osteokalsin konsantrasyonlarının insülin direnci ile birlikte obezite ve aşırı kilo ile ilişkili olduğu bulunmuştur (El-Eshmawy ve Abdel, 2015).

Son yıllarda humoral faktörlerin hipertansiyon patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Cacciapuoti, 2011). Diabetes mellitus ve polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda plazma preptin seviyelerinin yükseldiği ve durumun sistolik-diyastolik kan basıncı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark., 2009; Bu ve ark., 2012; Abd El Dayem ve ark., 2015). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda dolaşımdaki preptin seviyelerinin belirlenmesi ve karotis aterosklerozu ile olası ilişkisinin araştırıldığı çalışmada; esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda plazma preptin düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Plazma preptin seviyesinin düşmesinin hipertansiyon ve bunun vasküler komplikasyonlarında rol oynayabileceği bildirilmiştir (Cai ve ark., 2018). Klinik bir çalışmada, tip 2 diyabet hastalarında preptin konsantrasyonunun normal bireylere göre daha yüksek olduğu ve plazma preptinin tip 2 diyabet ile bağımsız olarak korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Yang ve ark., 2009). Tip 2 diyabet, vasküler kalsifikasyon için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Chen ve Moe, 2003; Chen ve ark., 2006). Yüksek preptin seviyesinin koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olup olmadığının değerlendirildiği bir çalışmada; koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda dolaşımdaki preptin düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir (Li ve ark., 2018). Diyabetik olmayan, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda plazma preptin düzeylerinin araştırıldığı çalışmada; diabetes mellitus hastalarında preptin düzeylerinin normal bireylerdekinden daha yüksek olduğu ve plazma preptin düzeylerinin diyastolik kan basıncı, trigliserit, total kolesterol, HbA1c ve HOMA-IR indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Yang ve ark., 2009). Wang ve ark. (2019) tarafından serum preptin konsantrasyonlarının diyabetik nefropati (DN) ile ilişkisi araştırılmış, serum preptin konsantrasyonlarının böbrek fonksiyonu ve DN ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sürecinde fark edilen herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır (Szymańska ve ark., 2008). GDM ile dolaşımdaki peptid hormonlarının miktarı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Aslan ve ark., 2011). Aydın ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada, GDM'li kadınların plazma ve kolostum preptin konsantrasyonları, sağlıklı emziren kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Anne sütünün içerdiği preptinin, gastro-intestinal sistemin endokrinal regülasyonunda rol oynayabileceği, ayrıca meme bezinin preptin immünoreaktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Gestasyonel diabetes mellitus'lu olan ve olmayan hamile kadınlarda ve fetüslerinin kordon kanında preptin konsantrasyonlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada; GDM'li kadınların maternal serumunda preptin konsantrasyonlarının yükseldiği ve GDM'li kadınlarda preptin seviyelerinin belirlenmesinin teşhiste yeni bir yaklaşım olabileceği öne sürülmüştür (Aslan ve ark., 2011).

Polikistik over sendromu (PKOS), tanı kriterlerine bağlı olarak % 6–25 prevalans ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluğudur. Metabolik bozukluklar, bu sendromun ayrılmaz bir parçasıdır (Setji ve Brown, 2014). Polikistik over sendromu bulunan hastalarda sıklıkla insülin direnci, bozulmuş karbonhidrat metabolizması, dislipidemi, obezite gibi metabolik komplikasyonlar gelişmektedir (Mierzwicka ve ark., 2018). Metabolik bozukluklardan sorumlu tanınmış adipokinlerin yanı sıra, preptin büyük önem taşıyor gibi görünmektedir (Carmina, 2013; Kamińska ve ark., 2015). Polikistik over sendromu bulunan hastalarda preptin düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda kontrol grubuna kıyasla PKOS'lu kadınlarda preptin seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Çelik ve ark., 2011; Bu ve ark., 2012; Mierzwicka ve ark., 2018; Şentürk ve ark., 2018).

İnsülin direnci hem psoriazis 'te hem de behçet hastalığında bulunmaktadır. Doğan ve ark. (2018) tarafından psoriazis ve behçet hastalığı olan hastalarda serum preptin ve amilin düzeyleri araştırılmış, psoriazis ve behçet hastalığı olan hastalarda serum preptin ve amilin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundakilere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu ve bu hormonların her iki hastalıkta metabolik sendrom gelişimi için bir faktör olabileceği öne sürülmüştür.

Preptinin, insülin salınımını arttırmasından dolayı egzersize bağlı olarak enerji metabolizmasında oluşan adaptasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Akut yüksek şiddetli aralıklı egzersize bağlı olarak anlamlı preptin düzeyinin değiştiği belirlenmiştir (Atakan, 2020). Prediyabetik hastalarda 12 hafta boyunca haftada 3 gün uygulanan egzersiz programının dinlenik preptin düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (Safarimosavi ve ark., 2020). Mohammad Rahimi ve ark. (2018) 12 haftalık aerobik, kuvvet ve aerobik-kuvvet antrenmanlarının birlikte uygulanmasını kapsayan ve eş zamanlı olarak tanımlanan egzersiz programlarının preptin düzeyini anlamlı düzeyde azalttığını tespit etmişlerdir.

İmmünohistokimyasal çalışmalar, ProIGF-II'nin normal ve diyabetik sıçanların sekretuar granüllerinde insülin ve amilin ile ortak lokalize olduğunu, pankreas beta hücrelerinin sadece insülin salgılamadığını, aynı zamanda preptin ve amilin de ürettiğini göstermektedir (Buchanan, 2001). Cheng ve ark. (2012) tarafından sıçanlara intravenöz preptin infüzyonunun, glikoz yüklemesi sırasında insülin sekresyonuyla ilişkili kan glikoz seviyesinde bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.

Sonuç ve Öneriler

Preptin, enerji girişini ve harcamasını düzenleyen ve böylelikle enerji homeostazının sürdürülmesinde rol oynayan bir hormondur. Enerji talebi ve harcamasının değişken dengesizliği ile karakterize edilen çok çeşitli patolojik durumlar için preptin hormonu büyük umut vermektedir. Preptinin

biyolojik sistemlerdeki etkileri ile ilgili mevcut bilgiler sınırlıdır. Güncel bilgiler doğrultusunda preptin hormonunun etki mekanizmasının aydınlatılması, metabolik etkileri ve hastalıklarla ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların artırılması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

Abd El Dayem, S. M., Battah, A. A., El Shehaby, A., & Abd Allah, N. (2015). Assessment of human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), preptin, and nitric oxide in adolescent patients with type 1 diabetes and its relation to cardiorenal affection. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 28(3-4), 309-314.

Amso, Z., Kowalczyk, R., Watson, M., Park, Y. E., Callon, K. E., Musson, D. S., Cornish, J.& Brimble, M. A. (2016). Structure activity relationship study on the peptide hormone preptin, a novel bone-anabolic agent for the treatment of osteoporosis. Organic & biomolecular chemistry, 14(39), 9225-9238.

Aslan, M., Çelik, O., Karsavuran, N., Çelik, N., Doğan, D. G., Botan, E., & Kafkaslı, A. (2011). Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. Journal of Perinatology, 31(5), 350-355.

Atakan, M.M. (2020). Kısa süreli yüksek şiddetli aralıklı egzersizin enerji metabolizması ile irisin, preptin ve adropin üzerine etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı, Doktora Tezi, Ankara.

Aydın, S. (2014). Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. Peptides, 56, 94-110.

Aydın, S., Çelik, O., Gürates, B., Şahin, İ., Ulaş, M., Yılmaz, M., Kalaycı, M., Tuncay Kuloğlu, T., Çatak, Z., Aksoy, A., Özercan, İ.H., Kumru, S. (2013). Concentrations of preptin, salusins and hepcidins in plasma and milk of lactating women with or without gestational diabetes mellitus. Peptides, 49, 123-130.

Bebars, G. M., Sallam, S. A., Gaber, S. S., & Abdelaziz, A. H. (2019). Assessment of Preptin peptide level in the sera of rachitic children and in breast milk of their mothers. Italian Journal of Pediatrics, 45(1), 34.

Bu, Z., Kuok, K., Meng, J., Wang, R., Xu, B., & Zhang, H. (2012). The relationship between polycystic ovary syndrome, glucose tolerance status and serum preptin level. Reproductive biology and endocrinology, 10(1), 10.

Buchanan, C. M., Peng, Z., Cefre, A., & Sarojini, V. (2013). Preptin analogues: chemical synthesis, secondary structure and biological studies. Chemical Biology & Drug Design, 82(4), 429-437.

Buchanan, C. M., Phillips, A. R., & Cooper, G. J. (2001). Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β-cells and enhances insulin secretion. Biochemical Journal, 360(2), 431-439.

Cacciapuoti, F. (2011). Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)—possible therapeutic

perspectives. Journal of the American Society of Hypertension, 5(6), 449-455.

Cai, H., Liu, Q., Dong, X., Cai, Y., Yao, J., & Liu, Y. (2018). Plasma preptin levels are decreased in patients with essential hypertension. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 73(5), 274-278.

Carmina, E. (2013). Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. In Polycystic Ovary Syndrome (Vol. 40, pp. 40-50). Karger Publishers.

Chen, N. X., & Moe, S. M. (2003). Arterial calcification in diabetes. Current diabetes reports, 3(1), 28-32.

Chen, N. X., Duan, D., O'Neill, K. D., & Moe, S. M. (2006). High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. Nephrology Dialysis Transplantation, 21(12), 3435-3442.

Cheng, K. C., Li, Y. X., Asakawa, A., Ushikai, M., Kato, I., Sato, Y., Cheng, J.T & Inui, A. (2012). Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic-cells. Journal of endocrinology, 215(1), 43.

Cornish, J., Callon, K. E., Bava, U., Watson, M., Xu, X., Lin, J. M., Chan, V.A, Grey, A.B, Naot, D., Buchanan, C.M., Cooper, G. J. S., Reid, I.R. (2007). Preptin, another peptide product of the pancreatic β-cell, is osteogenic in vitro and in vivo. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 292(1), E117-E122.

Çelik, O., Çelik, N., Hascalık, S., Şahin, I., Aydın, S., & Özerol, E. (2011). An appraisal of serum preptin levels in PCOS. Fertility and sterility, 95(1), 314-316.

Dogan, F. B., Cicek, D., Aydin, S., Dertlioglu, S. B., Halisdemir, N., Ucak, H., Demir, B. & Erden, I. (2016). Serum preptin and amylin values in psoriasis vulgaris and Behçet's patients. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 30(2), 165-168.

El-Eshmawy, M., & Abdel Aal, I. (2015). Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 40(3), 218-222.

Kamińska, A., Kopczyńska, E., Bieliński, M., Borkowska, A., & Junik, R. (2015). Visfatin concentrations in obese patients in relation to the presence of newly diagnosed glucose metabolism disorders. Endokrynologia Polska, 66(2), 108-113.

Kennedy, G. C. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences, 140(901), 578-592.

Li, B., Li, Y., Zhang, T., Song, L., Lei, C., Zhao, Y., He, B., Zhao Y.,Yin, B., Jin, X. & Li, T. (2018). Preptin is a new predictor of coronary artery calcification. Clinica Chimica Acta, 485, 133-138.

Li, N., Zheng, Y. B., Han, J., Liang, W., Wang, J. Y., Zhou, J. R., Shen, Y. & Zhang, J. (2013). Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. BMC musculoskeletal disorders, 14(1), 1-5.

Mierzwicka, A., Kuliczkowska-Plaksej, J., Kolačkov, K., & Bolanowski, M. (2018). Preptin in women with polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology, 34(6), 470-475.

Mohammad Rahimi, G. R., Bijeh, N., & Rashidlamir, A. (2020). Effects of exercise training on serum preptin, undercarboxylated osteocalcin and high molecular weight adiponectin in adults with metabolic syndrome. Experimental Physiology, 105(3), 449-459.

Porte, D., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (2005). Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans. Diabetes, 54(5), 1264-1276.

Reid, I. R. (2010). Fat and bone. Archives of biochemistry and biophysics, 503(1), 20-27.

Safarimosavi, S., Mohebbi, H., & Rohani, H. (2018). High-Intensity Interval vs. Continuous Endurance Training: Preventive Effects on Hormonal Changes and Physiological Adaptations in Prediabetes Patients. Journal of strength and conditioning research.

Setji, T. L., & Brown, A. J. (2014). Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. The American journal of medicine, 127(10), 912-919.

Szymańska, M., Bomba-Opoń, D. A., Celińska, A. M., & Wielgoś, M. (2008). Diagnostic of gestational diabetes mellitus and the prevalence of LGA (Large for Gestational Age). Ginekologia polska, 79(3), 177.

Şentürk, Ş., Hatirnaz, S., & Kanat-Pektaş, M. (2018). Serum Preptin and Amylin Levels with Respect to Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome Patients. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 24, 7517.

Wang, R., Xue, A., Zheng, W., Wang, L., Yan, F., Hu, W., Lin, J. & He, L. (2019). Elevated serum preptin concentrations in patients with diabetic nephropathy. Journal of Investigative Medicine, 67(7), 1048-1052.

Wong, I. P., Baldock, P. A., & Herzog, H. (2010). Gastrointestinal peptides and bone health. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 17(1), 44-50.

Yang, G., Li, L., Chen, W., Liu, H., Boden, G., & Li, K. (2009). Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. Annals of medicine, 41(1), 52-56.

Bölüm 47

UYKU ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN ANKET VE ÖLÇEKLER

Gonca İNANÇ[1]

1 Yrd. Doç. Dr. Gonca İnanç, Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinir Bilimler Anabilim Dalı

Uyku, vücudun dinlenmesini sağlayan bir süreç olmanın yanı sıra beyni ve vücudu yeni güne hazırlayan aktif bir yenilenme dönemidir (Oniz, Inanc, Taslica, Guducu, & Ozgoren, 2019). İnsanların sağlığını ve yaşam kalitesini etkileyen temel yaşam aktivitelerinden biri uykudur.

Uyku sürecinin değerlendirilmesinde ve uyku ile ilgili hastalıkların belirlenmesinde altın standart polisomnografi yöntemidir. Ancak ülkemizdeki uyku bozuklukları merkezlerinin sayısının az olması, polisomnografi kayıtlarının uzun sürmesi ve maliyeti nispeten yüksek bir yöntem olması nedeniyle uyku sorunlarının değerlendirilmesinde uygulanması kolay olduğu için sıklıkla uyku anket ve ölçekleri kullanılmaktadır. Uyku anket ve ölçekleri ile ön değerlendirme yapılması, ileri bir teknik olan polisomnografi yöntemine geçmeden önce tanı için kolaylık sağlamaktadır.

Standart anket ve ölçekler polisomnografi kaydı için hasta seçiminin yanı sıra bilimsel olarak ortak dil kullanımı açısından da büyük önem taşımaktadır. Uyku ile ilgili anket ve ölçeklerle uyku kalitesi, uyku bozukluğu semptomları ve risk faktörleri, uyku sorunlarına bağlı komplikasyonlar değerlendirilmektedir. Bireylerin bilişsel ve davranışsal durumlarını değerlendirmek için de sıklıkla anket ve ölçekler kullanılmaktadır. Bu anket ve ölçekler özellikle tanılara yönelik bilgilerin elde edilmesinde büyük önem taşımaktadır.

Literatürde uyku sürecini ve kalitesini değerlendirmede en sık kullanılan anket ve ölçekler aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)

Ölçeğin orijinal adı "Epworth Sleepiness Scale (ESS)"dir. Dr. Murray Johns, Epworth Uykululuk Ölçeği'ni 1990 yılında yetişkinler için geliştirmiş ve ardından 1997 yılında güncellemiştir (M. W. Johns, 1991, 1992, 1994; Murray W Johns, 2000). Dr. Johns bu ölçeği kendi özel muayenehanesinde hastaların gündüz uykululuğunu değerlendirmek için geliştirmiştir. Ölçeğin Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması 2008 yılında İzci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Izci vd., 2008).

Epworth Uykululuk Ölçeği sekiz sorudan oluşmakta ve kişiler kendi kendine uygulayabilmektedir. Kolay anlaşılır ve uygulaması da basit olan bir ölçektir. İçeriğindeki sekiz soruda kişilerin aşırı yorgun olmadığı bir günde farklı faaliyet ile uğraşırken uykuya dalma veya uykuya dalma olasılıklarını değerlendirmesi istenir. Ölçekte sözü geçen faaliyetler olarak; bireylerin oturarak bir şeyler okurken, televizyon izlerken, toplantı veya sinema gibi kamuya açık bir yerde etkin olmayan bir şekilde otururken, ara vermeden yapılan bir saatlik araba yolculuğunda, öğlen dinlenmek için uzanırken, oturarak biriyle sohbet ederken, alkolsüz öğle yemeğinden

sonra sessizce otururken, trafikte birkaç dakikalığına durmuş arabada otururken uykuya dalma olasılıkları sorulmaktadır.

Ölçekteki tüm soruların puanlama yöntemi aynıdır. Ölçekte her soru 0-3 puan arasında bir puan verilecek şekilde cevaplanır. Uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalma olasılığı düşük ise 1 puan, uykuya dalma olasılığı orta düzeyde ise 2 puan ve uykuya dalma olasılığı yüksek düzeydeyse 3 puan şeklinde sorular cevaplanır. Epworth Uykululuk Ölçeği'nin toplam puanı (sekiz maddelik puanın toplamı), günlük yaşamlarında bireylerin ortalama uyku eğilimi hakkında bilgi sağlamaktadır.

Ölçek sonucunda elde edilen puan 0 ila 5 arasında ise normal, 6 ila 10 arasındaysa normal ama artmış gün içi uykululuk, 11-12 ise artmış ama ılımlı gün içi uykululuk, 13 ila 15 arasındaysa artmış, orta derecede gün içi uykululuk ve 16 ila 24 arasındaysa artmış, şiddetli gün içi uykululuk olarak değerlendirilmektedir.

Epworth Uykululuk Ölçeği, bireylerin gün boyunca ne sıklıkla veya ne kadar uyuduğunu ölçmez, bireylerin en sık uyuduğu durumları belirlemek için de kullanılmaz. Ayrıca ölçek bireylerin uyanıklık-uyku seviyelerinin belirlenmesinde kullanılamaz (Murray W Johns, 2000; Mairesse & Neu, 2016)

Epworth Uykululuk Ölçeği, uyku apnesi,, horlama, uyku yoksunluğu, depresyon ve anksiyete ile ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılmıştır (Chervin, Hedger, Dillon, & Pituch, 2000; Çaykara, Sağlam, Pençe, & Rujnan, 2019; Murray W. Johns, 1993).

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

Ölçeğin orijinal adı "Insomnia Severity Index (ISI)" dir. Uykusuzluk şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilen öz bildirim aracıdır (Bastien, Vallières, & Morin, 2001; Morin, 1993). Bu indeks uykusuzluk belirtilerinin derecesini saptamak amacıyla toplum taramalarında ve uykusuzluğun klinik değerlendirilmesinde kullanılan geçerliliği ve güvenirliği yüksek bir indekstir (Boysan, Güleç, Beşiroğlu, & Kalafat, 2010).

İndeks yedi sorudan oluşmaktadır ve maddeler 0 ila 4 arasında puanlanmaktadır. İndekste sırasıyla bireylerin uykuya geçişte zorlukları, uykuyu sürdürmede güçlükleri, çok erken uyanma, uyuma örüntüsünden alınan doyum, günlük işlevsellikte ortaya çıkan bozulmalar, uyku kaynaklı bozulmaların fark edilebilirliği ve uyku sorununun neden olduğu stres düzeyi sorulmaktadır.

İndekste alınabilecek en yüksek puan 28, en düşük puan 0 dır. İndekste, 0-7 arası puan klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluğu, 8-14 arası puan uykusuzluk alt eşiğini, 15-21 arası puan orta şiddetli klinik uykusuzluğu ve

22-28 arası puan şiddetli klinik uykusuzluğu göstermektedir.

Uykusuzluk Şiddeti Anketi, literatürde insomni hastaları ile yapılan çalışmaların dışında kuru göz hastalığı olan bireylerde ve migren hastalarında da kullanılmıştır (Ayyıldız & Ayyıldız, 2019; Bastien vd., 2001; Gökçal, Tamer, & Kiremitçi, 2015; Morin, Belleville, Bélanger, & Ivers, 2011).

Stanford Uykululuk Ölçeği

Ölçeğin orijinal adı "Stanford Sleepiness Scale (SSS)" dir. Gündüz uykululuğunu belirlemede kullanılan sübjektif bir ölçektir. Gündüz uyku halinin düzeyi yedi basamakta incelenmektedir. Gündüz uyku hali en hafif ise 1, en ağır ise 7 olmak üzere derecelendirilmektedir (Hoddes, Zarcone, Smythe, Phillips, & Dement, 1973; MacLean, Fekken, Saskin, & Knowles, 1992)

Ölçekte birey, aktif ve sürekli uyanık hissediyorsa 1, fonksiyonlar yüksek düzeyde fakat maksimum değil, işe konsantre olabiliyor ise 2, uyanık fakat relaks, yanıt veriyor ama tam alert değil ise 3, bazen dalgın ise 4, dalgın ve hareketleri yavaşlamış ise 5, belirgin uyku hali var, sürekli yatmayı tercih ediyor ise 6, uyanık kalamıyor, hemen uykuya geçiyor, hep rüyada gibi ise 7 olarak puanlanır.

Stanford Uykululuk Ölçeği literatürde, gündüz aşırı uykululuk, obstrüktif uyku apne sendromu ve epilepsi hastaları ile yapılan araştırmalarda sıklıkla kullanılmıştır (Gümüşyayla & Vural, 2018; Murray W. Johns, 1993; Köktürk, 2000; Selvi, Kandeğer, & Sayın, 2016).

Karolinska Uykululuk Ölçeği

Ölçeğin orijinal adı "Karolinska Sleepiness Scale (KSS)" dir. Ölçek gün içinde belirli bir zamanda öznel uykululuk düzeyini ölçmektedir (Akerstedt & Gillberg, 1990). Ölçekte son 10 dakikada yaşanan psiko-fiziksel durumu en iyi yansıtan seviyeyi gösterir. Bu ölçek ile durumsal uykululuk düzeyi değerlendirildiği için gün içindeki dalgalanmalara karşı hassastır. Bireyleri uykululuk düzeyi arttıkça, ölçek puanı artmaktadır.

Karolinska Uykululuk Ölçeği, vardiyalı çalışma, uyku yoksunluğu ve araba kullanma ile ilgili araştırmalarda yaygın olarak kullanılmıştır (Härmä vd., 2006; Lo vd., 2012; Sagaspe vd., 2008). Ölçeğin, polisomnografi ölçümlerinde, EEG'deki alfa (8-12 Hz) ve teta (4-8 Hz) aktivitesi ve ayrıca performansa dayalı ölçümlerle yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Kaida, Akerstedt, Kecklund, Nilsson, & Axelsson, 2007).

STOP ve STOP-BANG Anketleri

Ölçeğin orijinal adı "Stop and Stop-Bang Questionniare"dir. Genellikle anestezistler tarafından preoperatif değerlendirmede obstrüktif (tıkayıcı)

uyku apne sendromunun (OSAS) araştırılmasında kullanılmaktadır (Chung vd., 2008). Anket dört basit sorudan oluşmaktadır. Ankette, OSAS'ın üç önemli semptomu ve hipertansiyonun varlığı sorulmaktadır (Senthilvel, Auckley, & Dasarathy, 2011). STOP anketinde yüksek sesle horlama (Snore-S), gündüzleri yorgunluk ve uyku durumu (Tired-T), uykuda nefesin durması (Observed-O) ve yüksek kan basıncı için ilaç kullanımı (Pressure-P) sorulmaktadır. Bu dört sorudan iki veya daha fazlasına evet yanıtını veren bireyler yüksek riskli kabul edilmektedir. STOP-BANG anketinde ise STOP anketine ek olarak beden kitle indeksi, yaş, boyun çevresi ve cinsiyet ölçüm ve soruları yer almaktadır. STOP-BANG anketinde toplam sorulardan 0-2 si evet ise düşük risk, 3-4 yanıt evet ise orta risk, 5-8 sorunun yanıtı evet ise yüksek risk kabul edilir.

Uyku Hijyeni İndeksi

Ölçeğin orijinal adı "Sleep Hygiene Index" olup 2006 yılında Mastin ve ark. tarafından geliştirilmiştir (Mastin, Bryson, & Corwyn, 2006). Özdemir ve ark. tarafından 2015 yılında Türk toplumu için geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (Mastin vd., 2006; Ozdemir vd., 2015)**.** Bu indeks, çevresel ve davranışsal değerleri değerlendirmeyi amaçlayan 13 maddelik beşli likert tipi sorulardan oluşmaktadır. İndekste, bireylerin uyku hijyenini etkileyen durumları ne sıklıkla yaptığı sorulmakta ve uyku hijyeni değerlendirilmektedir. Bunu değerlendirebilmek için gündüz kestirmeleri, yatağa gidiş ve kalkış saatlerindeki düzen, yatmadan önce yoğun egzersiz varlığı, alkol, sigara ve kafein tüketimi, yatağa duygusal yüklerle girme, yatağın uyku amacı dışında kullanımı, yatak, örtü ve yastık konforu vb. sorgulanır.

İndekte toplam puan 0 ila 52 arasında değişmekte ve yüksek puan uykunun olumsuz etkilendiğini göstermektedir.

Berlin Anketi

Ölçeğin orijinal adı "Berlin Questionnaire" dir. Bireylerin obstruktif uyku apnesini değerlendirmek için Netzer ve ark. tarafından geliştirmiştir (Netzer, Stoohs, Netzer, Clark, & Strohl, 1999). Anket üç kategoriden oluşmaktadır. Birinci kategoride horlama (horlamanın varlığı, şiddeti, sıklığı, başkalarına etkisi, nefesinin durmasının görülmesi), ikinci kategoride gündüz uyku hali (uykudan uyandığında ve gündüz saatlerinde kendini ne sıklıkla yorgun ve halsiz hissettiği, araç kullanırken uykululuk hali ve şiddetine ait sorular) ve son kategoride ise hipertansiyon ve beden kütle indeksi ile ilgili sorular yer almaktadır. Ankette üç kategoriden ikisinde bireylerin cevaplarının sonucu 2 puan ve üzerinde ise bireyin uyku apnesi riskinin yüksek olduğu kabul edilmektedir.

Richard's Campbell Uyku Ölçeği

Ölçeğin orijinal adı "Richard-Campbell Sleep Questionnaire (RCSQ)"dir ve 1987 yılında Richards tarafından geliştirilmiştir (Richards, 1987). Ölçeğin Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması 2015 yılında yapılmıştır (Karaman Özlü & Özer, 2015). Ölçekte bireylerin gece uykularının derinliği, uykuya dalma süreleri, uyanma sıklıkları, uyandıklarında uyanık kalma süreleri, uyku kalitelerini ve orta ortamdaki gürültü düzeyini değerlendiren sorulardan oluşmaktadır. Ölçek 6 sorudan oluşmaktadır ancak son soru olan gürültü düzeyinin değerlendiren soru puanlamaya dahil edilmez. Ölçekte, toplam puanın artması bireylerin uyku kalitelerinin arttığını göstermektedir. Richard's Campbell Uyku Ölçeği'nde toplam puan 0 ila 25 arasında ise çok kötü uykuyu ifade ederken 76 ila 100 puan arasında ise çok iyi uykuyu ifade etmektedir.

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Ölçeğin orijinal adı "Pitsburg Sleep Quality Index (PSQI)" olup, Buysse ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilmiş (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989) ve Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması 1996 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ağargün, Kara,Hayrettin, & Anlar, Ömer, 1996; Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989). Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi'nde bireylerin son bir ay içindeki uyku kaliteleri değerlendirilmektedir. İndeks 24 sorudan oluşmakta ve indeksteki 19 soru bireyin kendisi tarafından cevaplanırken, 5 soru ise eş veya oda arkadaşı tarafından cevaplanmaktadır. İndekste yer alan eş veya oda arkadaşı tarafından cevaplanan beş soru puanlamaya dahil edilmez. İndekste her soru 0 ila 3 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan en az 0, en fazla 21 olabilir. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, uyku bozukluğu olup olmadığını ya da uyku bozukluklarının yaygınlığını göstermez. İndeks yedi alt bileşenden oluşmaktadır. Birinci bileşen ile öznel uyku kalitesi, ikinci bileşen ile uyku latansı, üçüncü bileşen ile uyku süresi, dördüncü bileşen ile alışılmış uyku etkinliği, beşinci bileşen ile uyku bozukluğu, altıncı bileşen ile uyku ilacı kullanımı, yedinci bileşenle ise gündüz işlev bozukluğu değerlendirilmektedir. Bileşen puanlarının toplamı, toplam indeks puanını oluşturmaktadır. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi toplam puanının beşten büyük olması uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir.

Uyku ve Yaşam Tarzı Anketi

Orijinal adı "The Sleep and Lifestyle Questionnaire" olan ölçek Garmy ve ark. tarafından geliştirilmiştir (Garmy, Jakobsson, & Nyberg, 2012). Anketin, Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması 2019 yılında Bay ve Ergün tarafından yapılmıştır (Bay & Ergün, 2019).

Anket 12 sorundan oluşmakta uykusuzluğun olası etkileri, uyku alışkanlıklarına ilişkin sorunlar, bilgisayar ve televizyon alışkanlıklarını yönelik soruları içermektedir. Ankette, kategorik (örn: odamda TV var: Evet-Hayır), sıralı (örn: Ne sıklıkla okulda uykum gelir: Hiçbir zaman-her gece) ve sürekli değişken (örn: Ertesi gün okul olduğunda genellikle …. saat uyurum) tipinde sorular vardır.

Uyku Vaktini Erteleme Ölçeği

Ölçeğin orijinal adı "Bedtime Procrastination Scale"dir ve Kroese ve arkadaşları tarafından 2014 yılında geliştirilmiştir (Kroese, De Ridder, Evers, & Adriaanse, 2014). Türk toplumu için geçerlik ve güvenirliği çalışması ise 2016 yılında Yılmaz Dinç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Dinç, Koçhan, & Zat, 2016). Ölçek, uyku yetersizliği diye bilene soruna yeni bir yaklaşım ile yaklaşarak öz düzenleme, uykuyu erteleme ve uyku yetersizliği arasındaki ilişkiyi inceleyebilmek için geliştirilmiştir. Uyku Vaktini Erteleme Ölçeği, dokuz sorudan oluşmakta ve sorular beşli likert tipi cevapları içermektedir.

SCOPA Uyku Ölçeği

Orijinal adı "SCOPA Sleep Scale" olan ölçek Marinus ve arkadaşları tarafından 2003 yılında geliştirilmiştir (Marinus, Visser, van Hilten, Lammers, & Stiggelbout, 2003). Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması 2018 yılında Sönmez tarafından yapılmıştır (Sönmez, 2018). Ölçek, Parkinson hastalarının uyku sorunları için geliştirilmiştir ve 12 sorudan oluşmaktadır. Ölçekte Parkinson hastalarının bir önceki ay uykuya dalamama, uykuyu sürdürememe, çok kolay uyuyakalma ya da uya nık kalma güçlüğü gibi sorunlar ve uyku kalitesi değerlendirilmektedir. SCOPA Uyku Ölçeğinde, hastaların gece uykusu beş soru ile, gündüz uykululuğu altı soru ile ve uyku kalitesi ise bir soru ile değerlendirilmektedir. Ölçekte, gece uykusu ve gündüz uykululuğunu 0 ila 3 puan arasında değişen dört yanıt seçeneği, genel uyku kalitesi ise 0 ila 6 puan arasında değişen yedi yanıt seçeneğini içermektedir.

Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi

Anketin orijinal adı "Children's Sleep Habits Questionnaire" olup Owens ve arkadaşları tarafından 2000 yılında geliştirilmiş ve Türk toplumu için geçerlik güvenirlik çalışması Fiş ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmıştır (Fiş vd., 2010; Owens, Spirito, & McGuinn, 2000). Çocukların uykularını değerlendirmede en sık kullanılan anketler biri olan Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi ile çocukların uyku alışkanlıkları ve uykuyla ilgili sorunları değerlendirilmektedir. Anket 33 sorudan oluşmaktadır. Anket sekiz alt ölçekten oluşmaktadır. Bunlar: yatma zamanı direnci, uykuya dalmanın gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları,

parasomniler, uykuda solunum bozulması ve gün içinde uykululuktur. Anket, ebeveynler tarafından çocuğun bir önceki haftası göz önünde tutularak doldurulmaktadır. Anketteki sorular eğer belirtilen davranışlar haftada 5 ila 7 kez arasında oluyorsa 3, haftada 2 ila 4 kez arasında oluyorsa 2, haftada hiç gözlenmiyorsa veya 1 kez oluyorsa 1 şeklinde puanlanmaktadır. Ankette 32. ve 33. sorulara ise çocukların uykusu gelmez ise 0, çok uykusu gelir ise 1, uyuyakalır ise 2 olarak puanlanmaktadır. Anket için 41 puanı kesim noktasıdır ve 41 puanın üzerindeki puanlar klinik düzeyde anlamlı olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca ankette çocuğun yatma saati, bütün gün uykuda geçirdiği süre, gece uyandığında uyanık kaldığı süre gibi çocuğun uyku alışkanlıklarının sorulduğu açık uçlu sorular yer almaktadır.

Çocuklarda Uyku Ölçeği

Ölçeğin orijinal adı "Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ)" dir. Chervin ve arkadaşları tarafından geliştirilen Çocuklarda Uyku Ölçeği'nin Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması 2009 yılında Öner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Chervin vd., 2000; Öner vd., 2009). Ölçek, çocuklarda uyku ile ilişkili solunum sorunlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçeğin kısa ve uzun versiyonları bulunmaktadır, kısa versiyon 22 sorudan, uzun versiyon 72 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin uzun versiyonu için Türkçe geçerlilik ve güvenirliği yapılmıştır. Çocuklarda Uyku Ölçeği üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde çocukların gece ve uyku zamanı olan davranışları ile ilgili 43 soru yer almaktadır. İkinci bölümde çocukların gün içindeki davranışları ve olası sorunları ile ilgili 23 soru yer almaktadır. Son bölümde ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri ile ilgili 6 soru yer almaktadır. Ölçeğin ilk iki bölümü "evet, hayır, bilmiyorum" şeklinde yanıtlanırken, üçüncü bölüm dörtlü likert ölçeği tarzındadır. Son bölüm puanlanırken 0 ve 1 cevapları 0 puan, 2 ve 3 cevapları 1 puan olarak değerlendirilmektedir. Ölçekte bulunan açık uçlu sorular ile uyku sorunlarının niteliksel yönleri değerlendirilmektedir ancak toplam puan için 22 soru kullanılmaktadır.

DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği

Ölçeğin orijinal adı "DSM-5 Level 2 Sleep Disorders Scale" dir. DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozuklukları Ölçeği, uyku sorunu yaşan çocukların ve ergenlerin ön değerlendirme süreçlerinin yanı sıra süreç takipleri için tasarlanmıştır. Ölçek iki formdan oluşmaktadır. Birinci form 6-17 yaş arasındaki çocukların ebeveynleri tarafından doldurulmaktadır ve sekiz sorudan oluşmaktadır. İkinci form 11-17 yaş arası geçlerin kendileri tarafından doldurulmaktadır ve dokuz sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin Türk toplumu için geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2018 yılında Erkuran ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Erkuran vd., 2018).

DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği'nin Çocuk Formu, sekiz sorudan oluşmaktadır ve her bir soruda çocuktan bir önceki haftada uyku bozukluğu ile alakalı mevcut belirtilerinin şiddetini puanlamaları istenmektedir. Çocuk formu, hiçbir zaman (1), çok az/nadiren (2), bazen (3), sık sık (4), hemen her zaman (5) gibi seçenekleri içeren beş dereceli likert tipi sorulardan oluşmaktadır. Formun toplam puanı 8 ila 40 arasında değişmektedir. Formda yüksek puanlar uyku bozukluğuyla ilgili belirtilerin şiddetli olduğunu göstermektedir.

DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği'nin Ebeveyn Formu, her soru ebeveyn tarafından çocuğun bir önceki haftada uyku bozukluğuyla ilişkili mevcut belirtiler göz önünde tutularak cevaplandırılır. Ebeveyn Formu, Çocuk Formu gibi hiçbir zaman (1), çok az/nadiren (2), bazen (3), sık sık (4), hemen her zaman (5) gibi seçenekleri içeren beş dereceli likert tipi sorulardan oluşmaktadır. Formun toplam puanı 8 ila 40 arasında değişmekte ve yüksek puanlar uyku bozukluğuyla ilgili belirtilerin şiddetli olduğunu göstermektedir.

Çocuklar için Uyku Bozuklukları Ölçeği (ÇUBÖ)

Ölçeğin orijinal adı "Sleep Disturbances Scale for Children (SDSC)" dır. Çocuklar için Uyku Bozuklukları Ölçeği, 2016 yılında Bruni ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve Türk toplumu için geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2019 yılında Bilmenoğlu tarafından yapılmıştır (Bilmenoğlu, 2019; Bruni vd., 1996). Ölçek, uyku bozukluklarını ve sorunlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Çocukları için Uyku Bozuklukları Ölçeği, ebeveynler tarafından doldurulmakta, 26 sorudan oluşmakta ve son altı aylık süreci değerlendirmektedir. Bruni ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek 6 ila 16 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde kullanılmaktadır, ancak Romeo ve arkadaşları tarafından ölçeğin 3 ila 6 yaş arası çocuklara uygulanabilmesi için uyarlaması yapılmıştır (Romeo vd., 2013).

Ölçekte, ilk soruda gecelik toplam uyku süresi, ikinci soruda ise gecelik uykuya dalma süresi sorulmaktadır. Üçüncü sorudan sonra 1 ila 5 arasında değişen likert tipi sorular yer almaktadır. Sorunun cevabı hiçbir zaman olmuyorsa 1, ayda bir veya iki kez oluyorsa 2, haftada 1 veya 2 kez oluyorsa 3, haftada 3 veya 5 kez oluyorsa 4, her gün oluyorsa 5 olarak puanlanmaktadır. Ölçeğin toplam puanı 26 ila 130 arasında değişmektedir.

Kaynaklar

Ağargün, M. Y., Kara,Hayrettin, & Anlar, Ömer. (1996). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin Geçerliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, *7*(2), 107-115.

Akerstedt, T., & Gillberg, M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *The International Journal of Neuroscience*, *52*(1-2), 29-37. https://doi.org/10.3109/00207459008994241

Ayyıldız, D., & Ayyıldız, T. (2019). The Relationship of Dry Eye Disease with Depressive Symptom Scores and Insomnia. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, *6*(2), 49-52. https://doi.org/10.4274/jtsm.galenos.2019.46855

Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, *2*(4), 297-307. https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4

Bay, T., & Ergün, A. (2019). Validity and Reliability of the Sleep and Lifestyle Questionnaire. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, *6*(3), 74-79. https://doi.org/10.4274/jtsm.galenos.2019.36855

Bilmenoğlu, D. S. A. (2019). *ÇOCUKLAR İÇİN UYKU BOZUKLUKLARI ÖLÇEĞİ'NİN TÜRKÇE GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ*. 84.

Boysan, M., Güleç, M., Beşiroğlu, L., & Kalafat, T. (2010). Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, *11*(3), 248-252.

Bruni, O., Ottaviano, S., Guidetti, V., Romoli, M., Innocenzi, M., Cortesi, F., & Giannotti, F. (1996). The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*, *5*(4), 251-261. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1996.00251.x

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193-213. https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4

Chervin, null, Hedger, null, Dillon, null, & Pituch, null. (2000). Pediatric sleep questionnaire (PSQ): Validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Medicine*, *1*(1), 21-32. https://doi.org/10.1016/s1389-9457(99)00009-x

Chung, F., Yegneswaran, B., Liao, P., Chung, S. A., Vairavanathan, S., Islam, S., … Shapiro, C. M. (2008). STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, *108*(5), 812-821. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4

Çaykara, B., Sağlam, Z., Pençe, H. H., & Rujnan, T. (2019). Sigara Bağımlılarında Depresyon, Anksiyete, Uykululuk ve Uyku Kalitesi Düzeyleri Arasındaki

İlişkinin Belirlenmesi. *Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi*, *10*(4), 609-615. https://doi.org/10.31067/0.2019.212

Dinç, S. Y., Koçhan, K., & Zat, Z. (2016). The Validity And Reliability of The Bedtime Procrastination Scale. *International Journal of Humanities and Social Science Invention*, *5*(6), 57-62.

Erkuran, H. Ö., Sapmaz, Ş. Y., Herdem, A., Öztürk, M., Bilaç, Ö., Önen, Ö., … Aydemir, Ö. (2018). DSM-5 Level 2 Sleep Disorders Scale Validity and Reliability of Turkish Form (Form for Children Aged 11–17 Years and Parent Form for Children Aged 6–17 Years). *Archives of Neuropsychiatry*, *55*(3), 256-260. https://doi.org/10.5152/npa.2017.19324

Fiş, N., Arman, A., Ay, P., Topuzoğlu, A., Güler, A., Gökçe, S., … Berkem, M. (2010). The validity and the reliability of Turkish Version of Children's Sleep Habits Questionnaire. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, *11*, 151-160.

Garmy, P., Jakobsson, U., & Nyberg, P. (2012). Development and psychometric evaluation of a new instrument for measuring sleep length and television and computer habits of Swedish school-age children. *The Journal of School Nursing: The Official Publication of the National Association of School Nurses*, *28*(2), 138-143. https://doi.org/10.1177/1059840511420878

Gökçal, E., Tamer, S., & Kiremitçi, Ö. (2015). Migrenli Kadınlarda Vücut Kitle İndeksinin Ağrı, Özürlülük ve Uyku Üzerine Etkileri. *Van Tıp Dergisi*, *22*(2), 84-89.

Gümüşyayla, Ş., & Vural, G. (2018). Sleep Disturbances in Patient with Epilepsy and its Effect on the Quality of Life. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, *8*(50), 59-69. https://doi.org/10.5505/kjms.2017.93824

Härmä, M., Tarja, H., Irja, K., Mikael, S., Jussi, V., Anne, B., & Pertti, M. (2006). A controlled intervention study on the effects of a very rapidly forward rotating shift system on sleep-wakefulness and well-being among young and elderly shift workers. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *59*(1), 70-79. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.08.005

Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R., & Dement, W. C. (1973). Quantification of sleepiness: A new approach. *Psychophysiology*, *10*(4), 431-436. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1973.tb00801.x

Izci, B., Ardic, S., Firat, H., Sahin, A., Altinors, M., & Karacan, I. (2008). Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, *12*(2), 161-168. https://doi.org/10.1007/s11325-007-0145-7

Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*, *14*(6), 540-545. https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540

Johns, M. W. (1992). Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, *15*(4), 376-381. https://doi.org/10.1093/sleep/15.4.376

Johns, M. W. (1994). Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, *17*(8), 703-710. https://doi.org/10.1093/sleep/17.8.703

Johns, Murray W. (1993). Daytime Sleepiness, Snoring, and Obstructive Sleep Apnea: The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*, *103*(1), 30-36. https://doi.org/10.1378/chest.103.1.30

Johns, Murray W. (2000). A sleep physiologist's view of the drowsy driver. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, *3*(4), 241-249. https://doi.org/10.1016/S1369-8478(01)00008-0

Kaida, K., Akerstedt, T., Kecklund, G., Nilsson, J. P., & Axelsson, J. (2007). Use of subjective and physiological indicators of sleepiness to predict performance during a vigilance task. *Industrial Health*, *45*(4), 520-526. https://doi.org/10.2486/indhealth.45.520

Karaman Özlü, Z., & Özer, N. (2015). Richard-Campbell Sleep Questionnaire Validity and Reliability Study. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, *2*(2), 29-32. https://doi.org/10.4274/jtsm.02.008

Köktürk, O. (2000). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Yardımcı Tanı Yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, *48*(1), 79-86.

Kroese, F. M., De Ridder, D. T. D., Evers, C., & Adriaanse, M. A. (2014). Bedtime procrastination: Introducing a new area of procrastination. *Frontiers in Psychology*, *5*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00611

Lo, J. C., Groeger, J. A., Santhi, N., Arbon, E. L., Lazar, A. S., Hasan, S., … Dijk, D.-J. (2012). Effects of partial and acute total sleep deprivation on performance across cognitive domains, individuals and circadian phase. *PloS One*, *7*(9), e45987. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045987

MacLean, null, Fekken, null, Saskin, null, & Knowles, null. (1992). Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *Journal of Sleep Research*, *1*(1), 35-39. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00006.x

Mairesse, O., & Neu, D. (2016). Tired of blunt tools? Sharpening the clinical assessment of fatigue and sleepiness. *Psychiatry Research*, *238*, 100-108. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.005

Marinus, J., Visser, M., van Hilten, J. J., Lammers, G. J., & Stiggelbout, A. M. (2003). Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep*, *26*(8), 1049-1054. https://doi.org/10.1093/sleep/26.8.1049

Mastin, D. F., Bryson, J., & Corwyn, R. (2006). Assessment of Sleep Hygiene Using the Sleep Hygiene Index. *Journal of Behavioral Medicine*, *29*(3), 223-227. https://doi.org/10.1007/s10865-006-9047-6

Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management* (ss. xvii, 238). New York, NY, US: Guilford Press.

Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L., & Ivers, H. (2011). The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases

and Evaluate Treatment Response. *Sleep*, *34*(5), 601-608. https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601

Netzer, N. C., Stoohs, R. A., Netzer, C. M., Clark, K., & Strohl, K. P. (1999). Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of Internal Medicine*, *131*(7), 485-491. https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002

Oniz, A., Inanc, G., Taslica, S., Guducu, C., & Ozgoren, M. (2019). Sleep Is a Refreshing Process: An fNIRS Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00160

Owens, J. A., Spirito, A., & McGuinn, M. (2000). The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): Psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*, *23*(8), 1043-1051.

Ozdemir, P. G., Boysan, M., Selvi, Y., Yildirim, A., & Yilmaz, E. (2015). Psychometric properties of the Turkish version of the Sleep Hygiene Index in clinical and non-clinical samples. *Comprehensive Psychiatry*, *59*, 135-140. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2015.02.001

Öner, P., Barut, Y., Öner, Ö., Üneri, Ö. Ş., Bodur, Ş., Turgut, S., & Munir, K. M. (2009). [Reliability and validity of Turkish translation of the pediatric sleep questionnaire]. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni = Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, *19*(4), 382-395.

Richards, K. (1987). Techniques for measurement of sleep in critical care. *Focus on Critical Care*, *14*(4), 34-40.

Romeo, D. M., Bruni, O., Brogna, C., Ferri, R., Galluccio, C., De Clemente, V., … Mercuri, E. (2013). Application of the sleep disturbance scale for children (SDSC) in preschool age. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, *17*(4), 374-382. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.12.009

Sagaspe, P., Taillard, J., Åkerstedt, T., Bayon, V., Espié, S., Chaumet, G., … Philip, P. (2008). Extended Driving Impairs Nocturnal Driving Performances. *PLoS ONE*, *3*(10). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003493

Selvi, Y., Kandeğer, A., & Sayın, A. A. (2016). Gündüz Aşırı Uykululuğu. *Excessive Daytime Sleepiness.*, *8*(2), 114-132. https://doi.org/10.18863/pgy.10797

Senthilvel, E., Auckley, D., & Dasarathy, J. (2011). Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: History taking compared to questionnaires. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *7*(1), 41-48.

Sönmez, N. (2018). *Scopa uyku ölçeği Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenirliliği*. Geliş tarihi gönderen http://acikerisim.nku.edu.tr:8080/xmlui/handle/20.500.11776/3271

Bölüm 48

ÇOCUK VE KRONİK HASTALIKLAR

Burcu COŞANAY GÜLEY[1]
Ayşegül ULUTAŞ KESKİNKILIÇ[2]
Oğuz EMRE[3]

1 Öğr. Gör., Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Çocuk Bakım ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, Muş
2 Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, Malatya
3 Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, Malatya

1. ÇOCUK ve HASTALIK

Bireyin kişiliğinin şekillendiği, temel becerileri kazandığı ve gelişiminin en hızlı olduğu dönem hayatının en önemli evresi olan çocukluk dönemidir. Bu dönemde çocukların karşılaştıkları durum ve olaylar neticesinde kişilikleri şekillenmektedir. Peki, çocuk kavramı nedir? Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi'ne göre "18 yaşından küçük insan" çocuk olarak nitelendirilirken Çocuk Koruma Kanunu'nda çocuk "daha erken yaşta ergin olsa bile 18 yaşını doldurmamış kişi" olarak belirtilmektedir (Can, Tuna ve Tuna, 2019). Genel anlamda hukuksal metinlerde çocuk sadece 18 yaşından küçük birey olarak tanımlanmaktadır fakat çocuk bu tanımdan çok daha fazlasıdır. Çocuk en genel tanımıyla; yetişkinlerin bir minyatürü olmayan, kendine özgü yetenekleri, fikirleri ve nitelikleri olan, gelişimi ve büyümesi hızla devam eden, şaşırtıcı ve hızlı değişimler gösteren aynı zamanda kültürlerin devamını sağlayan 18 yaşını doldurmamış her bireydir (Arıkan, Çelebioğlu ve Tüfekçi, 2018; Törüner ve Büyükgönenç, 2012).

Dünya ülkelerinin genelinde özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuklar toplumun ve geleceğin en değerli kesimi olarak kabul görmektedir. Çocukluk dönemi yaşantılarının bireyin yetişkinlik yaşamına da etki ettiği bilindiği için çocuğun fiziksel ve ruhsal sağlığının yanında iyi bir birey olarak yetiştirilmesinin, gelişimine ve eğitimine yönelik her türlü ihtiyacının en iyi biçimde karşılanması gerektiğinin önemi de fark edilmiştir. Bununla birlikte gelecek nesillerin sağlıklı bir şekilde yetişmesini isteyen toplumlar çocukları yetişkinlerin minyatürü olarak görmeyip onları döllenmeden itibaren özel gereksinimleri olan birer birey olarak kabul etmektedir. Bu nedenle çocukların sağlıklarının korunması tüm toplumların en temel amaçlarından biridir (Akçay, 2008; Törüner ve Büyükgönenç, 2012).

Geçmişten günümüze toplumun ve ailenin en değerli varlığı olarak görünen çocuklar sevgi ve ilgi ile korunup kollanarak büyümeleri için gereken çaba gösterilmektedir (Gültekin ve Baran, 2005). Büyüme sürecini çocukların sağlıklı bir şekilde tamamlamaları, sağlıklarının korunması ve hastalıkların önlenmesi durumlarında çocuk sağlığı alanında görev yapan sağlık çalışanlarına ve ailelere büyük görev düşmektedir. Bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal gelişimleri ve öz bakım becerilerinin çocukların yaşlarına uygun bir şekilde gelişebilmesi için çocukların gelişimlerine uygun çevresel düzenlemelerin sağlanması gerekmektedir. Çocukların gelişimsel açıdan değerlendirilmesi de çocukların sağlıkları açısından oldukça önemlidir. Bu değerlendirmeler psikologlar, fizyoterapistler, doktorlar, psikiyatristler, hemşireler ve en önemlisi çocuk gelişimcilerinin ortak bir şekilde çalışması ve aileleri gelişimsel süreç hakkında bilgilendirmeleri ile mümkündür (Durualp, 2015).

Dünya Sağlık Örgütü sağlık kavramını, "Yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, bedensel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik durumudur." şeklinde belirtmektedir (Acar, 2015). Hastalık ise vücut sisteminin işleyişinde meydana gelen aksaklıklar, vücudun yaralanması ve sağlığın bozulmasıdır. Hastalık sosyal, ruhsal, fiziksel ve ekonomik birçok problemi de beraberinde getirmektedir (Aral ve Keskin, 2015). Büyüme ve gelişim evresinde neredeyse bütün çocuklar hastalıkla karşılaştığı bilinmektedir. Çocukluk döneminde sık görülen hastalıklar akut ve kronik hastalık olarak sınıflandırılmaktadır.

2. KRONİK HASTALIK

Alan yazında kronik hastalık kavramının farklı tanımlarına rastlamak mümkündür. Özdemir ve Taşçı'ya göre kronik hastalık "genellikle yavaş bir şekilde ilerleyen, tıbbi uygulamalarla tedavi edilemeyen, hastalığın derecesini azaltarak bireylerin öz bakımını ve sorumluluğunu en üst düzeye çıkarabilmek için düzenli bakım ve izlem gerektiren durum" olarak nitelendirilirken Er'e göre "patolojik değişiklikler sonucunda normalden sapma ve bozukluklar göstererek kalıcı yetersizliklere neden olan, geri dönüşü mümkün olmayan, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren süreç" olarak tanımlanmaktadır (Er, 2006; Özdemir ve Taşçı, 2013).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre kişiden kişiye geçmeyen yani bulaşıcı olmayan, yavaş ilerleyen ve uzun süren hastalıklardır. En temel dört kronik hastalık tipi; diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik solunum yolu hastalıkları olarak kabul edilmektedir (WHO, 2017a). En genel anlamda ise kronik hastalık vücut organlarında fonksiyonel ya da yapısal bozukluklara neden olarak bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve yaşam sürelerinde farklılıklara neden olan rahatsızlıklar olarak tanımlanmaktadır. Kronik hastalık bireylerin gündelik faaliyetlerini en az üç ay engelleyen, senede en az bir ay ya da tanı koyma anında hastanede yatmaya neden olan bir sağlık problemidir (Çavuşoğlu, 2008).

Günümüzde özellikle son yıllarda kronik hastalığı olan bireylerin sayısında sürekli bir artış gözlenmektedir. Kronik hastalıkların artmasında çevresel faktörlerle beraber yaşam şekillerinde meydana gelen değişim, AIDS gibi epidemiler ve dünya nüfusunun yaşlanması, taze meyve ve sebze bulamama, öğün miktarlarının fazla olması, hazır besin tüketimlerinin artması, sigara ve alkol tüketimi, hareketsiz bir yaşam ve stres gibi faktörler gösterilebilir. Aynı zamanda engelli bireyler içerisinde de kronik hastalığın yoğun olarak görüldüğü belirtilmektedir (Türkmen, 2012).

WHO, kronik hastalıkları fizyolojik, genetik, davranışsal ve çevresel etkenlerin bileşimi sonucunda oluşan, uzun süren ve bulaşıcı olmayan hastalıklar olarak belirtmektedir. Bununla birlikte dünya üzerindeki ölümlerin %70'lik kısmının yani her sene 40 milyona yakın insanın bulaşıcı ol-

mayan hastalıklardan kaynaklandığı görülmektedir. Ülkemizde de kronik hastalıktan kaynaklı ölüm oranları WHO verilerine paraleldir. Ülkemizde kronik hastalık kaynaklı 392.000 ölüm olduğu ve bunun tüm ölümlerin %88'lik kısmını oluşturduğu ayrıca kronik hastalık kaynaklı erken ölüm oranının %17 olduğu raporlanmıştır (WHO, 2017b).

Çocukluk dönemi, özellikle doğumdan bir yaşa kadar olan dönem çocuğun bakıma en çok ihtiyaç duyduğu ve en korunmasız olduğu dönem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu dönemde bir çocuk, yaşayacağı ortamı seçemez, kendi başına beslenme ve beslenmesini seçip düzenleme konusunda yetersiz kalır, yaptığı davranışların ya da verdiği tepkilerin sonucunu kestiremez. Çocuğun bu denli korunmasız olduğu bu dönem aynı zamanda çocuğun sağlık davranışlarının şekillendiği dönemdir çünkü çocuğun karşılaştığı koşullar ve durumlar yetişkinlik dönemindeki sağlığını da etkilemektedir. Çocukluk çağı obezitesi görülen bireylerin yetişkinlik döneminde yeti yitimi ve erken ölümlere neden olduğu belirlenmiştir (Artan, 2020).

Genel olarak bakıldığında kronik hastalıkların toplum içerisinde yeterince dikkate alınmadığı, bireylerin bu konuda yeterli bilgiye sahip olmadığı bu nedenle gerekli önleyici ve koruyucu tedbirlerin alınması gerektiği öngörülmektedir. Dünya üzerinde tüm ülkeler, kurum ve kuruluşlar kronik hastalıkların önlenmesi amacıyla bazı çalışmalar yürütmektedirler. Bu konuda çocuklara erken dönemde verilen sağlık eğitiminin çocuklarda sağlığa yönelik farkındalık ve sağlık bilincini oluşturacağı düşünüldüğünde çocuklarla çalışan tüm sağlık görevlilerine büyük görevler düştüğünü söylemek yanlış olmayacaktır. Özellikle çocuk gelişimcilere çocuklara sağlıklı ve dengeli beslenme alışkanlığı, spor ve hareketli yaşam tarzı alışkanlığı, HIV/AIDS'den korunma yolları, tütün ve alkolün zararları konusunda verecekleri sağlık eğitimi ile çocukları bu konuda bilinçlendirme konusunda büyük rol düşmektedir.

3. ÇOCUKLARDA SIKLIKLA GÖRÜLEN KRONİK (SÜREĞEN) HASTALIKLAR

Alışılmışın dışında, kalıcı sekeller bırakabilen, tek başına gerilemeyen ve tam tedavisi yapılamayan, patolojik değişimlerin ortaya çıkardığı, hastanın iyileştirilmesi amacıyla özel eğitim almasını gerektiren, en az altı ay tıbbi bakım, gözlem altında tutulma ve kontrol gerektiren duruma kronik hastalık denir (Törüner & Büyükgönenç, 2017). Kronik hastalığı olan çocuklarda uyum bozukluğu, akut stres tepkileri, depresyon ve kaygı bozuklukları gibi sorunlar ve travma sonrası stres bozukluğu görülebilmektedir (Emiroğlu & Akay, 2008). Hastanede yatan çocuklarda, parmak emme, inkâr, korku-fobi, kaygı, ağlama, sözel ve fiziksel saldırganlık (bağırma), kıskançlık, düşmanlık, hayal kırıklığı, depresyon, sevgi yoksunluğu, regresyon (geriye dönüş), apati (gerçeğe, çevredeki kişi ve nesnelere karşı du-

yarsızlık), bağımlılık, iştahın azalması, düzensiz uyku-uykusuzluk, enüresiz/enkoprezis (idrar kaçırma/dışkı kaçırma), tırnak yeme ve içe kapanıklık belirtileri ortaya çıkabilmektedir (Yılmaz Bolat, 2018). Fiziksel açıdan zarara uğrama, ameliyat olma ve hastane yatışından dolayı aile ile araya mesafenin girmesi çocuklarda farklı seviyelerde strese neden olabilmektedir. Çocukların korku ve endişelerini azaltmak için hastalıkları konusunda bilgi verilmeli ve hastaneyi tanımalarına fırsat verilmelidir (İnal ve Akgün, 2003). Doğuştan gelişimde sapmalar görülmesi, kalp rahatsızlıkları, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, kanserler, hemofili, diyabet (şeker hastalığı), kistik fibrozis, astım, akdeniz anemisi (talassemi), kalp-damar rahatsızlıkları, sindirim sistemi, idrar yolları ve üreme organı hastalıkları, cilt hastalıkları, endokrin ve metabolik hastalıklar, psikolojide bozulmalar, sinir sistemi hastalıkları ve AIDS kronik hastalıklar arasında yer almaktadır (Yılmaz Bolat, 2018). Kronik hastalık sayısının her geçen gün artması, çocuklarda sık görülmesi, yaygınlaşması, tanı ve tedavideki farklı uygulamalar, hem çocukların hem de ailelerin hastalık sürecinde güçlükler yaşaması; çocuklarda görülen kronik hastalıklar ile ilgili bilgi ihtiyacını da beraberinde getirmiştir.

Epilepsi

Epilepsi, kronik olarak tekrarlayan, tetiklenmemiş, nöbetlere yol açan olan, nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ortaya çıkaran beyin fonksiyonlarının düzensizliğidir (Altındağ, 2015; Sarı, 2004). Belirtilerin ani olması ve tahmin edilememesinden dolayı kendine özgü olarak değerlendirilmektedir. Sara nöbetleri, epilepsi hastasının içerisinde bulunduğu özel şartlara bağlı olarak utandırıcılıktan tehlikeli olmaya kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir (Thompson, 1992). Gelişimsel anomaliler, nörokütanöz sendromlar, genetik hastalıklar, perinatal enfeksiyonlar, febril konvulziyonlar, serebral tümör, travma, enfeksiyon, serebrovasküler hastalıklar, toksin, alkol, madde kullanımı epilepsi gelişimi için risk faktörleri arasındadır (Shorvon, 2011). Epilepsili çocuklarda yapılan araştırmalarda yüksek düzeyde ruhsal belirtilerin olduğu da belirlenmiştir. Epilepsili çocuklarda utanma, engellenme, çaresizlik, korkuya dayalı davranış sergileme, bağımlılık yaygın şekilde görülebilir. Bunlarla birlikte kaygı, depresyon ve sosyal olarak geri çekilme davranışlarının görülme sıklığı fazladır. Yapılan izleme araştırmalarında epilepsili çocukların sağlıklı çocuklara göre işsizlik riski, okul başarısızlığı, sosyal izolasyon, ekonomik bağımlılık, daha az evlilik oranı olasılığı sonucuna ulaşılmıştır (Spangenberg & Lalkhen, 2006). Hastanın ilk epileptik nöbetle hastaneye başvurması, çocuk nörolojisi uygulamaları için elzemdir. Epilepsi tanısında en önemli nokta hastanın nöbetini doktorun görmesidir. Ancak, bu durum, epilepsi hastası olan çocuğu değerlendirmek için yeterli değildir (Altındağ, 2015). Hastalık farklı etkenlere bağlı gelişebildiğinden anne-babadan nöbet başlangıcı, sıklığı, nöbetin özellikleri gibi konularda birçok soruya

da yanıt aranması gerekebilir. Epilepsi tedavisinde ilk aşama, hastalığın doğru tanılanması ve tedavide ilacın kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmesidir. Tedaviye ihtiyaç duyulduğunda epilepsi hastasının geçirdiği nöbetin şekli, sendromun özellikleri ve etiyolojisine göre hastaya verilecek ilaç belirlenir. Tedavi olan epilepsi hastalarında hastalıkta iki yıl süreyle nöbet geçirmeme yüzdesi %74,7 olarak belirtilmiştir (Baykan, Bebek, Gürses & Gökyiğit, 2010).

Öksürük

Öksürük, solunum yolunda sık görülen ve önemli semptomlarındandır. Çocuklarda öksürük nedeniyle hastaneye sık başvuru yapılmaktadır. Aileler için problem yaratan bir hastalıktır. Çoğu ilacın kullanımı ile önemli sağlık harcamalarına yol açar (Chang & Glomb, 2006). En yaygın nedeni viral enfeksiyon olmakla birlikte pasif içicilik de öksürüğü tetiklemektedir. Kronik öksürüklü çocukların tedavisi öksürüğün nedenine bağlı olarak değişebilmektedir. Soğuk algınlığı ve astmayla ilişkisiz değerlendirildiğinde, ev ortamındaki nem miktarı, havanın kirlilik oranı ve hastanın sosyoekonomik şartları gibi unsurlar çocukların yaklaşık %10'unda kronik öksürüğe neden olmaktadır (Jongste & Shields, 2003 & Morice et.al., 2004). Çocuklar için kullanılan öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları güvenirlik ve fayda açısından tartışma konusudur (Lokker, et al.; 2009). Kronik öksürük genellikle dört haftayı geçen öksürükler için kullanılır. Bunun nedeni akut respiratuvar enfeksiyonu olan hastalarda öksürüğün bu sürede devam edebilmesidir. • Kronik öksürük konjenital anomali, genetik bozukluk, hava yolu obstrüksiyonu, infeksiyon, hava yolu inflamasyonu (astım gibi), neoplazm veya psikojenik bulgularda semptom şeklinde belirti gösterebilir (Nacaroğlu ve Ünsal Karkıner, 2014). Kronik öksürük şikayeti bulunan hasta çocukta detaylı anemnez alınarak fizik muayene tam yapılmalıdır. Öksürüklü çocuğun tanı ve tedavisini planlamak amacıyla çocuğun yaşı, öksürük süresi, gece öksürük olup olmaması, tetikleyen faktörler, öksürüğün kuru-yaş olması, çocuk ve aileye etkisi gibi sorulara yanıt aranarak öksürüğün tanımlanması gerekir (Giniş, Doğru, Özmen & Bostancı, 2010). Öksürüğe neden olan etken saptanıp nedene yönelik tedavi esastır ancak bazen bu zor olabilir ve öksürük devam edebilir. Bu gibi durumlarda tedavi algoritmaları vardır, bazı durumlarda tedaviden tekrar tanıya dönülebilir (Sürücü Kara, 2019). Genellikle sağlıklı görünümlü bir çocukta izoleyaşöksürüğünün olması ve antibiyotik kullanımı sonrasında öksürüğün çözülmesiyle, öksürüğün diğer sebeplerini düşündüren semptomların, belirtilerin veya laboratuar kanıtlarının bulunmaması temelinde teşhis edilir. Amoksisilin-klavulanat ile tedavinin genellikle etkili olduğu bilinmektedir. Öksürük antibiyotik tedavisi ile çözülemeyerek tekrar sıklığı artıyorsa, yabancı cisim, tekrarlayan aspirasyon, diğer kronik süpüratif akciğer hastalıkları düşünülerek ileri tetkikler yapılmalıdır (Chang, et al., 2017).

Astım

Astım, fizyopatolojik, klinik ve psikolojik olarak çok faktörlü kronik bir hastalıktır. Genelde alerjenler, egzersiz, hava yolu iritanları, kötü hava koşulları ve solunum yolu enfeksiyonları inflamasyona neden olmakta, inflamasyon ise hava yollarında daralmaya neden olmaktadır. Daralma kendiliğinden veya ilaç tedavisi ile düzelmektedir (Marks, Pearce, Strachan, Asher, & Ellwood, 2018). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre astım, çocukları yetişkinlere göre ciddi şekilde etkilemektedir (WHO, 2018). Genellikle erken çocukluk döneminde başlayarak çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (Marco, et.al., 2013). Çocuk ve ailesinin sık sık hastaneye başvurmaları ve bazı durumlarda çocuğun hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Astım atakları nedeniyle acil servise başvurma sıklığı atrmakta, hastanede uzun süre yatma ve sürekli ilaca bağımlı kalma, hasta çocuğu ve ailesini günlük yaşam gereksinimlerini gerçekleştirmede zorluğa sebep olmaktadır. Bu durumda çocuklarda okul devamsızlığı artabilir, oyun, eğlence ve spor aktiviteleri, beslenme, uyku, hijyen gibi günlük yaşam ihtiyaçlarının sınırlılığına sebep olabilmektedir (Bender, Annett, Ikle, Dultamel, Rand & Strunk, 2000). Çocukluk döneminde astım yönetiminin amacı; hastalık semptomlarının kontrolü ve kontrolün devamlılığının sağlanması, atakların engellenmesi, çocuk ve ailenin günlük yaşam aktivitelerini kaliteli bir şekilde sürdürebilmelerini mümkün kılmaktır. Astım yönetimi konusunda da çocuklar ve aileleri zoluklarla karşılaşabilmektedir. Bu güçlükler arasında, astım yönetimi ile ilişkili aktivite ya da becerileri yerine getirebilmek için gerekli olan zaman ve çaba, astım tedavisinde çocuğun ebeveynlere bağımlı olmaları ve çocukların astım semptomlarını ifade etme konusunda yeterince etkin olamamaları yer almaktadır. 5 yaş altı çocuklarda astım tanısının koyulması oldukça güçtür. Bunun nedeni; astımın başlıca belirtileri olan hırıltı ve öksürüğün bu yaş grubu çocuklarda sık görülmesi, akciğer fonksiyon testlerinin rahatlıkla uygulanamamasıdır. Astım tanısı 5 yaş altı çocuklarda iyi bir anemnez ve fiziksel değerlendirme ile konabilir. Beş yaş altı ve üstü çocukların anatomik ve fizyolojik bakımdan farklılıklar göstermeleri nedeniyle kronik astım tedavisi ve atak halindeyken uygulamalar çeşitli olabilmektedir. Bu yüzden tedavi planlamasında astım hastasının yaşının dikkate alınması önemlidir (Papadopoulos, et al., 2012; Kaçkin, 2016).

Fenilketonüri

Kalıtsal metabolik bir hastalık olan fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz enziminin yeterince çalışmaması ile birlikte besinsel proteinlerin yapısında bulunan fenilalanin aminoasidinin tirozine dönüşememesi, fenilalanin ve türevlerinin insan vücudunda birikmesi sonucu ortaya çıkar. Enzimin yokluğu kanda, beyin ve omurilikte fenilalalinin artmasına ve tirozin amino asidinin azalmasına neden olur. Kan beyin bariyerini geçen

fenilalalin doğrudan sinir hücrelerinin miyelinine zarar verir. Enzimi yapan gen 12. kromozomda bulunmaktadır (Zwiesele, Bannick ve Trepanier, 2015; Aktuğlu Zeybek, 2003). Hastalığa ilişkin tıbbi ve beslenme tedavileri uygulanmadığında zihinsel gerilik (mental retardasyon), deri ve saçta pigmentte bozukluk, büyüme geriliği, mikrosefali, sara, davranış problemleri, hiperaktivite ve kaygı bozukluğu gibi problemler ortaya çıkabilmektedir (Ülker & Şanlıer, 2018). Fenilketonürili olgularda en göze çarpan sorun mental gerilik ve bazı nörolojik problemler, doğumdan sonraki ilk günlerde başlayan tıbbi beslenme tedavisi sayesinde engellenebilmektedir. Yenidoğan Tarama Programı ile her bebeğe erken teşhis konulmakta, doğumdan sonraki ilk 21. günden önce tedavi mümkün olabilmektedir. Tıbbi beslenme tedavisinde dokularda birikmiş olan ve zihinsel geriliğe neden olan Fenilalanini, belirli bir miktarda Fenilalanin barındıran bir diyetle kontrolde tutabilmek ve kabul edilebilir plazma Fenilalanin düzeylerinin korunmasını sağlamak amaçlanmaktadır (Scriver & Kaufman, 2001). Fenilketonüriye erken teşhis konması ve zihinsel geriliğe neden olan beyin hasarının önüne geçilebilmesi için idrarda fenilpirüvik asit aranarak tarama testi yapılabilir. Fenilketonüri tedavisinde ilk amaç, zihinsel geriliğe neden olan beyin hasarının önlemesidir, bu yüzden diyetteki fenilalanin miktarı azaltılıp, kandaki fenilalanin seviyesi %3-12 mg seviyelerinde tutulacak şekilde ayarlanır (Altınışık, 2019). Sınırlı diyet ve metabolik formüllerin yaşam boyu uygulanması gerekir. Tedavi edilmeyen FKÜ, beyin hasarına ve gelişimsel bozukluğa sebep olmaktadır. FKÜ'nün yıkıcı etkileri yaşam boyu uygulanan FA kısıtlı diyetle önlenebilmektedir. Çoğu çocuktan en az ayda bir kez olacak şekilde kan-FA düzeyinin ölçülmesi için kan alınmaktadır (Sullivan ve Chang, 1999). FKÜ tedavisinde başarılı olmak için beslenme durumunun yakın izlemi ile birlikte; alınan doğal protein ve kalori miktarını da eksik bırakmamak, en uygun büyümeyi ve gelişmeyi sağlamak önemlidir (MacDonald, Rocha, Van, Feillet, 2011).

Talasemi (Akdeniz Anemisi)

Talasemi, yoğun olarak Akdeniz ülkelerinde görülür. Talasemi, kemik iliğinin kan yapmamasından kaynaklanan bir hastalıktır. Talasemi, kalıtım yoluyla nesillere aktarılır. Eğer bir hasta majör grubundaysa bu, hem annenin hem de babanın taşıyıcı olduğunu gösterir. Eğer çocukta doğuştan hastalık yoksa bu hastalığın sonradan ortaya çıkması mümkün değildir. Talasemi doğumdan sonra 3. ayda, genellikle insan yaşamındaki en önemli dönemlerden biri olan 10-12. aylarda görülür. Anne-bebek arasında karşılıklı bir güven duygusu gelişir. Hastane ortamı, hasta çocukları tedavilerle karşı karşıya getirir. Farklı insanlar, farklı ortamlar, sesler, uygulamalar, hasta çocukta korkuya ve kaygı bozukluğuna neden olur. Çocuk aynı zamanda anne-babasının da kaygı bozukluğundan etkilenir. Çocukların tedavisinde rutinler eşliğinde hareket edilmeli, ses tonu yumuşak olmalı, ağrılı-acılı işlemlerde çocuğu kucaklamak hastalıkla ve

hastane ortamı ile baş edebilmede etkili çözümler olabilir. Ayrılık ile ilgili kaygı bozukluğunun önüne geçmek için çocuk, ebeveyninden ayrı tutulmamalıdır (Çavuşoğlu, Soğuksu, 2018). Beta talasemi için kalıtım yoluyla çocuğa geçen globin geni normal ise çocuk normal, biri değişikliğe uğramışsa çocuk taşıyıcı, ikisi de değişikliğe uğramışsa çocuk talasemi hastası olur. Hasta olduğu veya hastalık genini taşıyıcı olan anne-babalarda tarama sonucu teşhis konabilir. Ayrıca kansızlık şikayeti ile hastaneye getirilen çocuklarda da talasemi teşhisi konabilir. Taşıyıcı kişiler hafif düzeyde kansızlık yaşar, demir tedavisi hastaya yarar sağlamaz. Tam kan sayımının dikkatli değerlendirilmesi ve hemoglobin elektroforezi yoluyla tanı kolayca konabilir. Talasemi hastalarında ağır düzeyde kansızlık vardır. Ebeveyn ve çocuğun tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi ve genetik incelemelerinin sonucunda kesin tanı konabilir (http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=akdeniz_anemisi).

Kronik Böbrek Yetersizliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon değerinde azalm ile birlikte böbrekte sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin işlevlerinde kronik ve ilerleyici bozulma halidir (http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/bobrek_yetmezligi.pdf). Yenidoğan döneminde KBY genellikle doğuştan ortaya çıkar, geri dönüşü olmayan böbrek hasarı doğumdan önce oluşmuştur Perinatal dönemde oluşan hasar şiddetli düzeyde ise böbrekler işlevlerini yeniden yerine getiremeyebilirler (Gökçe & Alpay, 2009). KBY'li çocuklarda az besin almak ve büyüme-gelişmedeki gerilemeler kronik böbrek yetmezliği hastalığının şiddetini arttırır ve erken dönemlerde beslenme konusunda yetersizlikle mücadele edilmediğinde kalıcı fiziksel ve psikolojik problemlere neden olabilir. Çocuklarda ilkin büyümede gerilik ve beslenme durumu saptanır. Çocuk sürekli izlenmelidir. Öncelikli tercih ağız yolu ile beslemek olsa da ihtiyaçlarını diyet sayesinde karşılayamayan çocuklarda enteral enerji desteği önemli yer tutar. Özellikle bebeklik döneminde ortaya çıkan beslenme yetersizliğinin geri dönüşü mümkün olmadığı için, bebeklerin besin alımlarının takibi ve ihtiyaçlarına cevap verilmesi gerekir (Metin & Kızıltan, 2013). Kronik böbrek yetersizliği tanısı alan çocukların yaşamlarında kısıtlamalar çoktur. Böbrek nakli yapılmadığında hayat boyu ciddi pahalı tedavi yöntemi olan diyalize bağımlı yaşaması gerekebilir. Hastalar, zorluklarla baş edemediklerinde kaygı bozukluğu, sosyal izolasyon gibi ruhsal problemlerle karşı karşıya kalabilirler. Ülkemizde organ bağışı düşük seviyelerde seyrettiğinden organ nakilleri hasta çocuğun ailesinden edinilen böbrekle gerçekleşebilir. KBY'li çocuk hastalar büyümede ve gelişmede gerilik, metabolik asidoz, ürenin yüksek olması, kansızlık, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi önemli sağlık sıkıntıları yaşamaktadır (Yavaş Çelik, 2018).

Diyabet

İnsülin sekresyonunda, insülin etkisinde bozuklukla birlikte ortaya çıkan diyabet (şeker hastalığı), açlık veya postprandiyal hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluğuna neden olan kronik bir hastalıktır. Çocuklarda diyabet tanısının konması, kan şekeri nin ölçülmesi ve semptomların varlığı ile gerçekleşir. Hiperglisemi semptomları bulunan hastada glukometre ile kan şekeri ölçümü pratiktir ancak diyabet tanısı için laboratuvarda venöz kan şekeri ölçümü yapılması gereklidir (Muratoğlu Şahin, 2018). Çocukluk çağında görülen diyabet rahatsızlığı olan Tip 1 diyabetin etkisiyle çocuklar insülini enjeksiyon yardımıyla almalıdır. Tip 1 diyabetin tedavisi; insülin tedavisi, beslenme, egzersiz ve glisemik kontrolün izlemini içerir (Yiğit & Esenay, 2013). Çocukluk döneminde diyabetin aniden başlar. Klinik olarak diyabet hastasında dehidratasyon ve aşırı susama mevcuttur. Bu susamayı gidermek için çocuk fazla miktarda sıvı alır ve bu da idrar miktarında artışa neden olur. Ayrıca çocuk, hücresel açlık ve vücudun glikoz gereksinimine tepki olarak fazla miktarda yemek yer. Dehidratasyon ve yağ depolarının yıkımı sonucu kilo kaybı gelişir. Enerji üretiminin azalması nedeniyle çocuk yorgunluk hissedebilir (Çavuşoğlu, 2011; Törüner & Büyükgönenç, 2017).

4. KRONİK HASTALIKLARIN ÇOCUKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Kronik hastalıklar çocuklar arasında da sıklıkla görülebilmektedir. Çocuk denildiğinde dinç, sağlıklı, hareketli, sürekli oyun oynayan, enerjik gibi kavramlar akla gelir fakat kronik hastalıkları olan çocuklar sık tedavi gerektiği ve gündelik aktivitelerini sınırlandırmak zorunda kaldıkları için sağlıklı çocuklar gibi davranamamakta hastalığın bu etkileriyle başa çıkmak zorunda kalmaktadır.

Kronik hastalık tanısı konulan çocuklar sağlıklı akranları ile aynı gelişim basamaklarından geçmektedir yani sosyal, duygusal, bilişsel ve gelişimsel gereksinimleri aynıdır. Fakat bazen hastalıktan bazen de gördüğü tedaviden dolayı akranlarına kıyasla gelişimsel farklılıklar gösterebilirler. Bu durum çocuklarda endişe ve kaygı durumu oluşturmakta bunu giderebilmek için çocuklar karşıt tepki, inkar ve regresyon gibi savunma mekanizmaları geliştirebilmektedir. Çocuklar hastalığı ilk önce kendilerine verilmiş bir ceza olarak görmekte ve çevresinde bulunan bireylere öfkeli davranışlar sergilemektedir. Bu sürecin sonunda hastalığı kabullenmeye başlamaktadırlar (Er, 2006).

Çocukların hastalıklarına verdikleri tepkiler içinde bulundukları gelişimsel dönemin özelliklerine, sağlık ve hastalık kavramlarını nasıl algıladıklarına, hastalığın tipi ve şiddetine, hastalıkla başa çıkma ve uyum becerilerine göre değişiklikler gösterebilmektedir (Atay, Eras ve Ertem, 2013).

a. Bebeklik Dönemi (0-1 Yaş)

Doğumdan sonraki ilk yıl bebeğin sevgi, ilgi ve bakıma en muhtaç olduğu dönemdir. Bu dönemde bebek ve bebeğe bakım veren kişi arasında güven ve bağlanma gelişir bu nedenle belirli rutinlerle bebeğin temel ihtiyaçlarının karşılanması oldukça önemlidir. Kronik hastalığın ortaya çıkması ya da hastalığa bağlı hastaneye yatış nedeniyle bebekler ebeveynler veya bakım veren kişiden uzaklaşmakta bu da bebeğin gündelik bakımlarında değişikliklere neden olduğu için bebeğin güven duygusunu olumsuz etkilemektedir. Özellikle doğumdan sonra uzun süre bebeğini göremeyen, besleyemeyen ve kucağına alamayan anneler engellendiğini hissederler bu durum bazen onların bebeklerini reddetmelerine ve buna alışana kadar bebeklerini bir süre görmek istememelerine neden olur dolayısıyla bebek ve ebeveynler arasında bağlanma süreci sekteye uğrar (Popp, Robinson, Britner ve Blank, 2014). Uzun süreli ayrılık neticesinden bebek ve anne arasındaki uyum, bağ ve güven duygusunun yeniden oluşması zaman alabilmektedir.

b. Oyun Dönemi (1-3 Yaş)

Çocuklar bu dönemde yürümeye yeni başladıkları için hareket etme becerileri ile motor becerilerini geliştirmek ve çevrelerini daha yakından tanımayı isterler bununla beraber bağımsızlığını kazanmaya, keşfetmeye ve öğrenmeye başladıkları bir dönemdir. Bu dönemde konulan kronik hastalık tanıları çocukların hareketlerini, gelişimlerini, iletişimlerini, bağımsızlık, benlik ve keşfetme duygularını sınırlandırmaktadır. Hastalığın beraberinde getirdiği hastaneye yatış, bakım ve tedavi sürecinde çocuğun alınan kararlara katılımı önemlidir. Bu sayede çocuğun bağımsızlığını kazanma sürecine yardımcı olunabilir çünkü aksi durumda çocuk kendini tümüyle ebeveyne bağımlı hissederek pasifleşebilir (Oğuzhan ve Erden, 2012).

Oyun dönemindeki çocuklar, kronik hastalığın getirdiği kısıtlılıklar nedeniyle aktivitelerine daha fazla önem verirler. Hareketlilik ve beslenme konusunda bu çocuklar daha fazla inatçı ve takıntılı olabilmektedir. Yiyecek seçmeye başlayabilir, yemeği etrafa saçabilir, yemek yememek için direnebilir, yemeği ile oyun oynar ya da yemeyi reddedebilir hastalığa tepkisini bu yollarla ifade edebilir (Çavuşoğlu, 2016). Aileler ise hastalıklarından dolayı çocuğa müdahale etmezler ve onları disiplin altına almaya çalışmazlar ailelerin bu tür yanlış tutumları çocuklarda yaptıkları olumsuz davranışların normal olduğu düşüncesinin oluşmasına neden olmaktadır.

Kronik hastalık nedeniyle sık sık hastaneye yatmak durumunda kalan bu çocuklar benmerkezci (egosentrik) ve hayalperest düşüncelerden dolayı hastalıktan kendilerini sorumlu tutarak hastalığa kendilerinin neden olduğunu düşünmeye başlayabilirler. Bu nedenle kendilerine karşı aşırı öfke,

hırçın ve sinirli davranışlar sergileyebilirler. Kaygı ve anksiyete yaşayabilirler (İnal Emiroğlu ve Pekcanlar, 2008). Çocukların bu süreci sağlıklı bir şekilde atlatabilmeleri için çıkış yolu olarak onlara farklı oyuncaklar verilebilir, onlarla oyunlar oynanabilir, farklı konularda fikirleri sorulabilir, gündelik enerjisinin alınması için etkinlikler yapılabilir.

c. Okul Öncesi Dönem (3-6 Yaş)

Oyun döneminde başlayan sosyalleşme davranışları bu dönemde çocukların akran grupları ile oyunlar oynamasıyla daha aktif olmaya başlar. Okul öncesi dönem çocukların ebeveynlerinden bağımsız bir şekilde ayakkabılarını giyip çıkarma, kıyafetlerini çıkarıp giyme gibi kendi kontrolünde olan sosyal becerilerini geliştirmeye çalıştıkları dönemdir. Çocukların bu tür girişken davranışlarının gelişip güçlendiği okul öncesi dönemde çocuğa verilen görevlerin çocuk tarafından bağımsız bir şekilde başarılması çocukların gelişimi açısından oldukça önemlidir.

Kronik hastalıklı çocuklar ise hastalığın getirdiği etkilerle bağımsız davranışları geliştirememekte, vücut kontrolünü kaybedebilmekte, özel bakımlarını dahi kendi başına yapamamakta bu da çocuklarda aşağılık kompleksinin oluşmasına neden olabilmektedir. Ebeveynler ise çocukların arkadaşları ile görüşmelerini engelleyerek, oyunlarını kısıtlayarak, evden çıkmalarına izin vermeyerek fazla koruyucu tutumlar sergilemekte ve bundan dolayı çocuklarda girişkenlik davranışları gelişememektedir (Alotaibi, 2015).

d. Okul Dönemi (6-12 Yaş)

Okul dönemi çocukların ailelerinden ziyade kendi ve akranları ile zaman geçirdiği ve bağ kurduğu bir dönemdir. Bu dönem çocukları aileden bağımsız bir şekilde hareket ettikleri ve arkadaşlarının kabulünü kazanmaya çalıştıkları için, akran gruplarının düşünce ve davranışları, çocukların benlik gelişimi ve algısında çok etkilidir (Mecek, 2019). Çocukların ilgileri tamamen arkadaşlara ve okul çevresine yöneldiği için onlarla sosyal açıdan bağ kurup kendilerini arkadaşlarına kabul ettirebilmek için gereğinden fazla çaba sarf ederler.

Çalışkanlık, girişkenlik ve başarı duygularının doruğa ulaştığı bu dönemde çocuklarda ortaya çıkan anormallik, eksiklik veya kronik hastalıklar çocukların dâhil olmak istedikleri gruplardan soyutlanmalarına bu durumda benlik algılarının zayıflamasına neden olmaktadır. Ayrıca kronik hastalığı olan çocuklarda ortaya çıkan bazı farklılıklar onların akranları tarafından kabul görmelerini engelleyebilmektedir. Hatta sağlıklı çocuklar hastalığı olan çocuklarla iletişim kurmayı ve oyun oynamayı reddetmektedirler. Akranlarının kronik hastalığı olan çocuklara bu şekilde yaklaşmaları neticesinde çocukların özgüvenleri zedelendiği için sosyal anlamda kendilerini izole etmektedirler. Bunun önüne geçilebilmesi için çocuklar kendi

yeteneklerinin farkına varma ve kimseye gereksinim duymadan bağımsız bir şekilde normal yaşantılarına devam edebilmek için eğitilip yönlendirilmeleri gerekmektedir.

Okul dönemi çocukların akademik olarak kendilerini ispat etme ve başarı sağlamaya çalıştıkları dönem olduğu için okul bu yaş grubu çocuklar için oldukça önemlidir. Kronik hastalığı olan çocuklar hastalıklarından ve sık sık hastaneye yatmalarından dolayı okuldan, derslerinden ve arkadaş ortamından uzak kalmakta bunlar da çocuklarda derslerden kopmaya, akademik başarılarında düşüşe hatta sınıf tekrarlarına bile neden olabilmektedir. Bu tür olumsuz durumlar çocuklarda sıkılma, utanma, içe kapanma ve davranışsal sorunlar (öfke, karşı gelme, sağlıklı iletişim kuramama, tedaviyi reddetme gibi) gibi sonuçlar doğurabilmektedir (Mecek, 2019).

e. Adölesan Dönem (12-18 Yaş)

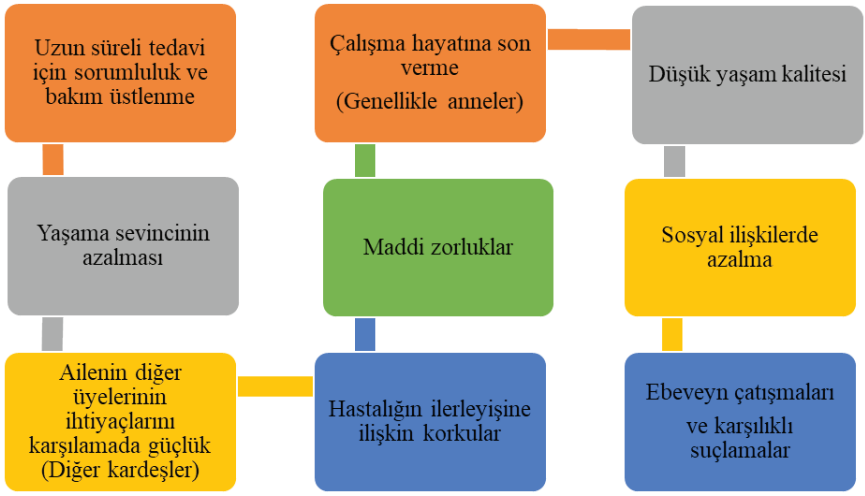
Fiziksel, bilişsel ve sosyal-duygusal yönden hızlı gelişen ergen, bu dönemde soyut düşünme becerilerinin de gelişmesiyle birlikte özellikle zihinsel becerilerini kullanma konusunda daha iyidir. İçerisinde yoğun değişikliğin ve kimlik kazanma sürecinin olduğu bu dönemde ergen dengesiz ve düzensiz bir süreç yaşarsa rol karmaşası ortaya çıkmakta bu da ergenin olumsuz davranışlar sergilemesine neden olmaktadır. Özellikle bu dönemde kronik hastalık tanısı almak ergenin geleceğe yönelik planlarını, bağımsızlığını, eğitimini değiştirmekte bu da ergende stres ve anksiyete geliştirebilmektedir (Çavuşoğlu, 2016).

Bu dönem ergenlerde boy, kilo, yüz yapısının değişmesi ve ses tellerinin kalınlaşması gibi fiziksel değişikliklerin yoğun görüldüğü bir dönemdir. Vücutta meydana gelen farklılıkların yanı sıra dâhil olmak istedikleri sosyal çevreler de değişiklik göstermektedir. Bu dönemde kronik hastalıklarla karşılaşan ergenler hastalığın ortaya çıkardığı yetersizlik durumlarından ötürü bu değişikliklere uyum sağlamada zorlanmaktadırlar. Özgüven ve öz saygıları zedelenmekte, katıldığı gruplarda küçük düşeceklerini düşünerek hastalıklarına karşı öfke ve isyankâr tavırlar sergileyebilmektedirler. Adölesan bireyler, kronik hastalığı benliklerine yönelik bir tehdit olarak algılamakta ve kendilerini sosyal çevre, arkadaş grubu, aile ve akranlarından soyutlamaktadırlar (Compas, Jaser, Dunn ve Rodriguez, 2012).

5. KRONİK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARIN AİLE ÜZERİNDE ETKİLERİ

Bir çocukta kronik hastalık teşhisi genellikle ailenin günlük hayatlarını derinden etkiler. Hastalık veya engellilik çoğunlukla aile sistemi üzerinde bir yük olarak görülür. Hastalığın ciddiyeti çoğu ailenin yaşam planlarını ve yaşam hedeflerini değiştirmelerine yol açar. Çocuğun kronik hastalığının uzun sürmesi ve yaşam boyu bakıma ihtiyaç duyması gibi konular özel ilgi gerektirdiğinden aileler için ciddi zorlukları beraberinde

getirmektedir. Günlük yaşamda stres yaratan bu ortamda ebeveynler desteğe ihtiyaç duymaktadırlar. Aileler tüm yaşam tarzlarını kronik hasta olan çocuklarına göre şekillendirmek zorunda kalmaktadır. Hastalık sürecinde oluşan belirsizlikler ve ailenin içinde bulunduğu çaresizlikte aileyi olumsuz etkilemektedir.



Şekil 1. *Kronik hasta çocukların ailelerinin yaşadığı stresörler*

Kronik hastalığı veya engeli olan bir çocuğa bakmak, ebeveynlerin birlikteliğinde de sorunlar yaratabilmekte ve ilişkilerini zorlamaktadır. Genellikle ebeveynler bu süreçte korku, anksiyete, suçluluk, öfke, depresyon, gibi değişik duygular yaşayabilmektedirler (Gültekin ve Baran, 2005). Kronik hastalık nedeniyle uzun ve yoğun bakım süreci, bakım veren ebeveynlerde çaresizlik, korku, sosyal izolasyon, kendilerine ve diğer aile bireylerine ayırdıkları zamanda azalmaktadır (Erdem ve ark., 2013). Ayrıca kronik hastalığa sahip ailelerin yaşam kalitesinde düşüş olacağı ve zorlanma hissine kapılacakları da belirtilmektedir (Sales, 2003).

Nehring ve ark . (2015) kronik hastalığı olan çocukların ailelerin psiko-sosyal durumunu inceledikleri araştırmada ebeveynlerin yarısından fazlasının sosyal yaşam özgürlüğünden yoksun olduklarını, evlilik sorunları ile baş etmek zorunda kaldıklarını belirtmişlerdir. Bu araştırmada hasta çocuğun bakımı gibi zor bir görevi yerine getirmek için ebeveynler sıklıkla işlerinden ayrılmak zorunda kaldıkları vurgulanmaktadır. Kronik hastalığa sahip olan çocukların ailelerin hastalık sürecinde tedavi ihtiyaçlarını ve masrafları ile nasıl başa çıkacakları aynı zamanda gelirler düzeylerine bağlıdır. Kronik hasta çocuğun uzun dönem tedavi olması ve tahmin edilemeyen tıbbi masraflarda bu süreçte ailenin maddi zorluklar yaşamasına neden olmaktadır (Fazlıoğlu ve ark. 2010).

Genel olarak, aile üyelerinin maruz kaldığı hastalığa özgü yükler, klinik tabloya ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişebilmektedir. Stresli olan sadece hasta çocukların kendileri değil, aynı zamanda ebeveynleri ve kardeşleridir. Kronik hasta olan bir çocuk, ebeveynlerin ilgi ve tüm dikkatlerini üzerlerine çekerler. Ebeveynlerin hasta çocuğa gösterilen daha fazla ilgi ve bakımın gölgesinde büyüyen kardeşlerin yaşam kalitesinde de genellikle tümden bir etkilenmenin olduğu söylenebilir. Sağlıklı kardeşler içe kapanma, saldırganlık, depresyon, kaygı, suçluluk ve izolasyon gibi farklı duygular yaşamaktadırlar (Dinleyici ve Dağlı 2018). Erdem ve ark. (2013) yaptıkları bir araştırmada kronik hastalıklı çocuklara bakım veren annelerin bakım yükünün yüksek olduğu bulunmuştur. Hastalık sürecinde annelerin çocuğun bakımı ve tedavi işlemlerine katıldıkları ve hastanede uzun süre çocuğa refakat ettikleri için yüksek depresyon ve anksiyete düzeylerine sahip oldukları belirtilmektedir (Budak ve Geçkil 2020; İnal-Emiroğlu & Akay 2008; Toros, Tot ve Düzovalı 2002).

KAYNAKLAR

Acar, A. (2015). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Ankara: Eğiten Kitap.

Akçay, T. (2008). Büyüme ve gelişme. Devecioğlu, Ö. (Ed.), Annelere öğütler içinde (s.54-63). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.

Akpolat, T & Utaş, C. Böbrek Yetmezliği: Genel Bilgiler Türk Nefroloji Derneği. http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/bobrek_yetmezligi.pdf. Erişim tarihi: 20.12.2020.

Aktuğlu Zeybek, Ç. (2003). Fenilketonüri Tarama Programı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No: 35. Ekim; 65-71.

Alotaibi, T. (2015). Combating anxiety and depression among school children and adolescents through student counselling in Saudi Arabia. *Procedia-Social and Behavioral Sciences, 205*, 18-29.

Altındağ, E. (2015). Epilepside İlk Nöbet. (Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı). (ss.21-26). Türk Nöroloji Derneği.

Altınışık, M. (2019). Protein ve Aminoasit Metabolizması, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın. (https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-13.pdf). Erişim tarihi: 19.12.2020.

Aral, N. & Keskin, A.D. (2015). Hastanede Oyun ve Oyun Odaları. A. Ayhan içinde, *Hasta Çocukların Gelişimi ve Eğitimi* (s. 138-159), Eskişehir: Anadolu Üniversitesi.

Arıkan, D., Çelebioğlu, A. & Güdücü Tüfekçi, F. (2018), Çocukluk Dönemlerinde Büyüme ve Gelişme, Conk, Z., Başbakkal, Z., Bal Yılmaz, H., Bolışık, B. (Ed.). *Pediatri Hemşireliği* (ss.53-99). Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.

Artan, İ. (2020). Kronik Hastalığı Olan Çocuklar, Bayhan, P. &Artan, İ. (Ed.). *Sağlık Kuruluşlarında Çocuk* (ss.23-51). Ankara: Hedef Yayıncılık.

Atay, G., Eras, Z. & Ertem, I. (2013). Developmental support of children during hospitalization. *Çocuk Dergisi, 11*(1):1 -4.

Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Epilepsi, In: Nöroloji e-ders kitabı. Eds: Öge Emre A. Baykan B. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 2010.

Bender, B.G., Annett, R.D., Ikle, D., Dultamel, T.R., Rand, C. & Strunk RC. (2000). Relationship between disease and psychological adaptation in children in the chilhood asthma management program and their families. Arch Pediatr Adolesc Med;154:706-13.

Budak, M. A. & Geçkil, E. (2020). Kronik Hastalığı Olan Çocukların Annelerinin Bakım Verme Yükü ile Anksiyete-Depresyon Düzeyinin Belirlenmesi. *ACU Sağlık Bil Dergisi*, *11*(3), 391-399.

Can, H., Tuna, E. & Tuna, N. (2019). Çocuk Hukuku. 1. Baskı. Ankara: Nobel Yayınları.

Chang AB, Glomb WB. (2006).Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics. Chest 2006; 129:260-283.

Chang, A.B., Oppenheimer, J.J., Weinberger, M.M., Rubin, B.K., Weir K, Grant CC, et al. (2017). Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest; 151: 875-83.

Compas, BE., Jaser, SS., Dunn, MJ. & Rodriguez, EM. (2012). *Coping with chronic illness in childhood and adolescence*. Annu Rev Clin Psychol, 455-480.

Çavuşoğlu, H. (2008). *Çocuk sağlığı hemşireliği.* Ankara: Sistem Ofset Basımevi.

Çavuşoğlu H. (2011). Çocuk Sağlığı Hemşireliği, 9. Baskı. Ankara, Sistem Ofset Basımevi, 148-174.

Çavuşoğlu H. (2013). Çocuk Sağlığı Hemşireliği. Hematolojik sorunu olan çocuk ve hemşirelik bakımı. Ankara. ISBN: 975-94996- 3-0 ss: 210-214.

Çavuşoğlu, H. (2016). *Çocuk Sağlığı Hemşireliği Cilt I-II.* (12. Baskı). Ankara: Sistem Ofset Basımevi.

De Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. (2013). The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. PLoS One; 8(5) DOI: 10.1371/journal.pone.0062985

Dinleyici, M. & Şahin Dağlı, F. (2018). Evaluation of Quality of Life of Healthy Siblings of Children With Chronic Disease. *Turk Pediatri Ars 2018, 53(4):* 205-13.

Durualp, E. (2015). Çocukların ve Ailelerin Tanı, Tedavi ve Ameliyat Sürecine Hazırlanması. A. Ayhan içinde, *Hasta Çocukların Gelişimi ve Eğitimi* (s. 112-136), Eskişehir: Anadolu Üniversitesi.

Emiroğlu, Nİ. & Akay, AP. (2008). Kronik hastalıklar, hastaneye yatış ve çocuk. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi; 22:99-105.

Er, M. (2006). Çocuk, hastalık, anne-babalar ve kardeşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49(2): 155-168.

Fazlioğlu, K., Hocaoğlu, Ç., & Sönmez, F. M. (2010). Çocukluk çağı epilepsisinin aileye etkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, *2*(2), 190-205.

Giniş, T., Doğru, M., Özmen, S. & Bostancı, İ. (2010). Çocuklarda Öksürük. Çocuk Dergisi; 10(3):110-115.

Gökçe, İ. & Alpay, H. (2009). Yenidoğan ve Erken Süt Çocukluğu Döneminde Kronik Böbrek Yetersizliği. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi; 18(1): 48-54.

Gültekin, G. & Baran, G. (2005). Hastalık ve çocuk. *Aile ve Toplum*, 2(9): 61-68.

Gültekin, G. & Baran, G. (2005). Hastalık ve Çocuk. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, *8*(8).

İnal, S. & Akgün, M. (2003). Hastanede Yatan Çocukta Terapötik İletişim. Atatürk Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 6(2), 70-75.

İnal-Emiroğlu, FN. & Pekcanlar Akay, A. (2008). Kronik hastalıklar, hastaneye yatış ve çocuk. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 22*(2): 99-105.

Jongste, J.C. & Shields, M.D. (2003). Cough 2: Chronic cough in children. Review Series; 58: 998-1003.

Kaçkin, Ö. (2016). Astımlı Çocuk Ebeveynlerine Verilen Taburculuk Eğitiminin Hastalığın Seyrine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.

Lokker, N., Sanders, L., Perrin, EM., et al. (2009). Parental misinterpretations of over-thecounter pediatric cough and cold medication labels. Pediatrics; 123: 1464- 71.

MacDonald, A., Rocha, J.C., Van Rijn, M. & Feillet, F. (2011). Nutrition in phenylketonuria. Mol Genet Metab; 104:8-10.

Marks, G., Pearce, N., Strachan, D., Asher, I. & Ellwood, P. (2018). The Global Asthma Report. Retrieved From New Zeland.

Mecek, F. (2019). *Yeni Kronik Hastalık Tanısı Almış Çocukların Annelerinin Bakım Vermeye Hazır Oluşluklarını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi*. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi. Yeditepe Üniversitesi, İstanbul.

Metin, S. & Kızıltan, G. (2013). Çocuklarda Kronik Böbrek Yetmezliği, Beslenme ile İlgili Risk Faktörleri ve Tıbbi Beslenme Tedavisi. Turkiye Klinikleri J Nephrol; 8(2) :53-63.

Morice, AH. & Committee Members (ERS Task Force). (2004). The diagnosis and management of chronic cough. Eur Respir J; 24: 481-92.

Muratoğlu Şahin, N. (2018). Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi. Çocukluk Çağı Diyabeti. Tanı ve Tedavi Rehberi. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Rehberi. Ss.1-12.

Nacaroğlu, H.T. & Ünsal Karkıner, C.Ş. (2014). Çocuklarda Kronik Öksürüğe Yaklaşım. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi; 4(1):1-9.

Nehring et al. (2015). Psychosoziale Lage von Familien mit chronisch kranken Kindern: Eine Befragung betroffener Eltern in Selbsthilfegruppen**.** *Das Gesundheitswesen 2015*; 2 (77): 102-107.

Oğuzhan, M. & Erden, G. (2012). Kronik ve ölümcül hastalığı olan çocuklarda ve ailelerinde ortaya çıkan sorunlar ve psikososyal müdahalenin önemi. *New Symposium Journal, 50*(3): 167-179.

Özdemir, Ü. & Taşçı, S. (2013). Kronik hastalıklarda psikososyal sorunlar ve bakım. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Dergisi*, 1(1): 57-72.

Papadopoulos, NG., Arakawa, H., Carlsen, KH., Custovic, A., Gern, J., Lemanske R, et al. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy; 67: 976-97.

Popp, JM., Robinson, JAL., Britner, PA. & Blank, TO. (2014). Parent adaptation and family functioning in relation to narratives of children with chronic illness. *J Pediatr Nurs, 29*(1): 58-64.

Saka, HN. (2003). Diabetes Mellitus. İçinde: Günöz, H., Öcal, G., Yordam, N., Kurtoğlu, S. (editörler). Pediatrik Endokrinoloji, 1. Baskı. Ankara, Kalkan Matbaacılık: 415-455.

Sales E. (2003). Family Burden and Quality of Life. *Qual Life Res; 12 (Suppl 1):* 33-41.

Sarı, H. (2004). Süreğen Hastalıklı Çocukların Eğitimi. Yüksek Lisans Tezi. Konya Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Konya.

Scriver R.C, Kaufman S. (2001). Hyperphenylalaninemia:Phenylalanine Hydroxylase deficiency.In: Scriver CR, Beaudet AL,Sly WS, Vale D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York:McGraw-Hill Inc., 1667- 1724.

Simon, D. (2011). Shorvon. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia; 52(6):1052–1057.

Soğuksu, S. (2018). Benlik Saygısı ve Sosyal Kaygının Talasemili Bireylerin Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkisi. Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Spangenberg, JJ. & Lalkhen, N. (2006). Children with epilepsy and their families: Psychosocial issues. SA Fam Pract, 48:60-63.

Sullivan, J. E. ve Chang, P. (1999). emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. Journal of pediatric psychology, 24(3), 281-299.

Sürücü Kara, İ. (2019). Approach to Chronic Cough in Children Aged 14 Years and Younger. Arch Basic Clin Res; 1(2): 64-70.

Thompson, PJ. & Upton, D. (1992). The impact of chronic epilepsy on the family. Seizure; 1:43-48.

Toros, F., Tot, Ş. & Düzovalı, Ö. (2002). Kronik hastalığı olan çocuklar, anne ve babalarındaki depresyon ve anksiyete düzeyleri. *Klinik Psikiyatri*, *5*(4), 240-247.

Törüner, E. & Büyükgönenç, L. (2012). Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları. Ankara: Göktuğ Yayıncılık.

Törüner, E.K. & Büyükgönenç, L. (2017). Çocuk Sağlığı: Temel Hemşirelik Yaklaşımları, 1. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, 118- 121.

Türk Hematoloji Derneği. Akdeniz Anemisi (Beta Talasemi) Taşıyıcılığı ve Hastalığı. http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=akdeniz_anemisi . Erişim tarihi: 20.12.2020.

Türkmen, E. (2012). Kronik Hastalıklar ve Önemi. *Kronik Hastalıklar ve Bakım.* Ed.: Z. Durna, (s.37-49). İstanbul: Nobel Tıp.

Ülker, İ. & Şanlıer, N. (2018). Fenilketonüride Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. JC;16(2):187-198

WHOQOL GROUP. (1998). The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Development and General Psychometric Properties. Social Science and Medicine;46: 1569–85.

World Health Organization (WHO). (2017b). Noncommunicable Diseases. http://www.who.int/topics/noncommunicable_diseases/en/ Erişim Tarihi: 10.12.2020.

World Health Organization (WHO). (2017b). Noncommunicable diseases progress monitor. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258940/9789241513029-eng.pdf?sequence=1 Erişim Tarihi: 03.12.2020.

Who. (2018). World Health Organization ; Chronic Respiratory Diseases. Retrieved From Http://Www.Who.İnt/Respiratory/Asthma/En/

Yavaş Çelik, M. (2018). Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı ve Hemşirelik Bakımı. Sağlık ve Toplum; 27 (3): 20-25.

Yılmaz Bolat, E. (2018). Süreğen Hastalığı Olan Çocuklar ve Hastane Okulları. Millî Eğitim Sayı 218 Bahar/2018. 163-185.

Yiğit, R. (2009). Çocukluk Dönemlerinde Büyüme ve Gelişme. Ankara: Sistem Ofset. ss:15-35.

Yiğit, R. & Esenay, FI. (2013). Çocuklarda Endokrin Sistem Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. İçinde: Conk Z, Başbakkal Z, Yılmaz Bal H, Bolışık B (editörler). Pediatri Hemşireliği, 1.Baskı. Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi: 486- 503

Zwiesele, S., Bannick, A. ve Trepanier, A. (2015). Parental strategies to help children with phenylketonuria (PKU) cope with feeling different. American Journal of Medical Genetics Part A, 167(8), 1787-1795.

Bölüm 49

SAĞLIK ALANINDA GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİ ÜRÜNLERİ

Selma BÜYÜKGÖZE[1]
Ebru DERELİ[2]

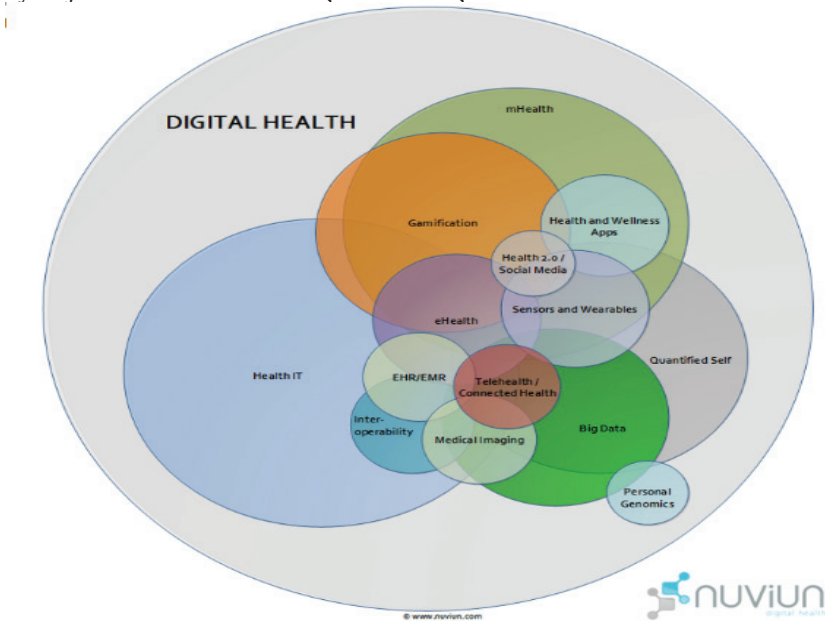
1 Öğretim Görevlisi, Kırklareli Üniversitesi TBMYO, selma.bulut@klu.edu.tr
2 Öğretim Görevlisi,Kırklareli Üniversitesi SYO,ebru.dereli@klu.edu.tr

Giriş

Endüstri devrimleriyle gelişen teknolojiden insanoğlu her alanda olduğu gibi sağlık alanında Dijital Sağlık olarak faydalanmıştır. Sağlık alanındaki en büyük gelişim ise Dijital Sağlık alanında IOT ile başlamıştır. IOT yani nesnelerin interneti olarak adlandırdığımız kavram ile insan; internet bazlı uygulamalar ve giyilebilir teknolojik ürünlerle aynı çatı altında birleştirmiştir. Kullandığımız akıllı telefon uygulamalarından, kullandığımız akıllı saatlere, kıyafetlere ve vücudumuza yapıştırdığımız sensör yamalara kadar birçok farklı seçenekle insanın sağlığının kontrol altında tutulması, sağlığın devamlılığının sağlanması ve tedavilerin sürdürülmesi sağlanmaktadır.

Dijital Sağlık

Avrupa Birliği (AB), dijital sağlık tanımını; e-Sağlık (e-Health) kavramını "bakım ve hizmet kalitesine erişimi iyileştirerek ve sağlık sektörünü daha verimli hale getirerek tüm topluma fayda sağlayabileceğini" ekleyerek genişletmektedir. Bu, hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastaneler, sağlık çalışanları ve sağlık bilgi ağı arasında bilgi ve veri paylaşımını, elektronik sağlık kayıtlarını, tele-tıp hizmetlerini, taşınabilir hasta izleme cihazlarını, ameliyathane planlama yazılımını, robotik cerrahi ve sanal fizyolojik insan üzerinde araştırmaları içermektedir.



Şekil1. *Dijital Sağlık kavramı (Innovatemedtec, 2018b).*

Şekil 1'de Dijital Health şemasında gösterildiği gibi; Dijital sağlık, sağlık ve sağlık hizmetlerini geliştirmek için toplanabilecek, paylaşı-

labilecek ve kullanılabilecek bilgilere erişebilmek için bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanır. Dijital sağlık kavramını oluşturan teknolojiler; Mobil Sağlık (M-Health), Oyunlaştırma (Gamification), Sağlık ve Sıhhat Uygulamaları (Health and Wellness App), Sosyal Medya, Sensörler ve Giyilebilir Uygulamalar, Tele-Sağlık Uygulamaları, Büyük Veri, Kişisel Genomikler, Tıbbi Görüntüleme (Medical İmaging), E-Sağlık, Sağlık Teknolojileri, EHR/EMR ve birlikte çalışabilirlik şeklindedir (Büyükgöze, Dereli, 2018b). Bu bölümde son dönemde kullanılan giyilebilir sağlık uygulamalardan bahsedilecektir.

Giyilebilir Sağlık Uygulamaları:

Dijital Sağlık yaklaşımı sağlık uygulamalarının kişiselleştirilmesi, iletilmesi ve sanallaştırılması ile teknolojik ve süreçsel yenilikler getirmektedir. (Büyükgöze ve Dereli, 2018a). Bu teknolojiler ile kişiler verilerini bulutta saklayabilmekte, mobil uygulamalardan takip edebilmekte, gerektiğinde doktorları ile paylaşabilmektedir. Bulutta depolanan veriler üzerinde ise Yapay Zeka kullanılarak hastalıkların teşhisinde, ilaç keşfinde yada tedavilerin planlanmasında kullanılmaktadır (Büyükgöze ve Dereli, 2019a)

Endüstri devrimlerinin sonucu olarak ortaya çıkan Toplum 5.0 kavramı, "Teknolojinin toplum adına ve faydasına kullanılması" temeline dayanmaktadır (Büyükgöze ve Dereli, 2019b). Toplum 5.0 kavramıyla ortaya çıkan 2030 sürdürülebilir kalkınma hedeflerinden üçüncüsü "Sağlıklı bireyler" için sağlığın sürdürülebilirliği adına bu dijital sağlık uygulamaları kullanılmalıdır.

Şekil 1. Toplum 5.0 için Sürdürülebilir 17 Kalkınma Hedefi (Fukuyama, 2018)

Şekil 1. 2030 Yılı İçin Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (Fukuyama, 2018)

Şekil 1'de 2020 yılı için planlanan Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri verilmiştir. Sağlıklı bireyler olabilmek ve bunun sürdürülebilirliğini sağlamak için dijital sağlık alanında; giyilebilir teknolojiler kullanılmaktadır(Büyükgöze ve Dereli, 2019c). Kullanılan bu teknolojinin alt yapısında ise Nesnelerin İnterneti (IoT) kullanılmaktadır. Böylece cihazlar birbirlerine ve mobil cihazlara bağlanmaktadır.

En son teknolojilerin yaygınlaşması sayesinde, sağlık hizmetleri pazarının büyük bir hızla büyümesi beklenmektedir. Globaltech firmasının yaptığı araştırmaya göre; 2023 yılına kadar internete bağlanan yaklaşık 50 milyar cihaz olacak ve bunların % 30'u sağlık sektöründe kullanım alanı bulacaktır. Bağlı cihazların yanı sıra, sağlık hizmetlerinde değişiklik getirecek birçok teknolojik çözüm bulunmaktadır(Sdglobaltech, 2020a). Research and Markets tarafından hazırlanan bir rapora göre, 2018-2023 arasında dijital sağlık alanı % 12'lik büyüme oranına sahip olacaktır(Researchandmarkets, 2020).

Giyilebilir cihaz teknolojisini Dijital Sağlık alanında beş kategoriye ayrılabiliriz:

- Sağlık ve zindelik izleme: Sensörler, yaşlıların ve kronik hastalıklardan muzdarip bireylerin fizyolojik verilerini incelemektedirler. Zaman zaman yapılması gereken tıbbi müdahaleleri kolaylaştırırlar. Spor yapan insanlar ve genel halk tarafından en yaygın kullanılanlardır.

- Güvenlik gözetimi: Bakım görevlilerine veya acil durum personeline alarm göndererek yaşlı kişilerde düşme, nöbet ve kalp krizlerini tespit edebilen veya bunlara duyarlı olan cihazlardır.

- FutHome Rehabilitation: Etkileşimli oyun özelliklerini ve sanal gerçeklik ortamlarını ve sensör teknolojisini birleştirmektedirler. Sağlık hizmetlerinde teknolojinin kullanımı, kalp hastalığı olan ve yaşlı hastalarda fizyoterapi de evde rehabilitasyonu kolaylaştırmak için gelişmiş geri bildirim sistemleri oluşturabilmektedirler.

- Etkililik değerlendirmesi: Muayene veya tedavilerin gelişimini ve etkililiğini doğru bir şekilde değerlendirmenize, kronik hastalıkların neden olduğu fizyolojik değişiklikleri ve tedavilerin ilerleyişini sürekli olarak izlemenize olanak tanıyan sensörlerdir.

- Erken teşhis: Vücut sensörleri ile aktivite monitörlerini birleştiren teknoloji, semptomları ve hasta sağlığındaki çeşitli değişiklikleri tespit etmek ve hastalığı tam olarak ortaya çıkmadan önce etkili bir şekilde keşfetmek için kullanılabilmektedir(Digitalfro, 2020).

Giyilebilir Sağlık uygulamalarından olan hareketli giyilebilir cihazlar; tipik olarak bel, ayak bileği, bilek veya göğse takılmaktadır. Bu cihazların içine gömülü biyosensörler vardır. Fiziksel aktivite, vücut ısısı,

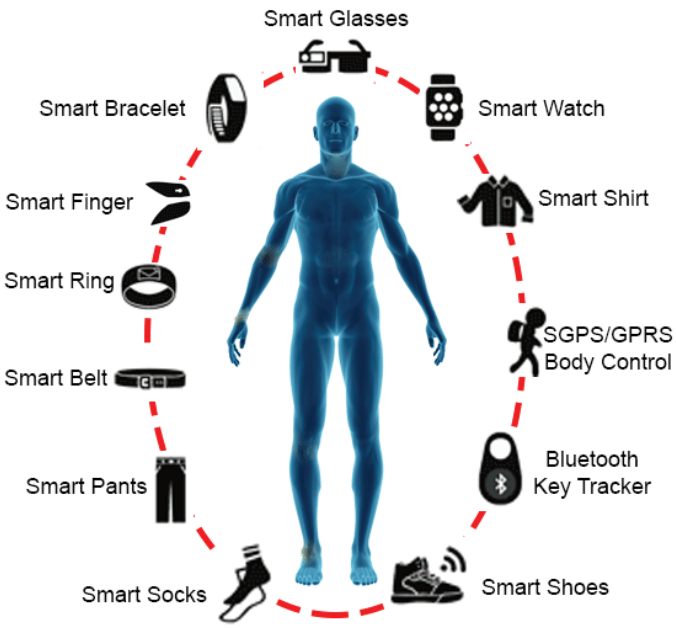
yakılan kalori, kalp atış hızı ve kan oksijen satürasyonu parametrelerini kaydetmek üzere programlanmışlardır.

Hareketli giyilebilir cihazlara örnek, bir kişinin bir günde kaç adım attığını ölçen adımsayardır. Çoğu adım ölçer daha sonra bu adımları mil veya kilometre olarak tercih edilen bir mesafeye dönüştürmektedir ya da kişinin dakikadaki adım sayısını ölçmektedir.

Yürüme ve denge yönlerinin yanı sıra, hareketli giyilebilir cihazlar aynı zamanda fiziksel hareketsizlik sürelerini ve hatta düşme olaylarını da ölçebilmektedir.Spesifik olarak, bir çorap veya ayakkabının içine yerleştirilebilen basınç sensörleri, yalnızca bir kişi ayakta dururken (basınç uygulandığında) etkinleştirilmektedir.

Düşme tespiti için kullanılan sensörler de vardır. Bunlar geleneksel olarak yaşlı popülasyonda kullanılmaktadır. Ancak MS popülasyonunda düşme riski taşıyan denge sorunları olanlar için faydalı olabilmektedir (Chitnis vd, 2019) .

Uyku sensörlerine sahip cihazlar da mevcuttur. Uyku kalitesi ve miktarı gibi bir kişinin uyku döngüsü hakkındaki bilgileri ölçmektedirler. Bu sensörler MS'li kişilerde görülen uykusuzluk ve huzursuz bacak sendromu gibi uyku bozukluklarında, yorgunluk ve depresyonun zayıflamasına katkıda bulunabilmektedirler(Stachowiack J. 2020).



Şekil 2. *Giyilebilir Sağlık Uygulamaları Tipleri*(*Rodrigues vd, 2018).*

Şekil 2'de Sağlık alanında kullanılan farklı giyilebilir uygulamalar gösterilmiştir. Bu alanlardan örnekuygulamalar verilecektir.

Smart Pants (Akıllı Pantolon)

Örneğin giyilebilir akıllı bir pantolon olan Smart-e-Pants, yatak yaraları veya basınç ülserleri, yatağa bağımlı veya tekerlekli sandalyeyle sınırlı insanlar için, ciddi enfeksiyonlara neden olan bu sorunu çözmek için üretilmiştir. Smart-e-Pants bir hastanın kalça kaslarına her 10 dakikada bir 10 saniyelik elektriksel stimülasyon sağlayan elektrotlar içeren, bisiklet şortlarına benzer şekilde üretilmiştir(Howitwork, 2015). Smart-e-Pants kişinin kıpırdamasına veya kasların kasılmasına neden olmaktadır. Böylece kasın kasıldığı kısa dönemde, kasa da kan ve oksijen getirmiş olmaktadır(Hospitalnews, 2015). 2019 yılında bir grup araştırmacı bunu hastaların üzerinde denemişlerdir ve baskıyı önlemek için uygulanabilir bir yöntem olarak nitelendirmişlerdir (Alam, 2019).

Nadi X Smart Yoga Pants Fitness pantolonları, kişiyi hareket etmeye veya pozisyonları korumaya teşvik etmek için kalçalara, dizlere ve ayak bileklerine hafifçe vuran yerleşik dokunsal titreşimlere sahiptir. Bluetooth aracılığıyla telefonunuza senkronize olmakta ve eşlik eden uygulama aracılığıyla geri bildirim sağlamaktadır(Wareable, 2020b).

Smart Finger Patch (Akıllı Parmak Sensörü)

Scientific Reports'ta yayınlanan araştırmada Parkinson hastaları için kullanılabilecek tırnak sensöründen bahsetmektedir (IBMResearcBlog, 2018). Giyilebilir, kablosuz cihaz, bir kişinin tırnağının nasıl büküldüğünü ve hareket ettiğini sürekli olarak ölçmekte, bu da kavrama gücünü göstermektedir. Sistemde tırnağa takılan gerinim ölçerlerinden ve gerinim değerlerini örnekleyen, ivmeölçer verilerini toplayan ve akıllı bir saatle iletişim kuran küçük bir bilgisayar bulunmaktadır. Sistemde ayrıca Parkinson hastalığının tüm semptomları olan bradikinezi, titreme ve diskineziyi derecelendirmek için makine öğrenimi modelleri de çalıştırılmaktadır (Sakuma vd, 2018).

Smart Belt (Akıllı Kemer)

WELT, Samsung Company'nin insanların fiziksel sağlıklarını kontrol etmelerine yardımcı olmak için icat ettiği akıllı bir kemerdir. WELT kemer bir kişinin bel ölçüsünü, gün boyunca yaptığınız hareketi, yeme alışkanlığını ve uykuda geçirilen zamanı ölçebilen giyilebilir bir teknoloji ürünüdür. Daha sonra tüm bu bilgileri birleştirmekte ve bir kişinin fiziksel sağlığı konusunda ne yapması gerektiğini öneren bir uygulamada işlemektedir(TechBeamers, 2015).

Smart Belt Pro ise, bel ölçümü, oturma süresi ölçümü, aşırı yemek için izleme ve adım saymayı içeren; hatta ilk düşmeyi önleme işlevini ya-

pan akıllı kemerdir. Hatta bu özelliği ile CES 2020 yenilikçi ürün ödülünü almıştır. Smart Belt Pro, vücudun merkezinde bulunan sensör tarafından sağlanan sabit sinyalleri kullanmaktadır. Böylece düşmelerin önceden tespit edilmesi ve kullanıcının yürüme düzenindeki düzensizliklerin analiz edilmesi sağlanarak; düşmenin önlendiği açıklanmaktadır(Businesswire, 2020).

Smart Socks (Akıllı Çorap)

Owlet Smart Sock, bebeğinizin oksijen seviyesini ve kalp atış hızını uyurken izleyen ilk bebek monitörü olan akıllı çorap ürünüdür. Bebeğinizden elde edilen sinyaller önceden belirlenmiş "güvenli" bölgede değilse akıllı telefon aracılığıyla kullanıcıya bir bildirim vermektedir(Owletcare, 2010).

Siren Care, şeker hastaları için gerçek zamanlı olarak iltihabı ve dolayısıyla yaralanmayı tespit etmek için sıcaklık sensörlerini kullanan akıllı çoraplar üretmiştir. Hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları, diğer ayak sorunlarının yanı sıra ayak şişmesine yatkındır ve kontrol edilmediği takdirde, bu durum ayağın enfeksiyonu veya kesilmesi gibi bazı ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Sensörler, iltihaplanma olup olmadığını algılamak için çorap kumaşına dokunmuştur. Tüm bilgiler daha sonra bir soruna karşı uyarmak için akıllı telefonunuzdaki bir uygulamaya yüklenmektedir. Tüm veriler çorapta, uygulamada ve bulutta depolanmakta ve çorap yüksek bir sıcaklık farkı algıladığında yani ayağınızda bir tür yaralanma olduğunda; uygulama ayağınızı kontrol etmeniz için size bir uyarı göndermektedir.

Siren çoraplarını şarj etmeye gerek yoktur. Her bir çorap, altı aylık kullanım ömrü boyunca dayanacak şekilde üretilmiş tam bir pille birlikte gelmektedir. Siren, çorapların yalnızca giydiğinizde "açık" olduğunu ve çıkardığınızda derin uyku moduna geçtiğini bilmektedir. Ayrıca makinede yıkanabilmektedir(Buhr S, 2016).

Smart Shirts (Akıllı Gömlekler)

Göğüs ve karın bölgesindeki ince hareketlerini algılayarak önemli solunum parametrelerini kaydedebilen akıllı gömlek ile nefesi izlemek mümkün hale gelmiştir. Cep telefonu tabanlı bir uygulamaya bağlanan akıllı gömlek, günlük aktivitelerine katılan sağlıklı kişilerde akciğer fonksiyonunun solunum parametreleri tutarlı ve güvenilir bir şekilde kaydetmektedir (Glatter, 2020).

Güncel EKG ve kalp atışını takip edebileceğiniz bir diğer giyilebilir tişört ise Tech Specs tarafından geliştirilen Sport T-shirt'tür. Üzerinde bulunan sensörler aracılığıyla mobil uygulama üzerinden anlık değerlerinizi takip edebilrisiniz. Kablosuz şarj olabilme ve yıkanabilme özellikleri de mevcuttur(Emglare, 2020).

Hexoskin, Sağlık Durumunuz, uykunuz ve kişisel günlük aktiviteleriniz hakkında size fikir vermektedir. Hexoskin Akıllı Gömlekler ve Bağlantılı Sağlık Platformu, Kardiyak, Solunum, Aktivite, Stres, Bilişsel ve Uyku araştırma ve projelerinde de kullanılmaktadır(Hexoskin, 2020).

OMshirt, naylon-polyester ve gümüş bazlı iplikler karışımı kullanılarak üretilmiştir. Gerçek zamanlı verileri yakalamak için yerleştirilmiş bir dizi sensör içermektedir. Örneğin elektrokardiyogram (EKG) ve ivmeölçer, kullanıcının egzersiz yaparken kalp atışlarındaki değişiklikleri izlemesini, diğer sensörler ise bir antrenman boyunca yakılan kalorilerin hesaplanmasını sağlamaktadır. Akıllı gömlek, Bluetooth aracılığıyla toplanan verileri gerçek zamanlı olarak bir akıllı telefona iletmek için küçük bir çıkarılabilir "kara kutu" kullanmaktadır. Toplanan tüm veriler Bulut'a iletilmektedir. Kara kutu, şirketin yeniden şarj edilmesine gerek kalmadan 30 saate kadar çalışabildiği entegre bir pile sahiptir(Smartclothing, 2020).

Smart Bra (Akıllı Sutyen)

Kanada merkezli OMsignal, kadınlar için sadece kalp atış hızı ve nefesi algılamakla kalmayıp aynı zamanda koşunuzla ilgili kişiselleştirilmiş tavsiyeler de verebilen OMsignal Sport Bra (OmBra) ,spor sutyeni tasarlamıştır. Giysinin sutyenine gömülü olan biyosensörler, kullanıcının verilerini aktivitenin kaynağından toplamaktadır. Cihaz, zamanla kullanıcının vücuduna uyum sağlayan ve daha sürdürülebilir bir şekilde egzersiz yapmasına yardımcı olan bir mobil uygulamasına bağlanmaktadır (Smartclothing, 2020).

Sabine Seymour'un şirketi Supa, akıllı bir sütyen için neon, kalp atış hızı sensörü ve yapay zekayı birleştirmektedir. Suya dayanıklı olup ve Bluetooth aracılığıyla Supa.AI uygulamasıyla senkronizedir. Yalnızca antrenmanları takip etmekle kalmaz. Aynı zamanda UV seviyelerini de izlemek için "görünmez biyometrik sensörler" ve AI kullanılmıştır(Wareable, 2020a).

Diğer Giyilebilir Sağlık Uygulamaları

Yalnızca gece kullanılan AVA cihazı, kadınlara doğurganlıkları, hamilelikleri ve genel sağlık durumları hakkında fikir vermektedir. Hamile kadınlar için kilo, uyku ve stres seviyelerinin izlenmesine yardımcı olmaktadır (Ava, 2020).

AliveCor'un Kişisel EKG'si, FDA onaylıdır. Tıbbi sınıf EKG kayıtlarını (Atriyal Fibrilasyon, Bradikardi, Taşikardi veya Normal kalp ritmini tespit etme) sadece 30 saniyede almakta ve bir akıllı telefona iletmektedir. Bu veriler zaman içinde izlenebilmekte ve anında inceleme için tıp uzmanları ile paylaşılabilmektedir. Kullanıcıların parmaklarını sensörlerin üzerine koyması ve bilgileri saniyeler içinde alması yeterlidir(Alivecor, 2020).

TempTraq, bir hastalık sırasında bebeklerin ve çocukların vücut sıcaklıklarını dinlenirken kesintisiz olarak izlemektedir. Yumuşak bir yama olarak bulunan bir Bluetooth sensörü içermektedir. Yama kolayca çocuğun kolunun altına yerleştirilebilmekte ve ebeveynlerin gündüz / gece farklı aralıklarla vücut sıcaklığını ölçmelerine yardımcı olmaktadır. Giyilebilir cihaz oldukça hassastır ve 87,0 ile 109,3 ° F arasındaki sıcaklıkları ölçebilmektedir(TempTrack,2020).

BioScarf, normal hava kirliliği maskelerine bir alternatiftir. Bunlar sadece hastalar için değil, kendilerini potansiyel solunum sağlığı sorunlarından korumak isteyen kişiler için de kullanışlıdır. Maske gibi kullanılan şal üzerindeki yerleşik bir N95 filtresi, havadaki kirletici maddelerin %99,75'inden fazlasının süzülmesine yardımcı olmaktadır. Örneğin, evcil hayvan tüylerini, poleni, dumanı, pm2.5'i ve streptokok, grip, zatürree ve tüberkülozu uzak tutabilen diğer kirleticileri de uzak tutabilmektedir(BioScarf, 2020).

Blinq giyilebilir yüzükleri; akıllı telefon uygulamaları için LED ışıklı bildirimler, bir fitness izleme seçeneği ve bir SOS tehlike özelliği (Facebook'ta yayınlanabilen SOS uyarısı) sunmaktadır. Giyilebilir cihaz suya dayanıklı, 150'den fazla Android / iOS uygulamasıyla çalışmakta, 48 saate kadar pil ömrüne sahip ve çeşitli boyutlardadır(Smartringnews, 2020).

Philips SmartSleep, bireylerin uyku ihtiyaçlarını belirlemelerine yardımcı olan ve klinik olarak kanıtlanmış çözümler sunan sensörlü, giyilebilir yumuşak bir kafa bandıdır. Giyilebilir cihaz, uykularını iyileştirmek isteyen insanlar için bir uyku analizcisi görevi görmektedir. Rahat giyilebilir olan cihaz ayrıca REM uykusunun derinliğini ve süresini iyileştirmeye yardımcı olabilecek ses tonları da üretebilmekte ve uyku ile ilgili ölçümleri kaydedebilmektedir (SmartSleep, 2020).

Philips SmartSleep Horlama Giderici Bant, sırtüstü olduğunuzda sizi izlemekte ve yan tarafınıza dönmenizi sağlamaktadır. Kullananların % 86'sı dört haftalık kullanımdan sonra horlamanın azaldığını bildirmişlerdir(SmartSleep, 2020).

Bio-Patch'ler, tıp uzmanlarının hastaların kalp atış hızı, EKG, kalp atış hızı değişkenliği, solunum hızı ve aktivitesini izlemesine ve ölçmesine yardımcı olabilecek en yeni, invazif olmayan giyilebilir ürünlerdir. SEER tarafından geliştirilen cihaz, göğsün sol tarafına kolayca takılabilmektedir. Hayati belirtileri hesaplamak için çoklu algılama algoritması kullanmaktadır. Hareket halindeyken okuyup analiz edilebilen değerler klinik patologların kullanımı için Bulut'a iletilmektedir (SeersTech, 2020).

Akıllı Gözlükler

Küresel Akıllı Gözlük Teknolojisi pazarının 2018'de yaklaşık 5,847 milyon ABD Doları olacağı tahmin edilmektedir. Bu rakamın 2027 yılına

kadar yaklaşık 123,124 milyon ABD Dolarına çıkması beklenmektedir(S-dglobal,2020a).

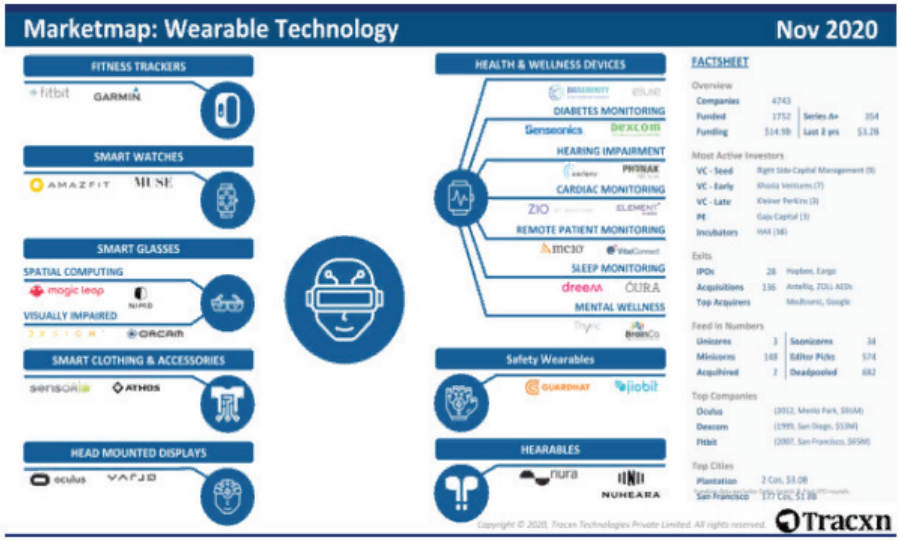
1Minuut Innovation, hepsi bir arada bir mobil sağlık iletişim platformu başlatmayı ve POV video paylaşımı için artırılmış gerçeklik gözlüklerinden en iyi şekilde yararlanmayı planlamıştır. Bu platform, Vuzix'in Akıllı Gözlükleriyle entegre olarak, sağlayıcıların güvenli videolar göndermesine ve diğer uzmanlarla uzaktan iletişim kurmasına yardımcı olacaktır (Nasdag, 2019). Bakım pratisyenleri, Vuzix Akıllı Gözlükleri ile ilgili görsel ve sesli uzman geri bildirimi alırken ellerini her zaman serbest bırakabilmektedirler. AR (Arttırılmış Gerçeklik) katmanlarını kullanan Genzõ, canlı video ekranında belirli bir alanı göstermeyi veya metinsel geri bildirim vermeyi kolaylaştırmaktadır. Akıllı gözlüklere tele-tıp seansları gönderirken tıbbi şirket politikaları ve protokollerinin entegrasyonu da Genzõ mobil platformu ile mümkün hale gelmiştir. Genzõ, tıbbi verileri hasta dosyalarından güvenli bir şekilde paylaşmak için 'HIPAA uyumlu eşdeğer' AB tabanlı GDPR uyumlu yazılım (ISO27001 ve NEN7510) kullanmaktadır (Vuzix, 2020).

Akıllı İşitme Cihazları

Starkey İşitme Teknolojileri, gürültüyü seçici olarak filtreleyebilen ve bazı çok özel ses kaynaklarına odaklanan Livio AI adlı bir ürün piyasaya sürmüştür. İşitme cihazı ayrıca kulaklarında çınlama sorunu olan hastalara rahatlama getirmektedir. Giyilebilir cihazdaki sensörler ve AI (Yapay Zeka) uyumu, fiziksel aktiviteler gibi bazı önemli sağlık ölçütlerini takip etmeyi mümkün kılmaktadır ve gelecekte kalp atış hızını ölçmek için tasarlanmıştır(Starkey, 2020).

Kablosuz Hasta İzleme Cihazı

Leaf Healthcare, kablosuz hasta izleme teknolojisi sunmaktadır. Hastanın pozisyonu ve hareketi kablosuz olarak izlenebilmektedir. Basınca bağlı birçok yaralanmanın önlenmesine yardımcı olunmakta ve hasta bakıcıların hastalarının ve sonuçlarının güvenliğini artırmasına yardımcı olunmaktadır(Sn-leaf, 2020).



Şekil 3. *Giyilebilir Teknoloji Marketi Haritası(Tracxn, 2020).*

Şekil 3'de bantlar, uyku izleme için sağlıklı yaşam cihazları, cinsel sağlık, duruş düzeltme gibi fitness takibi için giyilebilir cihazlar üreten şirketler görünmektedir.

Bunlardan biri olan Fit-bit, insanların rutinini olumlu yönde etkileyen kablosuz giyilebilir cihaz sunmaktadır. Bu bileklik fiziksel aktiviteyi, bir dizi adımı ve diğer şeylerin yanı sıra kullanıcısının kalp atış hızını izlemektedir.

Hocoma tarafından sunulan Valedo gibi sırt ağrısını tedavi etmek için özel bir giyilebilir cihaz da bulunmaktadır. Sensörleri, sırtının hareketlerinin oyundaki karakterlerin yönünü verdiği bir oyunu oynamaya başlayan kullanıcıya bağlıdır. Bu şekilde kişi eğlenirken kaslarını da çalıştırmaktadır.

İnsanların sigarayı bırakmalarına yardımcı olmayı vaat eden giyilebilir sağlık teknolojisi araçları da vardır. Chrono Therapeutics, vücuttaki değişiklikleri algılayan sensörlere sahiptir. Bir algoritma aracılığıyla kişinin sigara ve nikotin için özlem duyup duymadığını tespit etmektedir. Bu nedenle, kullanıcı bağımlılığı "yatıştırmak" için bazı önlemler alabilmektedir.

Sonuç olarak;

Giyilebilir sağlık uygulamalarında her geçen gün farklı alanlarda gelişmeler ortaya çıkmaktadır. Toplum 5.0 da değinildiği gibi sağlıklı bireyler için sağlığın sürdürülmesi gerekmektedir. Bazı durumlarda ise sağlığın kazanılması için hastalığın semptomlarının önceden fark edilmesi

ve önlenmesi de söz konusudur. Bu bölümde mümkün olduğunca farklı alanlardaki son zamanlarda kullanılan giyilebilir sağlık uygulamalarından bahsedilmiştir. Giyilebilir Sağlık uygulamalarından olan giyilebilir yamalar konusuna ise değinilememiştir. Bu konu hakkında daha önceden yazılmış olan ”Sağlık 4.0’da Giyilebilir Teknolojilerden Sensör Yamalar Üzerine Bir İnceleme” adlı makale de incelenebilir (Büyükgöze, 2019). Ancak bu konunun da sürekli geliştiği düşünüldüğünde yeni bir kitap bölümü olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Alam T. B. 2019. "Developing Low Cost Automated Smart-E-Pants for the Prevention of Pressure Ulcer". (12/12/2020 tarihinde https://platform.ubora-biomedical.org/clinical-needs/cad97c76-33f5-4794-bb4c-eb89267ede70 adresinden ulaşılmıştır.)

Alivecor. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.alivecor.com/ adresinden ulaşılmıştır.)

AvaWomen. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.avawomen.com/ adresinden ulaşılmıştır.)

Bioscarf. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.bioscarf.com/ adresinden ulaşılmıştır.)

Buhr S. 2016. (12/12/2020 tarihinde https://techcrunch.com/2016/11/25/siren-care-makes-a-smart-sock-to-track-diabetic-health/ adresinden ulaşılmıştır.)

Businesswire. 2020. (12/12/2020 tarihinde https://www.businesswire.com/news/home/20191230005107/en/WELT-Smart-Belt-Pro-Wins-CES-2020-Innovation-Award#:~:text=SEOUL%2C%20South%20Korea%20%26%20LAS%20VEGAS,is%20held%20in%20January%202020 adresinden ulaşılmıştır.)

Büyükgöze S., Dereli E. (2019a). Toplum 5.0 ve Dijital Sağlık, IV. Uluslararası Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar Kongresi-Fen ve Sağlık 2019, 07-10 Kasım 2019, ANKARA

Büyükgöze S., Dereli E.(2018a). "Sağlık 4.0 Ve Uygulamaları", Akademisyen Kitabevi A.Ş., 2019, ISBN: 978-605-258-052-3

Büyükgöze S., Dereli E.(2019b). "Dijital Sağlık Ve Yapay Zeka", Güncel Sağlık Bilimleri Çalışmaları II, Akademisyen Kitabevi A.Ş., 2019, ISBN:978-605-258-626-6

Büyükgöze S., Dereli E.(2019c). "Toplum 5.0'da Dijital Sağlık", Güncel Sağlık Bilimleri Çalışmaları II, Akademisyen Kitabevi A.Ş., 2019, ISBN:978-605-258-626-6

Büyükgöze, S. (2019). "Sağlık 4.0'da Giyilebilir Teknolojilerden Sensör Yamalar Üzerine Bir İnceleme". Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (17), 1239-1247.

Chitnis T, Glanz BI, Gonzalez C et al. 2019. "Quantifying neurologic disease using biosensor measurements in-clinic and in free-living settings in multiple sclerosis". *NPJ Digit Med*.;2:123. doi:10.1038/s41746-019-0197-7

Digitalfro. 2020. "Giyilebilir Sağlık Teknolojileri." (09/12/2020 tarihinde https://digitalfro.com/wearable-healthcare-technology/ adresinden ulaşılmıştır.)

Emglare. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://emglare.com/products/sport-tshirt adresinden ulaşılmıştır.)

Fukuyama, M. (2018). Society 5.0: Aiming for a New Human-Centered Society. Japan SPOTLIGHT, 47-50

Glatter R. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.forbes.com/sites/robertglatter/2019/09/30/smart-shirt-may-help-monitor-breathing-for-patients-with-chronic-lung-disease/?sh=203f96f01a4c adresinden ulaşılmıştır.)

Hexoskin. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.hexoskin.com/ adresinden ulaşılmıştır.)

Hospitalnews. 2015. (12/12/2020 tarihinde https://hospitalnews.com/smart-e-pants-for-preventing-pressure-ulcers-a-stimulating-idea/ adresinden ulaşılmıştır.)

Howitworks. 2015. (12/12/2020 tarihinde https://www.howitworksdaily.com/smart-e-pants-the-electrical-underwear-that-prevents-bedsores/ adresinden ulaşılmıştır.)

IBMResearcBlog. 2018. (12/12/2020 tarihinde https://www.ibm.com/blogs/research/2018/12/fingernail-sensors/ adresinden ulaşılmıştır.)

Innovatemedtec. (2018b). Digital Health. (12/09/2018 tarihinde https://innovatemedtec.com/digital-health adresinden ulaşılmıştır.)

Nasdaq. 2019. (09/12/2020 tarihinde https://www.nasdaq.com/press-release/vuzix-receives-follow-on-smart-glasses-order-from-1minuut-innovation-for-healthcare adresinden ulaşılmıştır.)

Owletcare. 2010. (12/12/2020 tarihinde https://owletcare.com/products/owlet-smart-sock adresinden ulaşılmıştır.)

Philips. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.usa.philips.com/c-e/smartsleep.html adresinden ulaşılmıştır.)

Researchandmarkets. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.researchandmarkets.com/reports/4833137/global-digital-health-outlook-2020 adresinden ulaşılmıştır.)

Rodrigues, J. J., Segundo, D. B. D. R., Junqueira, H. A., Sabino, M. H., Prince, R. M., Al-Muhtadi, J., & De Albuquerque, V. H. C. (2018). "Enabling technologies for the internet of health things". Ieee Access, 6, 13129-13141.

Sakuma, K., Abrami, A., Blumrosen, G., Lukashov, S., Narayanan, R., Ligman, J. W., ... & Heisig, S. J. (2018). "Wearable nail deformation sensing for behavioral and biomechanical monitoring and human-computer interaction". Scientific reports, 8(1), 1-11.

Sdglobaltech. 2020a. (09/12/2020 tarihinde https://www.sdglobaltech.com/blog/how-the-digital-healthcare-market-will-shape-up-in-2020 (a) adresinden ulaşılmıştır.)

Sdglobaltech. 2020b. (09/12/2020 tarihinde https://www.sdglobaltech.com/blog/10-brilliant-examples-of-wearables-in-healthcare adresinden ulaşılmıştır.)

Seertech. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://seerstech.com/wearable-bio-patch/?ckattempt=2 adresinden ulaşılmıştır.)

Smartclothing. 2020. (12/12/2020 tarihinde https://smartclothinglab.com/brands/omsignal/ adresinden ulaşılmıştır.)

Smartringnews. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.smartringnews.com/smart-ring-products/blinq-ring adresinden ulaşılmıştır.)

Sn-leaf. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.sn-leaf.com/ adresinden ulaşılmıştır.)

Stachowiack J. 2020. (12/12/2020 tarihinde https://www.verywellhealth.com/depression-multiple-sclerosis-2440914 adresinden ulaşılmıştır)

Starkey. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.starkey.com/hearing-aids/livio-artificial-intelligence-hearing-aids 2020 adresinden ulaşılmıştır.)

TechBeamers. 2015. (12/12/2020 tarihinde https://www.techbeamers.com/introducing-welt-belt-a-smart-wearable-for-health-care/ adresinden ulaşılmıştır.)

Temptrag. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://www.temptraq.com/ adresinden ulaşılmıştır.)

Tracxn. 2020. (12/12/2020 tarihinde https://tracxn.com/d/marketmap/Wearable-Technology-Market-Map adresinden ulaşılmıştır.)

Vuzix. 2020. (09/12/2020 tarihinde https://ir.vuzix.com/news-events/press-releases/detail/1835/vuzix-receives-continuing-smart-glasses-follow-on-orders adresinden ulaşılmıştır.)

Wareable. 2020a. (12/12/2020 tarihinde https://www.wareable.com/sport/supa-ai-sabine-seymour-fashion-8887 adresinden ulaşılmıştır.)

Wareable. 2020b. (12/12/2020 tarihinde https://www.wareable.com/health-and-wellbeing/wearable-x-nadi-x-smart-yoga-pants-review adresinden ulaşılmıştır.)

Bölüm 50

SAĞLIK ÇALIŞANLARI COVİD 19 KORKUSUNUN PSİKOLOJİK SÖZLEŞME ALGISINA ETKİSİ

Zuhal KINIŞ[1]

1 Doktora Öğrencisi Zuhal KINIŞ

1. GİRİŞ

Aralık 2019 yılında ortaya çıkan koronavirüs olarak isimlendirilen hastalık tüm dünyayı etkilemiştir. Koronavirüs bir akût solunum yolu hastalığıdır. Bu hastalık insanlarda öksürük, ateş, yorgunluk, burun tıkanması gibi birey üzerinde olumsuz belirtiler gösterebilmektedir. Virüsün yüzeyinde taç benzeri uzantılar bulunmaktadır. Bu yüzden hastalığa koronavirüs "taçlı virüs" adı verilmiştir (Doğan ve Düzel, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü, Çin'in Wuhan kentinden başlayıp bütün dünyaya hızla yayılan Covid-19 salgını için çeşitli önlemler almıştır. Bu önlemler için 30.01.2020 tarihinde Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu ilan edilmiştir. Daha sonra 11.03.2020 tarihinde Küresel Salgın "Pandemi" ilan edilmiştir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2020). Pandemi ilan edilebilmesi için bazı şartlar bulunmaktadır. Bu şartlar; hastalığın yeni bir virüs olması, hızlı ve kolay bir şekilde toplum içerisinde yayılıyor olması gerekmektedir (TÜBA, 2020).

Koronavirüs ile karşı karşıya kalan ülkelerin yönetimleri çeşitli önlemler alarak bu hastalığın yayılma hızını azaltmaya çalışmışlardır. Önlemler ve ani düzen değişikliğinin bireyler üzerinde çeşitli psikolojik etkileri bulunmaktadır. Bu salgının sağlık çalışanları, çocuklar, yaşlılar ve diğer gruplar üzerindeki etkilerini araştıran çeşitli raporlar bulunmaktadır (Chen vd., 2020; Yang vd., 2020; Li vd., 2020) Çalışma ortamında çeşitli görevleri yerine getiren işgörenler bazı stres kaynaklarına maruz kalabilmektedir. Böyle bir durumda işgörenler standart işlerini gerçekleştirmekte zorlanabilmektedir (Elden, 2020a).

Bu amaç çerçevesinde araştırmada öncelikle, hastalık korkusu kavramı ve psikolojik sözleşme kavramı incelenmiş olup, Covid-19 salgını hakkında çeşitli bilgiler verilmiştir. Çalışma koronavirüs salgını ile karşı karşıya kalan sağlık çalışanlarının örgütleri ile olan psikolojik sözleşmelerini nasıl algıladıklarına dair bilgi vermeyi amaçlamaktadır.

2. COVİD-19 VE HASTALIK KORKUSU

Korku insanın beklenmedik veya öngöremediği durumlarda zihninin korkuya yoğunlaşmasını sağlayan bir mekanizmadır. Birey beklenmedik olumsuz durumlarda refleks olarak korku yaşayabilir (Furedi ve Yıldırım, 2001).

Günümüzde her geçen yıl yeni salgınlarla karşılaşmaktayız. Bu salgılar yüksek can kaybına neden olmaktadır. Salgınlar nedeniyle bireysel düzeyde yaşanan korku toplumsal hale gelmektedir. Salgınlarla alakalı belirsizlik durumu toplumda meydana gelen kaygı ve korkunun temelini oluşturmaktadır (Bauman, 2003).

Salgınlar insanların gündelik yaşam koşullarını değiştirebilmektedir. Salgının yayılmasını engellemek veya yavaşlatmak için bazı tedbirler alınabilmektedir. Ayrıca bu süreçte sağlık hizmetlerine ihtiyaç duyan insan sayısında artış meydana gelmektedir. Bu yüzden salgınlar kriz veya afet olarak da nitelendirilirler (Dizer ve Demirpek, 2009). Dünyada pandemi olarak ilan edilen Covid-19 salgını insanların hayatlarının kendi kontrollerinde olduğuna dair güven duygusunu zayıflatmıştır. Ortaya çıkan belirsizlik durumu insanlarda tehdit algısı ve kaygılarını artıran bir kriz olarak düşünülebilir (Doğan ve Düzel, 2020).

Covid-19 salgını, insan hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Dünya genelinde insanlardaki etkileri incelendiğinde yalnızca fiziksel sağlığa etki etmemekte, aynı zamanda ankisitiye bozukluk, panik bozukluk ve stres psikolojik rahatsızlıklara neden olmaktadır (Qiu ve vd., 2020). Bu psikolojik rahatsızlıkların ve tedirginliklerin etkisi pandemi bitse bile uzun süre devam edeceği tahmin edilmektedir (Lau vd., 2008).

11 Mart 2020'de Türkiye'de ilk Covid-19 vakası tespit edilmiştir. Fakat koronavirüs salgını Türkiye'ye gelmeden önce 10 Ocak 2020 tarihinde çeşitli çalışmalara başlanılmıştır. Bilimsel Danışma Kurulu kurulmuş ve bu kurulun önerileri doğrultusunda tedbirler alınmaya başlanmıştır (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2020). T.C. Cumhurbaşkanlığı tarafından genelgeler yayınlanıp kamu ve özel sektör kurumlarında esnek çalışma modellerine geçilmiştir. Kişilerin mümkün olduğunca evden çalışması dönüşümlü mesai gibi imkanlar ve eğitim kurumlarının uzaktan eğitime geçilmesi sağlandı. Ülke genelinde toplantı, kongre gibi faaliyetler ertelendi (TÜBA, 2020).

Dünya genelinde Covid-19 ile alakalı esas olarak enfeksiyonun kontrolüne ve etkili aşının bulunup dağıtılmasına odaklanılmıştır (Dong vd., 2020). Psikolojik ve sosyolojik boyutu henüz tam olarak incelenememiştir. Koronavirüsün yüksek enfeksiyon hızı ve yüksek ölüm oranı yüzünden insanlarda, enfekte olmuş kişilerle temasa geçme korkusu bulunmaktadır. Dolayısıyla insanların Covid-19 ile alakalı korkularıyla ilgili çalışmalar da yapılmalıdır (Lin, 2020).

3. PSİKOLOJİK SÖZLEŞME

Örgütlerin önemli bir değeri olan insan kaynağının değeri gün geçtikçe artmaktadır. Buna bağlı olarak çalışanı ve çalışan psikolojisini inceleyen araştırmalar yapılmaktadır. Örgütsel davranış literatürüne yeni kavramlar eklenmektedir (Erkutlu vd., 2018). Bu yeni kavramlardan bir tanesi de psikolojik sözleşme kavramıdır. Psikolojik sözleşme iki taraf arasında gerçekleşen, işgören ve işverenin karşılıklı yükümlülüklerine dayanan bir sözleşmedir (Elden, 2017).

Psikolojik sözleşme, örgüt ve işgören arasında karşılıklı beklentilerin, başarı ve başarısızlığın ele alındığı, açıkça ifade edilmemiş ama hissettirilmiş bir anlaşmadır. Karşılıklı sorumluluklara dayanmaktadır (Cihangiroğlu ve Şahin, 2010).

Psikolojik sözleşmenin bazı özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler (Morrison, 1994);

- Psikolojik sözleşmedeki beklentiler sözle ve yazılı olarak ifade edilmemektedir ve psikolojik sözleşmede beklentiler kişilerin algılarına dayanmaktadır.
- Psikolojik sözleşmede ilgili taraflar birbirlerine karşılıklı bağımlıdır.
- Psikolojik sözleşmede taraflar birbirine karşı aralarında psikolojik mesafeler oluşturmaktadır.
- Psikolojik sözleşmelerin yapısı dinamiktir.

Psikolojik sözleşmeler dinamiktir ve değişim içerisindedirler. Zamanla psikolojik sözleşme algısında değişiklikler olabilir. Geçmiş deneyimlerden şekillenen psikolojik sözleşme devam eden deneyimlerin etkisinde de kalabilir. Bu durum tarafların algısı ile alakalıdır. Bireyler arasında algı farklılıklarından dolayı farklı yorumlamalar olabilir (Kidder ve Buchholtz, 2003; Çetinkaya, 2014). Psikolojik sözleşmede tarafların birbirlerine karşı yükümlülükleri bulunmaktadır. Taraflardan birisi veya her ikisi bu yükümlülüğü yerine getirmediğin psikolojik sözleşme ihlali gerçekleşir. Literatürde yapılan araştırmalar psikolojik sözleşme ihlalinin işgören üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğunu göstermektedir (Elden, 2020b).

4. YÖNTEM

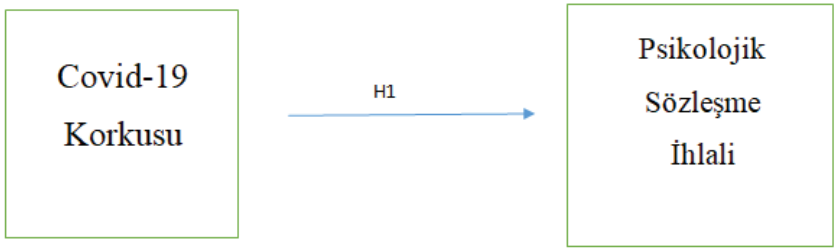
Çalışmanın örneklemi Kayseri İli'ndeki devlet ve özel sektör hastanelerinde çalışan ve kolayda örneklem yöntemiyle ulaşılan 157 sağlık çalışanı oluşturmaktadır. Çalışmanın verileri anket tekniği ile toplanmıştır.

Çalışanların Covid-19 korkusunu ölçmek için Bakioğlu ve arkadaşlarının (2020) geliştirdiği Koronavirüs (Covid-19) Korkusu Ölçeği kullanılmıştır. Ölçek tek boyut ve 7 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınan yüksek puan yüksek düzeyde Koronavirüs korkusu yaşamak anlamına gelmektedir (Bakioğlu vd., 2020). Ölçeğin güvenilirlik çalışması sonucu (Cronbach Alpha) 0,890 olarak tespit edilmiştir.

Çalışanların psikolojik sözleşme algılarını ölçmek için Robinson ve Rousseau (1994) tarafından geliştirilen ve Aykanat (2014)`ın geçerlemesini yaptığı 9 maddeden oluşan "Psikolojik Sözleşme İhlali Ölçeği (PSİÖ) " kullanılmaktadır. Tek boyuttan oluşan bu ölçek akademisyenlerin psikolojik sözleşme ihlali algısını ölçmeyi amaçlamaktadır (Aykanat, 2014). Psi-

kolojik sözleşme ihlali ile alakalı güvenilirlik çalışması (Cronbach Alpha) 0,882 olarak bulunmuştur.

Araştırmanın modeli Şekil 1'deki gibidir;



Şekil 1: *Araştırma Modeli*

Hipotez 1: Sağlık çalışanlarının Covid-19 korkusu psikolojik sözleşme ihlali algısını pozitif etkilemektedir.

5. BULGULAR

Araştırmaya katılanların %66,2'si kadın, %33,8'i erkekler oluşturmaktadır. 34 ve altı yaş grubu %52,2 dir. Lisans mezunları %55,4 ile büyük çoğunluğu oluşturmaktadır. Çalışanlar çoğunlukla %48,4 ile 10 yıl ve altında bulundukları hastanede çalışmaktadırlar. Çalışmaya katılanların %52,2'sini sağlık teknisyenleri oluşturmaktadır. Katılım sağlayan sağlık çalışanları ile ilgili demografik ve diğer bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir;

Tablo 1: *Katılımcıların Demografik ve İşle İlgili Özellikleri*

Cinsiyet	N	%	Yaş	N	%
Erkek	53	33,8	34 ve altı	82	52,2
Kadın	104	66,2	35 ve üstü	75	47,8
Eğitim	N	%	Kıdem	N	%
Önlisans	37	23,6	1-5 Yıl	56	35,7
Lisans	87	55,4	6-10 Yıl	20	12,7
Tıp f.	9	5,7	11-15 Yıl	43	27,4
Tıp Uzm.	19	12,1	15 Yıldan Fazla	38	24,2
Görev Yeri					
Sağlık teknikeri		52,2		82	
Doktor		18,5		29	
Hemşire		10,8		17	
Diğer		18,5		29	

Araştırmada yer alan değişkenlere ait Pearson Korelasyon katsayıları Tablo 2'de yer almaktadır. Tabloda görüldüğü gibi, Covid-19 korkusu ve psikolojik sözleşme ihlali arasında negatif yönlü anlamsız bir ilişki vardır.

Tablo 2*: Temel Değişkenlere İlişkin Korelasyon Tablosu*

Değişkenler	Ortalama	S.S.	**1.**	**2.**
Covid-19 Korkusu	2,50	,909	1	
P.S.İhlali	3,66	,893	-,020	1

n= 157; * p< 0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001

Sağlık çalışanlarının Covid-19 korkularının psikolojik sözleşme ihlali algıları üzerindeki etkisini (Hipotez 1) incelemek amacıyla basit doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analize ilişkin tablo aşağıda verilmiştir;

Tablo 3*: Regresyon analizi*

Model (Bağımsız Değişkenler)	**Standardize Edilmemiş Katsayılar**		**Standardize Edilmiş Beta**	**Anlam Düzeyi**	**İç İlişki İstatistikleri**	
	B	Standart Hata			Tolerans Değeri	VIF Değeri
Sabit	3,708	,210				
Covid-19 Korkusu	-,019	,079	-,020	,808	1,000	1,000
R	,020					
R^2	,000					
Düzeltilmiş R^2	-,006					
Anlam Düzeyi	,808					
Durbin-Watson	2,178					

Bağımlı değişken: Psikolojik sözleşme ihlali

* p<0.05 düzeyinde anlamlıdır.

** p<0.01 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 3'te görüldüğü üzere Covid-19 korkusunun çalışanların psikolojik sözleşme ihlali algısı üzerindeki etkisini inceleyen model anlamlı bulunmamıştır (β = -,020, p>0.05; R2 = 0.000, p>0.005). Dolayısıyla 1. Hipotez reddedilmiştir.

6. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

İnsanoğlunun karşılaştığı en büyük sorunlardan birisi de salgın hastalıklardır. Tarih boyunca toplulukların yaşamları incelendiğinde insan yaşamını olumsuz etkilemiş, hayatı felç etmiştir

Bu çalışma, koronavirüsten en fazla etkilenen meslek grubu sağlık çalışanlarının COVID-19 korkuları ve psikolojik sözleşme ihlallerini in-

celemeyi amaçlamıştır. Sonuçlar sağlık çalışanlarının Covid-19 pandemi korkusunun orta düzeyde olduğunu göstermiş ve psikolojik sözleşme ihlali ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

İş hayatında meydana gelen gelişmelerle birlikte yönetim alanında da farklı uygulamalar kullanılmaktadır. İnsanların bu istek ve tercihlerini karşılayacak ortamın yaratılması sağlıklı bir gelişmenin vazgeçilmez unsuru olarak görülmektedir (Derici ve Elden, 2019). Covid-19 gibi insan hayatını tehdit eden ve bulaşıcılık riski yüksek olan bir hastalığa karşı örgüt yöneticileri hem çalışanının sağlığını koruyacak hem de örgütsel başarıyı elde edecek uygulamalara geçiş yapmalıdır.

İşgörenin performansını önemseyen işletmeler insan kaynakları politikalarını gözden geçirmelidir (Erkutlu vd., 2018). Her işletmenin sahip olduğu bir örgüt kültürü bulunmaktadır ve çalışanları etkileyen motivasyon araçları vardır. Pandemi döneminde işgörenin işletmesinden beklentileri değişkenlik gösterebilir. Çalışanın beklentileri aynı zamanda psikolojik sözleşmesini etkiler. Zaten psikolojik sözleşmeler dinamik yapıdadır ve zaman içerisinde değişebilirler. Örgüt yöneticisinin bu değişiklikleri doğru algılaması işletme başarısı için önemlidir.

Çalışanlarıyla ortak başarıya odaklanan yeni iş hayatında, işletmelerin sahip olduğu sosyal sermaye önemlidir. Sosyal sermayeyi, ortak değerler, karşılıklı anlayış ve davranışlar oluşturmaktadır. İşgören ile işveren arasındaki psikolojik sözleşme tarafların birbirlerine olan anlayışını geliştirecektir. Ortak değerlere sahip olan taraflar aynı amaç ve hedefleri benimsediği için örgütsel başarı artacaktır. Sağlık çalışanları karşılaştıkları belirsiz durumlarda korku tepkisi gösterebilirler. Bu durumda örgüt yöneticilerinin sergiledikleri tavır önemli rol oynayacaktır.

Koronavirüs döneminde örgütler çeşitli insan kaynakları sorunlarıyla karşılaşmıştır. Dünya genelinde böyle sonuçlar doğuran salgın sağlık çalışanlarının aşırı iş yükü ile karşı karşıya kalmasına sebep olmuştur. Koronavirüsün bu olumsuz etkisi ile karşılaşan sağlık çalışanlarının işten psikolojik sözleşmelerinde oluşabilir.

Bu çalışmada sağlık çalışanları incelenmiştir. Sonraki çalışmalarda diğer işletme ve örgüt modellerinin de katılımcı havuzuna eklenmesi faydalı olabilir. İşgörenden psikolojik sözleşmesine sadık kalmasını bekleyen işletmeler, koronavirüs döneminde onların beklentilerine cevap verecek, korkularını giderecek, hassasiyetlerini dikkate alan bir yönetim tarzı benimsemelidir.

KAYNAKÇA

Aykanat, Z. (2014). Psikolojik Sözleşmenin İhlali Algısında Örgütsel Adaletin Etkisi ve Etik Liderin Aracı Değişken Olarak Rolü: Kalkınma Ajanslarında Uygulama. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Erzurum.

Bakioğlu, F., Korkmaz, O., & Ercan, H. (2020). Fear of COVID-19 and positivity: Mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. International Journal of Mental Health and Addiction. doi: 10.1007/s11469-020-00331-y

Bauman, Zygmunt (2003). Modernlik ve müphemlik, çev. İsmail Türkmen, İstanbul: Ayrıntı Yayınları.

Chen, Q., Liang, M., Li, Y., Guo, J., Fei, D., Wang, L., He, L., Sheng, C., Cai, Y., Li, X., Wang, J., & Zhang, Z. (2020). Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. The lancet. Psychiatry, 7(4), e15–e16. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30078-X

Cihangiroğlu N, Şahin B (2010) Organizasyonlarda önemli bir fenomen: psikolojik sözleşme, ZKÜ Sosyal Bilimler Dergisi. 6 (11): 1-16.

Çetinkaya FF (2014) Hizmet işletmelerinde psikolojik sözleşme ihlalleri ve örgütsel sinizm ilişkisi: Kapadokya bölgesi 4 ve 5 yıldızlı otel işletmelerinde bir araştırma, Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

Derici S., Elden B. (2019) Yönetsel Yeteneklere Göre Endüstri 4.0 Çağında Kamu Kurumları İçin En Uygun LiderlikTarzının Belirlenmesi, Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar 2019(Turkey Vision: Multidisciplinary Studies 2019), Ekin Yayınevi, Bursa, ss.596-610

Dizer, U. ve Demirpek, U. (2009). Blood supply in pandemics, İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection), 23(1), 29-34.

Doğan, M. M., & Düzel, B. (2020). Covid-19 Özelinde Korku-Kaygı Düzeyleri. Electronic Turkish Studies, 15(4).

Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics, 14(1), 58–60. https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012

Elden Bedirhan (2020a) Stres Yönetiminin Motivasyona Etkisi: Akademisyenler Üzerinde Bir Araştırma, Sosyal ve Beşerî Bilimlerde Teori ve Araştırmalar, 3.cilt, Gece Kitaplığı

Elden, B. (2017). Psikolojik Sözleşme İhlali İle İşten Ayrılma Niyeti İlişkisinde Birey-Örgüt Uyumunun Düzenleyici Rolü. Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir.

ELDEN, B. (2020b) Psikolojik Sözleşme İhlalinin İş Performansına Etkisi: Havaalanı Yer Hizmet Çalışanları Üzerinde Bir Uygulama (The Effect of

Psychological Contract Violation on Job Performance: The Case of Employees in Ground Handling Services in Airports).

Erkutlu, H. V., Elden, Bedirhan, & Özdemir, H. Ö. Bireysel Demografik Değişkenlerin Birey Örgüt Uyumu İle İlişkisinin İncelenmesi. International Journal of Social Science, 1(3), 52-60.

Erkutlu, H. V., Özdemir, H. Ö., & Elden, B. Demografik Değişkenlerin İş Doyumuna Etkisi: Kırşehir İlinde Bir Araştırma. International Journal Of Social Science, 1(2), 58-61.

Furedi, F., ve Yıldırım, B. (2001). Korku kültürü: Risk almamanın riskleri. Ayrıntı Yayınları.

Kidder DL, Buchholtz AK (2003) Can excess bring success? CEO compensation and the psychological contract, Human Resource Management Review, 12 (4): 599-617.

Lau, A. L., Chi, I., Cummins, R. A., Lee, T. M., Chou, K. L., & Chung, L. W. (2008). The SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) pandemic in Hong Kong: Effects on the subjective wellbeing of elderly and younger people. Aging and mental health, 12(6), 746-760. https://doi.org/10.1080/13607860802380607

Li, S.W., Wang, Y., Yang, Y.Y., Lei, X.M., Yang, Y.F., 2020. Analysis of influencing factors of anxiety and emotional disorders in children and adolescents during home isolation during the epidemic of novel coronavirus pneumonia. Chinese Journal of Child Health. 1–9.

Lin, C. Y. (2020). Social reaction toward the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Social Health and Behavior, 3(1), 1–2. https://doi.org/10.4103/SHB.SHB_11_20

Morrison ED (1994) Psychological Contracts and Change.(Human Resource Management).

Qiu, J., Shen, B., Zhao, M., Wang, Z., Xie, B., & Xu, Y. (2020). A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVİD 19 epidemic: implications and policy recommendations. General Psychiatry, 33(2). https://dx.doi.org/10.1136%2Fgpsych-2020-100213

Sağlık Bakanlığı, (2020). COVİD 19(SARS-Cov-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIYOLOJI_VE_TANI.pdf

TÜBA (Türkiye Bilimler Akademisi). (2020). COVİD 19 pandemi değerlendirme raporu. http://www.tuba.gov.tr/files/images/2020/kovidraporu/Covid-19%20Raporu-Final+.pdf

Yang, Y., Li, W., Zhang, Q., Zhang, L., Cheung, T., & Xiang, Y. T. (2020). Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. The lancet. Psychiatry, 7(4), e19. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30079-1

Bölüm 51

ATP DUYARLI POTASYUM (K_{ATP}) KANALLARININ FİZYOLOJİSİ, MOLEKÜLER YAPISI VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNDEKİ ROLÜ

Hayriye SOYTÜRK[1]
Cansu ÖNAL[2]

1 Hayriye Soytürk, Dr. Öğrt. Üye Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bolu/TÜRKİYE
2 Cansu Önal, Öğr. Gör. Dr. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Bolu/TÜRKİYE

ATP Duyarlı Potasyum (K_{ATP}) Kanallarının Fizyolojisi

ATP Duyarlı Potasyum (K_{ATP}) kanalları ilk önce kalpte keşfedilmiştir (Noma vd., 1983). Daha sonra pankreatik β hücreleri, beyin, iskelet kası, düz kas ve böbrekler olmak üzere birçok doku ve hücre tipinde geniş dağılıma sahip olduğu görülmüştür. K_{ATP} kanalları, intrasellüler ATP ile inhibe edilirken ADP ile aktive edilmektedir (Noma vd., 1983; Ascorft vd., 1988; Seino ve Miki, 2003; Senio,1999). K_{ATP} kanallarının; hiperglisemi, hipoglisemi, iskemi, hipoksi gibi değişik metabolik durumlarda dokuların hücresel cevaplarında önemli rol oynar (Yokoshiki vd., 1998; Rajashree vd., 2002). K_{ATP} kanalları, intraselüler ATP seviyesi yükseldiğinde hücrelerinde kapanır ve sırasıyla depolarizasyona, aksiyon potansiyeli oluşumuna ve hangi hücrede olduğuna bağlı olarak insülin ya da çeşitli nörotransmiterlerin salınımı gerçekleşir (Yellen vd., 2008). Fakat enerji korunumu göz önüne alınırsa, intraselüler ATP miktarı azaldığında iyon kanalı açılır ve hem nöronlarda hem de beta hücrelerinde hiperpolarizasyona sebep olur, böylece sırasıyla aksiyon potansiyeli oluşumu engellenir, hücre içine kalsiyum akışı ve nörotransmiterlerin salınımı gerçekleşir (Budas vd.,2004).

KCNJ11 geninin kodladığı Kir6.2 kanalı, ATP duyarlı potasyum kanalı K_{ATP} olarak da bilinmektedir (Sharman vd., 2011). Uyarılabilir hücrelerde çok önemli role sahiptir. Kir6.2, elektriksel aktivasyonu sağlayarak çeşitli metabolik durumlarda K^+ iyonu hareketinden sorumlu kanallardan biridir (Sharman vd., 2011). Bu kanallar, hücre içi ATP/ADP oranına göre aktive olurlar. Adenozin difosfat (ADP) ile aktive olurken yüksek adenozin trifosfat (ATP) miktarına sahip dokularda inaktif pozisyonda bulunurlar. Fakat bu kanallar AMP ye duyarsızdır (Babenko vd., 1998; Babenko ve Bryan, 1998). Beyinde ise, Kir6.2 kanalının birincil görevi serum glikoz konsantrasyonunu dengeleme görevi iken sekonder olarak nöbetlere karşı koruyucu intraselüler ATP seviyesi yükseldiğinde Kir6.2 kanalı nöronlarda ve beta hücrelerinde kapanır ve sırasıyla depolarizasyona, aksiyon potansiyeli oluşumuna ve insülin ile çeşitli nörotransmiterlerin salınımına izin verir (Yellen vd 2008). Fakat enerji korunumu göz önüne alınırsa, intraselüler ATP miktarı azaldığında iyon kanalı açılır ve hem nöronlarda hem de beta hücrelerinde hiperpolarizasyona sebep olur, böylece sırasıyla aksiyon potansiyeli oluşumu engellenir, hücre içine kalsiyum akışı ve nörotransmiterlerin salınımı gerçekleşir (Yellen vd., 2008).

K_{ATP} kanallarının fizyolojik rolü en iyi pankreatik β hücrelerinden insülin salınımı üzerine yapılan çalışmalarda anlaşılmıştır (Cook vd.,1988; Ascoroft ve Rosma, 1989). Pankreatik β hücrelerinde glukoz metabolizmasındaki artışa bağlı ATP konsantrasyonundaki artışla K_{ATP} kanallarını kapanır, β hücresi membranı depolarize olur, bu durum Ca^{++} hücre içine girmesine izin veren Ca^{++} kanallarının (VDCC) açılmasına sebep olur. β hücrelerindeki intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonundaki artış sonucunda in-

sülin içeren granüllerin ekzositozu tetiklenir (Ascoroft ve Rosma, 1989).

İskemi ve hipoksi gibi intrasellüler ATP konsantrasyonunu düşüren metabolik streste kardiyovasküler sistemdeki K_{ATP} kanalları önemli roller üstlenmiştir. Kalpte, KATP kanallarından K^+'un hücre dışına çıkması aksiyon potansiyelini kısaltır (Sun ve Feng ,2013). K^+' un hücre dışına çıkışı ve aksiyon potansiyelinin kısalması gibi her iki durum da elektrofizyolojik bozukluk ve aritmilere sebep olur (Szeto vd,.2018). Kalpte iskemi boyunca K_{ATP} kanallarının aktivasyonu iskemik önkoşullanmayı sağlayarak kardiyak hasarı minimuma indirir (Zhuo vd,.2005; Nakaya.,2014). Hücre içi ATP miktarını arttıran metabolik olaylar K_{ATP} kanallarının kapanmasına yol açarken, hücre için ATP miktarının azalmasına sebep olan Metabolik olaylar ise K_{ATP} kanalları açılmasına sebep olur. Bu kanalların metabolik olaylardaki fonksiyonlarını taklit etmek için kullanılan açıcı (opener, agonist) ve kapatıcı (bloker, antagonist) ilaçlar bulunmuştur. Örneğin; vasküler sistemde, K_{ATP} kanal openerları tarafından vasküler düz kasların gevşemesi K^+ akımının aktivasyonu ile ilişklidir (Aggarwal vd.,2013). K_{ATP} kanalları vasküler düz kasların tonusunu düzenler ve kan basıncının düzenlenmesinde rol alır (Vedovato vd,.2018). Koroner arterlerde K_{ATP} kanalları iskemi sırasında vazodilatasyona sebep olmaktadır. İskemi ve hipoksinin sebep olduğu vazodilatasyon ise K_{ATP} kapatıcısı olan glibenklamide ile bloke edilebilir (Billman,.2008).

Beyinde, hipokampal, hipotalamik, dorsal vagal, substantia nigra nöronlarında ve glia hücrelerinde (Szeto vd.,2018). Beyindeki K_{ATP} kanalları açılmasının nörodejenerasyon ve nöronal hasara karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. K_{ATP} kanalları birincil hücresel cevaplarını anlamak için farmakolojik ajanlar olan K_{ATP} açıcı ve kapatıcı kullanılır (Sun vd.,2007; Tinker vd.,2018).

K_{ATP} Kanallarının Moleküler Yapısı

K_{ATP} kanalı heteroktomerik yapıdadır ve iki alt birimden oluşur. Bu altbirimlerden bir tanesi por oluşumundan sorumlu olan altbirim Kir 6.x (Kir 6.1 ya da Kir 6.2) diğeri ise düzenleyici alt birim ve sufonilurelar için reseptör olan SUR 'dur (Zhong vd.,2019; Senio vd., 1999).

Sulfonilürea reseptörleri ATP bağlanan (ABC) protein süper ailesinin (Babenko ve Bryan.,2003) üyesidir. Bunların iki tane izoformu olan SUR 1 ve SUR 2 iki farklı genden türevlenmiştir. SUR alt birimi hücrelerin metabolik duyarlılığında kritik role sahiptir. Nükleotidlerinin bağlanması kanal aktivitesinin artmasına öncülük eder ATP bağlandığında kanal kapanır, ADP bağlandığında açılır. Kir 6.1 ve Kir6.2 (Dong vd.,2013) ve iki tane SUR izoformu SUR 1 ve SUR 2 tanımlanmıştır (Du vd., 2014). Ayrıca SUR1 ve SUR2 birbirlerine eklenmiş türevleri olan SUR2A ve SUR2B' de tanımlanmıştır ve bu yapılar çok önemlidir (Sun vd., 2006). Kir6.2 ve

SUR1 insanda 11p15.1 kromozomunda lokalize olmuştur (Liu vd., 2001). Kir6.1 ve SUR2 ise 12p11kromozomunda bulunur (Chan vd.,2008; Yamada vd.,2006) Evrimsel olarak tek ata genden köken aldığı gösterilmiştir. SUR2B nin C terminali SUR1 ile benzerdir. Sulfonilurea 3 tane transmembran proteine sahiptir (TMD0, TMD1 ve TMD2) bunların 5,5,6 tane zara gömülü bölümü vardır (Cartier, vd.,2001). Sulfonilurea reseptörleri iki tane nükleotid bağlanan bölüme sahiptir bunlar NBF-1(Nükleotid binding fold 1) ve NBF-2 (Nücleotid binding fold 2) dir. Bu bölümler hücre zarında sitoplazmik taraftadır (Cartier, vd.,2001). NBF-1, NBF-2 ve TMD1, TMD2 arasında kıvrım yapmıştır ve C terminalindedir (Cartier, vd.,2001).

SUR 2A, birincil olarak kalp ve çizgili kasta üretilir (Zhang). Real time PCR kullanılarak yapılan çalışmalarda SUR 2B'nin vücutta yaygın bir dağılıma sahip olduğu belirlenmiştir (Isomoto vd.,1996).

Özellikleri birbirine çok yakın olduğu için dokularda K_{ATP} kanallarının çeşitlerinin ayrımı çok zordur. SUR1 ve Kir 6.2 den oluşan K_{ATP} kanalları 1:1 stoichiometry yapıya sahiptir ve fonksiyonel kanal oluşturulabilmesi için yapının bu şekilde olması gerekmektedir. Proteinlerin 3'lü birleşmesi SUR 1 ve Kir 6.2 ve Kir 6.1 gibi fonksiyonel K_{ATP} kanallarını oluşturamaz (Clement vd., 1997; Inagaki vd., 1997). Kir6.2 / SUR1 molekül ağırlığı belirlenmiştir ve 950 kDa ağırlığındadır (Clement vd., 1997). Kir 6.2 ve SUR 1 de 4:4 stoichiometry yapısına sahiptir ve heterooctamerik bir komplekstir (Clement vd., 1997; Inagaki vd., 1997)

Kir 6.2/SUR1 kompleksi sentezlenirken herhangi bir altbirim yokluğunda var olan altbirim sinyali, edoplazmik retikulumda tutulur ve her alt birimin hücre zarındaki birbirlerinden ayrı ayrı hareketliliği önlenmiş olur (Zerangue vd.,1999). Tutulan sinyal Kir6.2' nin C terminal bölgesinde, SUR 1'in ise TM11'in kıvrım kısmındaki NBF-1'de bulunur. İki altbiriminin birlikte ekspresyonu ile sinyallerin korunmasına gerek kalmaz ve hücre üzerindeki geliş –gidişine izin verilir. Kir 6.2'nin C terminalinin kesilmesi sinyallerin korunmasını yok eder ve SUR altbirimi olmadan Kir 6.2 ekspirasyonuna izin verir (Tucker vd.,1997). SUR 1'in C terminalleri anterograde sinyaller içeren bölümlere de sahiptirler. Bu bölümler dilösin ve fenilalanin içerir. Bunlar KATP kanallarının ER/CİS golgiden çıkmasını ve hücre yüzeyine taşınmalarını sağlar (Sharma vd.,1999). SUR 1'in C terminalinden sadece 7 amino asittin silinmesi özelliklede fenilalanin içeren bir bölümün silinmesi K_{ATP} kanallarının yüzey ekspirasyonunu belirgin bir şekilde azaltır (Sakura vd.,1995). Buna zıt olarak; hücre yüzeyinde SUR 1'in C terminalinden bir çok parçanın silinmesi telafi edilebilir ve kanalların fonksiyonel ekspirasyonu sağlanabilir (Sakura vd., 1995).

K_{ATP} Kanallarının Türevleri

K_{ATP} kanallarının Kir 6.x ve SUR altbirimleri farklı kombinasyonlara sahiptir. Bu kombinasyonlar farklı K_{ATP} kanal tiplerini oluştururken farklı elektrofizyolojik ve farmakolojik özellik gösterirler. Pankreatik β hücre tipi Kir6.2 / SUR1 yapısına sahiptir (İnagaki vd.,1996), nonvasküler düz kas tipi Kir 6.2 / SUR 2B' dir (Yamada vd.,1997), vasküler düz kas tipi Kir 6.1 / SUR2B dir (Aguilar-Bryan vd., 1995).

Kir 6.2/SUR1 yapısındaki K_{ATP} kanalları, beyinde ventromedial hipotalamusta (VMH) (Miki vd.,2001) ve Substantia Nigra (Liss vd.,1999) bulunur. Hücre kültürü çalışmalarında COS-1 hücre hattında ekspresse olan Kir 6.2 / SUR 2A kanallarını, ATP doza bağlı inhibe eder. Kir 6.2 / SUR2A kanalları ATP'ye SUR1/Kir 6.2 kanallarından daha az duyarlıdır. COS-1 hücrelerinde; Glibenclamide yeterli konsantrasyonda SUR1/Kir6.2 yi bloke ederken Kir 6.2 / SUR2A kanal akımını ise çok az inhibe eder. Fakat xenopus oocyte'larında diğer memeli hücreleri ile karşılaştırıldığında, Kir 6.2 /SUR 2A birlikte ekspresse edilirse hem ATP hem de glibenclamide duyarlılığı artar (Gribble vd.,1998).

Mitokondriyal kanallarda Kir 6.1 por oluşumundan sorumludur. Kir 6.1 proteinleri immünohistokimyasal olarak mitokondride lokalize (konumlanmışlardır) oldukları belirlenmiştir (Zhou vd.,2013).

Nöronal K_{ATP} yüksek ve düşük sülfonilurea bağlanma bölgeleri fonksiyonel ve farmakolojik homojenlik göstermez. Kir6.2 birçok nöronal populasyonda por oluşturulan altbirim olduğu Kir6.1'in ise mitokondriyal K_{ATP} kanallarında por oluşumundan sorumlu altbirimi olduğu belirlenmiştir (Zhou vd., 2013).

K_{ATP} kanal alt birimleri SUR2A dışındakiler bir nöronda farklı kombinasyonlarda belirlenmiştir. Nöronal K_{ATP} kanallarının moleküler olarak farklılıkları ve beyindeki farklı fonksiyonel rolleri gösterebilecekleri kanıtlanmıştır. Bununla birlikte; Beyindeki nöronal K_{ATP} kanalları gen ekspirasyonunun düzenlenmesinde ve plastisitesi hakkında çok az bilgi vardır (Szeto vd.,2018).

K_{ATP} Kanallarının Gen Ekspresyonlarının Düzenlenmeside Etikili Olan Faktörler

K_{ATP} kanallarının aktivasyonu çeşitli intrasellüler sinyallerle düzenlenir. Protein kinaz A (PKA) K_{ATP} kanallarının aktivitesini düzenler (Quayle vd., 1994). Kir 6.2, PKA fosforilasyon bölümleri intact hücrelerde G proteini ile eşlenen reseptörle yada direk olarak PKA sitümülasyonu sonrasında fosforillenebilir. Kir 6.2 'nın fosforilasyonu kanal aktivitesini arttırır. PKA' bu kanalların sitümülasyonundan sorumlu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur fakat tartışmalıdır (Beguin vd., 1999).

Ateşleme süresinin azalmasıyla SUR1' in fosforilasyonu gerçekleşir ve açılma olasılığı ve hücre zarındaki fonksiyonel kanalların sayısı artar (Beguin vd.,1999). PIP2 ve PIP3 gibi membran fosfolipidleri ATP duyarlı K_{ATP} kanallarını modüle ettiği gösterilmiştir (Hilgemann ve Ball,1996) PIP2 K_{ATP} kanallarının ATP duyarlılığını ciddi olarak azaltır. Tolbutamide kanalların açılmasını bloke eder (Koster vd., 1999). Fosfolipaz C tarafından PIP2'nin yıkılması K_{ATP} kanallarının ATP duyarlılığını arttırır (Xie vd., 1999). PIP2'nin etkilerinin Kir 6.2 'nin altirimi tarafından olduğu kanıtlanmıştır. Trimerik GTP bağlanma proteinleri K_{ATP} kanallarının modüle ettiği gösterilmiştir.

Gαi1, Kir6.2/SUR1 ve Kir6.2/SUR2A kanallarını situmule eder. Gαi2, Kir6.2/SUR1 ve Kir6.2/SUR 2A kanallarını sitümüle eder. Gαi2 ise yalnızca Kir6.2/SUR2A' yı situmule eder (Sanchez vd., 1998) $G\beta^{\gamma}$, altbirimleri Kir6.2/SUR1 kanallarında etkisi yoktur (Sanchez vd.,1998).

Merkezi Sinir Sistemindeki K_{ATP} Kanallarının Rolü

K_{ATP} kanalları beyinde birçok bölgede bulunmuştur. Bu bölgeler ; SNr (Stanford ve Lacey ,1996) Neokorteks, hippokampus, hipotalamus (Ashford vd., 1990). Bunların arasında, hipotalamusun bol miktarda K_{ATP} kanallarına sahip olduğu bilinmektedir. Ek olarak zıt düzenleme hormonlarının (counter-regulatory) sekresyonunun düzenlenmesiyle glukoz homeostasisinde kritik bir rol oynar. Örneğin; otonomik sinir sistemi aracılığı ile glukagon ve katekolaminler gibi (Ashford vd., 1990).

Merkezi Sinir Sistemi dışındaki dokulara benzer olarak hipotalamusta K_{ATP} kanalları glukoz duyarlılığında ve glukoz homeostasisindeki kontrolde benzer bir role sahiptir (Levin, 2001). Beynin birçok bölgesinde fonksiyonel K_{ATP} kanalları ekspresse edilir. Nöronlardaki K_{ATP} kanallarının birinci görevi enerji kontrolüdür. Elektriksel aktivitenin artması ile hücre içine Na^{+} akımıda artar (Erecinska ve Silver.,1990). MSS de K_{ATP} kanalları axonal, terminal ve somatodendric membranda bulunmuştur. Hücre içindeki ATP/ADP oranındaki artış ya da azalma bağlı olarak K_{ATP} kanal aktivitesi değişir. K_{ATP} kanallarının aktivasyonu ile hücre membranı hiperpolarize olur ve eksitabilitesi düşer (Fellows vd., 1993). K_{ATP} kanallarının aktivasyonu zar iletimini arttırırken hücre dışına potasyum çıkışını da arttırır. Hücrdışındaki K^{+}'un orta derecede artması vazodilatasyona sebep olur. K_{ATP} kanalları nöronlarda ve sinapslarda eksitabilite kontrolünü sağlar, K^{+}'un akımı ile bölgesel elektriksel aktiviteyi ve kan akımını kontrol eder. Dopaminerjik nöronlarda KATP kanalları ile sadece nöronal aktivite kontrol edilmez aksonal hedef bölgenin perfüzyonuda sağlanır (Krimer vd., 1998). İnsülinin sebep olduğu sistemik hipoglisemideki düzenleme Kir 6.2 -/- (Kir 6.2 den yoksun) farelerde ciddi bir şekilde bozulmuştur. Özellikle de glukagon ve katekolaminlerin sekresyonunun bozulduğu kanıtlamıştır. Epinefrin sekresyonuna rağmen insülinin sebep olduğu hipog-

liseminin normal fareler ile Kir6.2 den yoksun farelerde benzer olduğu görülmüştür. Ventromedial hipotalamusta (VMH) glukoza duyarlı nöronların bulunduğu bilinmektedir (Minami vd., 1986). Normal hayvanlara ait VMH de yaklaşık %25 'A ve C nöronlarından oluşur.Yüksek glukoza (2 mM) tepki olan kendiliğinden deşarj hızları yaklaşık iki kat fazladır. Kir 6.2 den yoksun hayvanlar ait a VMH'de ise yükselen glukoza tepki olarak spike frekansında değişiklik sergiler. Kir6.2 den yoksun hayvanlar ait a VMH'de düşük glukoz seviyesinde yüksek deşarj hızı gösterir. Kir 6.2 içeren K_{ATP} kanalları VMH nöronlarında temel olan glukoz (Miki vd., 2001).

Kan glukoz seviyesi yükseldiğinde pankreatik β hücrelerindeki K_{ATP} kanalları inhibe olur ve insülin salınımı gerçekleşir ve glukoz seviyesi düşer. Kan glukoz seviyesi düşünce , hipotalamik K_{ATP} kanallarının aktivasyonu otonomik sinir sistemi ile pankreatik β hücrelerini uyarır. Glukagon sekresyonu tetiklenir ve glukoz seviyesi artar. Pankreatik β hücreleri ve hipotalamus fonksiyonel olarak iletişim halindedir. Glukoz homeostasısı K_{ATP} kanalları ile bağlantılıdır insülin sekresyon sistemi ve glukagon sekresyon sistemi bütünleşmiştir ve bu şekilde glukoz homeostaisisi üzerinde etki gösterir ki K_{ATP} kanalarında tamamen etkilidir (Moritz vd.,2001).

Hipotalamik K_{ATP} kanalları yeme davranışının kontrolünde önemli role sahiptir. Yeme davranışı ise enerji homeostasisinde hayati role sahiptir. K_{ATP} kanalları yeme davranışının kontrolünün kontrolünü hücresel metabolik şartların değişmesine bağlı olarak metabolik sensörlerden gelen sinyallerle düzenleniyor olabilir (Woods vd., 1998). Bu sinyaller beyin yada periferik dokudaki çok sayıda hormon ve nörotransmitterler aracılığı ile düzenlenir. Beyinde NPY, Agouti-related protein (AGRP), Orexin, Melanin yoğunlaştırıcı hormon (MCH) ve α-melanosit düzenleyici hormon (MSH) nöropeptidleri üretilirken, insülin, leptin ve ghrelin ise Bazı periferal dokuda üretilir ve iştahla bağlantılı olarak kan yoluyla hipotalamusta etkisini göstererek besin alımını düzenler (Kojıma vd.,2001).

Leptin ve insülin periferik dokudan gelen kritik sinyal molekülleridir. Leptinin (Zhang vd.,1994) yada leptin reseptörlerinin (Chen vd., 1996) genetik mutasyonları ve insülin reseptörlerinin genetik olarak bozulması farelerde obeziteye ve hiperfajiye sebep olur. Ayrıca, leptin ve insülin K_{ATP} kanallarını aktive ederek hipotalamik nöronları inhibe ettiği gösterilmiştir. Leptin ve insülinin anorexic etkilerine K_{ATP} kanallarının aktivasyonunun aracılık edebileceği ilginçtir. Ancak Kir 6.2 den yoksun farelerde leptinin anoreksik etkisi normal hayvanlara benzerdir ATP/ADP oranındaki artış K_{ATP} kanallarının kapanmasına sebep olur ve sonrada hücre zarı depolarize olmuştur. Elektriksel aktivite başlangıca döner ve kalsiyumun aracılık ettiği insülin ekzositozu başlar.Kir6.2/SUR1 içeren K_{ATP} kanallarının glukozun sebep olduğu insülin sekresyonundaki anahtar rolü genetik olarak açıklanmıştır (Li vd.,2016).

Hipotalamusta özelliklede ventromedial hipotalamus (VMH) ve arkuat nükleus nöronlarında glukoz seviyesindeki artmaya fizyolojik cevap olarak aksiyon potansiyelinin ateşleme hızının arttığı gösterilmiştirn (Silver ve Erecinska 1998). Ayrıca β hücreleri ve hipotalamik glukoz sensörleri arasında çok büyük benzerlik tanımlanmıştır (Schuit vd., 2001)

RT-PCR yöntemi ile SNr nöronlarındaki K_{ATP} kanallarının Kir6.2/SUR1 olduğu gösterilmiştir (Liss vd., 1999). Substantia Nigra (SNR) jeneralize nöbetlerin oluşmasında etkilidir. Hipoglisemi ve hipoksi gibi metabolik stresler nöbetin yayılmasına ve jeneralize olmasına sebep olurlar. nöbetin gelişmesinde ATP' nin azaldığı metabolik stres durumlarında K_{ATP} kanallarınında içinde bulunduğu mekanizma etkilidir. Patch clamp metodu ile hücre içinden alınan elektrofizyolojik kayıtlarda SNr deki GABA erjic nöronlarda K_{ATP} kanalları ile pankreatik β hücrelerindekilerin kanal akım özeliiklerininde benzer olduğu görülmüştür. Kir 6.2 den yoksun farelerde ise SNr deki GABA erjik nöronlarıda herhangi bir akım görülmemiştir (Liss et al., 1999).

Hücre kültüründe, normal SNr nöronları hipoksik solüsyonla perfüze edildiğinde ki K_{ATP} kanalları hipoksik şartlarda açılır ve hücreler hiperpolarize olur. Hiperpolarizasyon tolbutamid ile tersine döndürülür. Diazoksit ise hiperpolarizasyona sebep olur. Kir6.2 den yoksun nöronlarda ise herhangi bir hiperpolarizasyon gerçekleşmez ve hücre tam tersi depolarize olur. SNr de K_{ATP} kanalları postsinaptiktir. Doku kültürü çalışmalarında beyin kesitlerinde SNr deki post sinaptik K_{ATP} kanalları hipoksiden dolayı gerçekleşen inaktivasyonda kritik role sahip olduğu gösterilmiştir. Hipoksik stres normal şartlarda SNr nöronlarının depolarizasyonuna sebep olarak nöbetin gelişmesini sağlar fakat burda post sinaptik olarak bulunan K_{ATP} kanalları metabolik sensör olarak kanıtlanmıştır (Hu., vd 2019).

Ön beyinlerinde SUR 1 in aşırı ekspresse olduğu farelerde kainik asidin sebep olduğu nöbete karşı dirençleri olduğu görülmüştür (Hernandes-sanchez vd.,2001). Kainik asit uygulanmış SUR 1 in aşırı ekspresse olduğu transgenik farelerde CA1-3 bölgesindeki primidal nöronlarda anlamlı kayıp yokken normal farlerdeki nöronal kayıp anlamlıdır.SUR 1 in tek başına aşırı ekspresyonu nöbet ve nöronal hasarlanmalara karşı koruyucudur Hernandez-Sanchez vd., 2001).

K_{ATP} Kanallarının Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarındaki Rolü

Beyin, enerji metabolizmasının akut ya da kronik olarak engellenmesinden etkilenecek en önemli organdır. Birkaç dakikalık iskemi ve reperfüzyon geri dönüşü olmayan fonksiyonel ve yapısal kayıplara neden olabilir. K_{ATP} kanalları sadece kalpte değil beyinde de iskemi reperfüzyonun patafizyolojisinde dikkat çeken hedeftir (Sun ve Feng ,2013).

Hipoksik/iskemik nöronal ölümün başlamasının ve ilerlemesinin aşırı glutamat salınımına bağlı eksitotoksisiteye bağlı olduğu bilinmektedir (Dirnagl vd.,1999). Ayrıca birçok nörodejeneratif hastalıktalığında temelini oluşturur. İlginç bir detayda şudur ki hemen hemen bütün nörodejeneratif hastalıklarda aşırı glutamat salınımına bağlı eksitotoksisite ortaktır (Hansen, 2006)

Akut sekresyonlarda K_{ATP} kanallarının aktivasyonu depolarizasyonu azaltarak glutamat salınımını azaltabilir. Ayrıca somatodentritik K_{ATP} kanal aktivasyonu glutamatın sebep olduğu Ca^{++} 'un hücre içine aşırı girişi, nekrotik ve apoptotik hücre ölümünün başlangıcını da azaltır (Jiang vd., 1994).

Diğer taraftan, K_{ATP} kanallarının iskemiyle açılması eksternal K^+ akümülasyonunu hızlandırır. Bu durum membranın denge potansiyelini daha pozitif değere kaymasına sebep olur. Sonuç olarak da membran depolarize olur ve iyonik konsantrasyon bozulur. Bu durum beyin hipoksi toleransına sahip organizmalarda çok önemlidir (Jiang vd.,1994). Metabolik işlev süresince membran potansiyelinin korunmasında K_{ATP} kanallarının aktivasyonu ile eksternal K akümülasyonu aynı zamanda hızlanır (Cuong vd.,2005)

Sıçanlarda, K_{ATP} kanallarının aktivasyonunu sağlayan ilaçların artan serebral arter oklüsyonlarında infarct hacmini azaltığı gösterilmiştir (Cui vd., 2003). K_{ATP} kanallarının aşırı eksprese edilmesi yada aktivasyonu invitro modellerde sadece nöroprotektif değildir. Aynı zamanda fokal serebral iskemide faydalı olduğu görülmüştür. K^+ kanal openerları vasküler K_{ATP} kanalları üzerinde etkili olabilirler (Shi vd., 2012).

KCNJ11 genindeki mutasyonlar, ATP afinitesini azaltarak Kir6.2 kanalının açık pozisyonda kalmasına sebep olarak gelişim geriliği, epilepsi ve neonatal diyabet ile karakterize olan DEND sendromuna yol açmaktadır (Cooper vd.,2007). Buna göre yapılan araştırmada, kanaldaki fonksiyonel değişikliğin kalıcı hiperpolarizasyona ve insülin sekresyonunda azalmaya sebep olabileceği gözlemlenmiştir (Chan vd.,2008).

Epilepside, Kir6.2 kanalının merkezi sinir sisteminde neden aşırı seviyede aktiviteye sahip olduğu henüz bilinmemektedir. Yalnızca kanalın işlev kaybının nöbet duyarlılığının artmasıyla ilgili mekanizma çalışmaları mevcuttur. Özellikle, jeneralize epilepsi nöbetlerinin hipoksi ve hipoglisemi gibi metabolik streslerle uyarılabileceği düşünülmektedir. Transgenik farelerde Kir6.2(-/-) yapılan bir araştırma, hayvanlardan elektroensefalografi (EEG) kayıtları alınmış ve yüksek-voltajlı keskin dalga pikleri görülmüştür. Hayvanların hipoksiye maruz kalması sebebiyle önce şiddetli tonik-klonik konvülsiyonlar görülmüş, miyoklonik sarsıntılarla beraber hayvanlar sonlanmışlardır. Fakat wild tip epileptik hayvanlar bu süreçten

sonra sakinleşip normale dönmüşlerdir (Yamada vd.,2001).

Son zamanlarda ise iskemik önkoşullanma üzerinde odaklanılmış kalpte yoğun olarak calışılmıştır (Lacza vd.,2003). Bu tür çalışmalar beyinde de yapılmıştır . Kısa yada tam dönüşümlü iskemik yada hipoksik durumda gerçek hipoksi/iskeminin önceden gerçekleştirilen test periyodu ve protektif ve adaptif degisikliklerin kurulmasını başlatır ve hipoksik tolerans ve ikinci iskemik durum için geri dönşüm hızı arttırılmış olur. Bu durumda K_{ATP} kanallarının açılması beyindeki koruyucu önkoşullanmada tetikleyici olarak önemli rol oynar (Hu vd., 2019). ATP kanallarının Protein kinaz C nin aracılık ettiği fosforilasyonla ve sonrasında kanıtlanan moleküler mekanizmaların oluşmasının olasılığı artar (Hu vd., 2019).

Yapılan birçok çalışma ile SUR1 ve SUR2A üzerindeki sulfonilurea bağlanan bölgelerinin lokalizasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen tam olarak belirlenememiştir (Gribble vd., 1998).

TM2 özellikle TM15 ve TM16 arasındaki bölge sulfonilurealar için kritik bağlanma bölgesidir (Babenko vd., 1998).TM15 ve TM16 arasında intrasellüler kıvrımda lokalize olmuştur. Bu bölge Tolbutamide'e karşı yüksek affiniteye sahiptir. Glibenclamide'ın SUR1'in bu iki bölgesine de bağlandığı ve tolbutamide için ise bir tane bağlanma bölgesi olduğu bilinmektedir. Bunlara zıt olarak, tolbutamide için sadece bir tane sulfonil urea SUR1 in sadece bir bölgesine bağlanır (Gribble vd.,1998). SUR1 ve SUR2 her ikisinde benzamido bağlanma bölgesine sahiptir. SUR 2 sulfonilurea bağlanma bölgesinden yoksundur. SUR2B içeren kanallar tolbutamide tarafından bloke edilir (Isomoto vd, 1996). SUR-1 ve SUR 2B'nin C terminalindeki 42 aminoasit sulfonilurae bağlanan bölgeyi içerir.

K_{ATP} kanallarının açılabilme özellikleri hücre tipine göre çeşitlilik gösterir. Potasyum kanal açıcıları da yapısal olarak farklılıklar göstermesine rağmen genel olarak plazma membranının hiperpolarizasyonuna sebep olur ve elektriksel aktiviteyi azaltırlar (Ashcroft ve Gribble, 2000 b). Farklı SUR alt birimleri potasyum kanal açıcılarına karşı farklı duyarlılık gösterir. Örneğin; Kir 6.2/ SUR 1 kanalları diazoksit ile aktif hale gelirken pinacidil etki etmez. Kir 6.2 / SUR2A kanalları pinasidil ve kromakalim ile aktive olurken diazoksit ile zayıf etkilidir. Kir 6.2 / SUR2B kanalları diazoksit, pinasidil ve kromakalim ile aktif hale gelir (Gribble vd., 1998). Ancak, Kir6.2/SUR 2A kanalları MgADP varlığında Kir6.2/SUR1 kanalları kadar diazokside duyarlı hale gelebilir (Gribble vd., 1998;). Buna ek olarak yapılan çalışmalarda potasyum kanal açıcıları (kcos) örneğin; pinasidil, NBF2 de ATP nin hidrolizini sitümüle ederek Mg –nükleotid bileşiğini stabil hale getirerek kanalların açılmasını sağlar (Gribble vd., 1998)

Açıcıların nükleotidler ile etkileşmesi sonucunda K_{ATP} kanalları üzerinde kompleks oluşur. Açıcıların SUR1, SUR2A, SUR2B, SUR2 için spe-

sifik duyarlılığa sahip oldukları gösterilmiştir. Örneğin; pinasidile, SUR2A nın TMD2 bölgesinde ve intrasellüler kıvrımın TM13 -TM14 arasında ve TM16 -TM17 arasından olmak üzere iki bölgesinin duyarlılığı fazladır (Yamada vd.,1997). Ancak, Diazoksit bağlanma bölgesinin lokalizasyonu tam olarak kesin değildir. Diazoksit; SUR1, SUR2A ve SUR 2B alt birimlerinin hepsine bağlanabilmektedir (Liss vd.,1999). Kir 6.2/SUR1, Kir 6.2/ SUR 2A ve Kir 6.2/SUR 2B MgADP varlığında aktifleyebilir. Diazoksit NBF-2 'ye bağlanabilmesi için MgADP gereklidir (Reimann vd., 2003).

K_{ATP} kanalları nükleotidler tarafından düzenlenir. SUR 1 ve SUR 2 nükleotid bağlanma bölgesi içerir. Nükleotid bağlanma bölgesi birincil olarak SUR alt biriminde nükleotidlerin etkilerine aracılık eder. Kir 6.2' nin C terminal bölgesinde 26-36. aminoasit arası kesildiğinde SUR1 yokluğunda K kanal akımı ATP ile inhibe, MgADP ile de aktive edilemez (Reimann vd., 2003). KATP kanallarının ATP duyarlılığını Kir 6.2 altbirimi sağlar. Kir 6.2 altbiriminin yalnız başına ATP duyarlılığı hem Kir 6.1 hemde SUR1'in ikisinin birlikte olan duyarlılıktan daha düşüktür.

ATP bağımlı Potasyum kanal açıcıları kromakalim ve pinasidil kanal aktivitesini sitümüle ederken diazoksit Kir6.2 / SUR 2A kanallarını aktive etmez (Gribble vd., 1998). Bununla birlikte, Kir6.2 /SUR 2A kanallarının diazokside karşı duyarlılığı MgADP varlığında artar (Reimann vd., 2003).

SUR altbiriminde bulunan NBF2 altbirimi ATP az aktivitesine sahipken NBF1'in ise böyle bir etkiye çok az miktarda sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulardan alınan sonuçlardan elde edilen veriler doğrultusunda sonraki modeller şekillenmiştir (Gribble vd., 1998). ATP/ADP oranı düştüğünde NBF-1 ATP'ye bağlanırken NBF-2'de Mg ADP'ye bağlanır. Bu uyumlu durum SUR / Kir 6.2 ile etkileşimi Kir 6.2' nin ATP ye olan afinitesini azaltır ve K_{ATP} kanalları açılır. Bunun tersi; ATP/ADP oranı arttığında, MgADP azalır ve NBF2 ile olan bağlar ayrılır NBF-2'nin ATP az aktivitesi NBF1 den iki kat fazlasıdır (Reimann vd., 2003).

Sonuç Olarak;

Bu kitap bölümünde ATP ye duyarlı potasyum kanallarının fizyolojik rolü, moleküler yapısı incelenmiş ve merkezi sinir sisteminde ve hastalıklarındaki KATP kanalları ve rolünün altı çizilmiştir. Epilepsi başta olmak üzere bir çok hastalıkla bağlantısı olabilceği görülmüştür. Tüm bu bilgiler ışığında merkezi sinir sistemi hastalıklarının özellikle epilepsinin tedavisinde ve teşhisinde önemli role sahip olabileceği görüldü.

Kaynaklar

Ashcroft, F.M., Harrisoni, D.E., Ashcroft, S.J.H. (1984). Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic b-cells. Nature, 312:446–448.

Ashcroft, F.M, and Rorsman, P.(1989). Electrophysiology of the pancreatic β-cell. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 54:87–143.

Aguilar-Bryan, L,, Nichols, C.G., Wechsler, S.W., Clement, J.P., Boyd, A.E., Gonzalez, G. (1995).Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. Science, 268: 423–6.

Aggarwal, N. T., Shi, N. Q., & Makielski, J. C. (2013). ATP-sensitive potassium currents from channels formed by Kir6 and a modified cardiac mitochondrial SUR2 variant. Channels (Austin, Tex.), 7(6), 493–502. https://doi.org/10.4161/chan.26181

Ashford, M. L., Boden, P. R., & Treherne, J. M. (1990). Glucose-induced excitation of hypothalamic neurones is mediated by ATP-sensitive K+ channels. Pflügers Archiv, 415(4), 479-483.

Budas, G.R., Jovanovic, S., Crawford, R. M., & Jovanovic, A. (2004). Hypoxia-induced preconditioning in adult stimulated cardiomyocytes is mediated by the opening and trafficking of sarcolemmal KATP channels. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 18(9), 1046–1048. https://doi.org/10.1

Babenko, A. P., Aguilar-Bryan, L., & Bryan, J. (1998). A view of sur/KIR6.X, KATP channels. Annual review of physiology, 60, 667–687. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.60.1.667

Billman G. E. (2008). The cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel as a novel target for anti-arrhythmic therapy. Pharmacology & therapeutics, 120(1), 54–70. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.07.004.

Béguin, P., Nagashima, K., Nishimura, M., Gonoi, T., & Seino, S. (1999). PKA-mediated phosphorylation of the human KATP channel: separate roles of Kir6. 2 and SUR1 subunit phosphorylation. The EMBO journal, 18(17), 4722-4732.

Cook, D.L., Satin, L.S., Ashford, M.L., Hales, C.N. (1988). ATP-sensitive K+ channels in pancreatic beta-cells, spare channel hypothesis. Diabetes, 37: 495–498.

Cartier, E. A., Conti, L. R., Vandenberg, C. A., & Shyng, S. L. (2001). Defective trafficking and function of KATP channels caused by a sulfonylurea receptor 1 mutation associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(5), 2882-2887.

Clement IV, J. P., Kunjilwar, K., Gonzalez, G., Schwanstecher, M., Panten, U., Aguilar-Bryan, L., & Bryan, J. (1997). Association and stoichiometry of KATP channel subunits. Neuron, 18(5), 827-838.

Cuong, D. V., Kim, N., Joo, H., Youm, J. B., Chung, J. Y., Lee, Y., Park, W. S., Kim, E., Park, Y. S., & Han, J. (2005). Subunit composition of ATP-sensitive potassium channels in mitochondria of rat hearts. Mitochondrion, 5(2), 121–133. https://doi.org/10.1016/j.mito.2004.12.001.

Cui, Y., Tinker, A., & Clapp, L. H. (2003). Different molecular sites of action for the KATP channel inhibitors, PNU-99963 and PNU-37883A. British journal of pharmacology, 139(1), 122–128. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705228.

Chan, K. W., Wheeler, A., & Csanády, L. (2008). Sulfonylurea receptors type 1 and 2A randomly assemble to form heteromeric KATP channels of mixed subunit composition. The Journal of general physiology, 131(1), 43–58. https://doi.org/10.1085/jgp.200709894.

Cooper, E. C., Zongming, Pan. (2007). Putting an end to DEND: A severe neonatal-onset epilepsy is treatable—if recognized early. 1310-1311.

Dong, Y. F., Wang, L. X., Huang, X., Cao, W. J., Lu, M., Ding, J. H., Sun, X. L., & Hu, G. (2013). Kir6.1 knockdown aggravates cerebral ischemia/reperfusion-induced neural injury in mice. CNS neuroscience & therapeutics, 19(8), 617–624. https://doi.org/10.1111/cns.12117.

Du, R. H., Tan, J., Yan, N., Wang, L., Qiao, C., Ding, J. H., Lu, M., & Hu, G. (2014). Kir6.2 knockout aggravates lipopolysaccharide-induced mouse liver injury via enhancing NLRP3 inflammasome activation. Journal of gastroenterology, 49(4), 727–736. https://doi.org/10.1007/s00535-013-0823-0.

Erecińska, M., & Silver, I. A. (1990). Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. Progress in neurobiology, 35(4), 245-296.

Fellows, L. K., Boutelle, M. G., & Fillenz, M. (1993). Physiological stimulation increases nonoxidative glucose metabolism in the brain of the freely moving rat. Journal of neurochemistry, 60(4), 1258-1263.

Gribble, F. M., Tucker, S. J., Seino, S., & Ashcroft, F. M. (1998). Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels. Diabetes, 47(9), 1412–1418. https://doi.org/10.2337/diabetes.47.9.1412.

Gribble, F. M., Tucker, S. J., Seino, S., & Ashcroft, F. M. (1998). Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K (ATP) channels. Diabetes, 47(9), 1412-1418.

Hansen J. B. (2006). Towards selective Kir6.2/SUR1 potassium channel openers, medicinal chemistry and therapeutic perspectives. Current medicinal chemistry, 13(4), 361–376. https://doi.org/10.2174/092986706775527947.

Hernández-Sánchez, C., Basile, A. S., Fedorova, I., Arima, H., Stannard, B., Fernandez, A. M., & LeRoith, D. (2001). Mice transgenically overexpressing sulfonylurea receptor 1 in forebrain resist seizure induction and excitotoxic neuron death. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(6), 3549-3554.

Hu, Z. L., Sun, T., Lu, M., Ding, J. H., Du, R. H., & Hu, G. (2019). Kir6.1/K-ATP channel on astrocytes protects against dopaminergic neurodegeneration in the MPTP mouse model of Parkinson's disease via promoting mitophagy. Brain, behavior, and immunity, 81, 509–522. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.07.009.

Hilgemann, D. W., & Ball, R. (1996). Regulation of cardiac Na+, Ca2+ exchange and KATP potassium channels by PIP2. Science, 273(5277), 956-959.

Isomoto, S., Kondo, C., Yamada, M., Matsumoto, S., Higashiguchi, O., Horio, Y., Kurachi, Y. (1996). A novel sulfonylurea receptor forms with BIR (Kir6. 2) a smooth muscle type ATP-sensitive K+ channel. Journal of Biological Chemistry, 271(40), 24321-24324.

Inagaki, N., Gonoi, T., & Seino, S. (1997). Subunit stoichiometry of the pancreatic β-cell ATP-sensitive K+ channel. FEBS letters, 409(2), 232-236.

Inagaki, N., Gonoi, T., Iv, J. P. C., Wang, C. Z., Aguilar-Bryan, L., Bryan, J., & Seino, S. (1996). A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K+ channels. Neuron, 16(5), 1011-1017.

Jiang, C. H. U. N., Sigworth, F. J., & Haddad, G. G. (1994). Oxygen deprivation activates an ATP-inhibitable K+ channel in substantia nigra neurons. Journal of Neuroscience, 14(9), 5590-5602.

Kojima, M., Hosoda, H., Matsuo, H., & Kangawa, K. (2001). Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. Trends in Endocrinology & Metabolism, 12(3), 118-122.

Koster, J. C., Sha, Q., & Nichols, C. G. (1999). Sulfonylurea and K+-channel opener sensitivity of KATP channels: functional coupling of Kir6. 2 and SUR1 subunits. The Journal of general physiology, 114(2), 203-213.

Krimer, L. S., Muly, E. C., Williams, G. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. Nature neuroscience, 1(4), 286-289.

Li, C. G., Cui, W. Y., & Wang, H. (2016). Sensitivity of KATP channels to cellular metabolic disorders and the underlying structural basis. Acta pharmacologica Sinica, 37(1), 134–142. https://doi.org/10.1038/aps.2015.134

Lacza, Z., Snipes, J. A., Miller, A. W., Szabó, C., Grover, G., & Busija, D. W. (2003). Heart mitochondria contain functional ATP-dependent K+ channels. Journal of molecular and cellular cardiology, 35(11), 1339–1347. https://doi.org/10.1016/s0022-2828(03)00249-9

Lacza, Z., Snipes, J. A., Miller, A. W., Szabó, C., Grover, G., & Busija, D. W. (2003). Heart mitochondria contain functional ATP-dependent K+ channels. Journal of molecular and cellular cardiology, 35(11), 1339–1347. https://doi.org/10.1016/s0022-2828(03)00249-9

Liu, Y., Ren, G., O'Rourke, B., Marbán, E., & Seharaseyon, J. (2001). Pharmacological comparison of native mitochondrial K(ATP) channels with molecularly defined surface K(ATP) channels. Molecular pharmacology, 59(2), 225–230.

Liss, B., Bruns, R., & Roeper, J. (1999). Alternative sulfonylurea receptor expression defines metabolic sensitivity of K-ATP channels in dopaminergic midbrain neurons. The EMBO Journal, 18(4), 833-846.

Liss, B., Bruns, R., & Roeper, J. (1999). Alternative sulfonylurea receptor expression defines metabolic sensitivity of K-ATP channels in dopaminergic midbrain neurons. The EMBO Journal, 18(4), 833-846.

Levin, B. E. (2001). Glucosensing neurons do more than just sense glucose. International Journal of Obesity, 25(5), S68-S72.

Moritz, W., Leech, C. A., Ferrer, J., & Habener, J. F. (2001). Regulated expression of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel subunits in pancreatic beta-cells. Endocrinology, 142(1), 129–138. https://doi.org/10.1210/endo.142.1.7885

Minami, T., Oomura, Y., & Sugimori, M. (1986). Electrophysiological properties and glucose responsiveness of guinea-pig ventromedial hypothalamic neurones in vitro. The Journal of Physiology, 380(1), 127-143.

Noma, A. (1983) ATP-regulated K+ channels in cardiac muscle. Nature, 305 (5930):147–8.

Nakaya, H. (2014). Role of ATP-sensitive K+ channels in cardiac arrhythmias. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics, 19(3), 237–243. https://doi.org/10.1177/1074248413515078

Quayle, J. M., Bonev, A. D., Brayden, J. E., & Nelson, M. T. (1994). Calcitonin gene-related peptide activated ATP-sensitive K+ currents in rabbit arterial smooth muscle via protein kinase A. The Journal of physiology, 475(1), 9-13.

Rajashree, R., Koster, J.C., Markova, K.P., Nichols, C.G., Hofmann, P.A., Contractility and ischemic response of hearts from transgenic mice with altered sarcolemmal K(ATP) channels. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory PhysiologyVol. 283, No. 2 2002;283(2):H584–590.

Reimann, F., Dabrowski, M., Jones, P., Gribble, F. M., & Ashcroft, F. M. (2003). Analysis of the differential modulation of sulphonylurea block of beta-cell and cardiac ATP-sensitive K+ (K(ATP)) channels by Mg-nucleotides. The Journal of physiology, 547(Pt 1), 159–168. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.031625

Seino, S., Miki,T. (2003).Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K+channels Progress in Biophysics and Molecular Biology, 81 (2):133–176.

Seino S. (1999). ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies. Annual review of physiology, 61, 337–362. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.61.1.337

Sharman, J. L., Mpamhanga, C. P., Spedding, M., Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Laudet, V., Harmar, A. J., & NC-IUPHAR (2011). IUPHAR-DB: new receptors and tools for easy searching and visualization of pharmacological data. Nucleic acids research, 39(Database issue), D534–D538. https://doi.org/10.1093/nar/gkq1062

Sun, H. S., & Feng, Z. P. (2013). Neuroprotective role of ATP-sensitive potassium channels in cerebral ischemia. Acta pharmacologica Sinica, 34(1), 24–32. https://doi.org/10.1038/aps.2012.138

Sun, H. S., & Feng, Z. P. (2013). Neuroprotective role of ATP-sensitive potassium channels in cerebral ischemia. Acta pharmacologica Sinica, 34(1), 24–32. https://doi.org/10.1038/aps.2012.13

Szeto, V., Chen, N. H., Sun, H. S., & Feng, Z. P. (2018). The role of KATP channels in cerebral ischemic stroke and diabetes. Acta pharmacologica Sinica, 39(5), 683–694. https://doi.org/10.1038/aps.2018.10

Sun, H. S., Feng, Z. P., Barber, P. A., Buchan, A. M., & French, R. J. (2007). Kir6.2-containing ATP-sensitive potassium channels protect cortical neurons from ischemic/anoxic injury in vitro and in vivo. Neuroscience, 144(4), 1509–1515. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.10.043

Szeto, V., Chen, N.H., Sun, H.S., Feng, Z,P. (2018). The role of KATP channels in cerebral ischemic stroke and diabetes. Acta Pharmacol Sin. 2018 May;39(5):683-694. doi: 10.1038/aps.2018.10. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29671418; PMCID: PMC5943906.

Sun, H. S., Feng, Z. P., Miki, T., Seino, S., & French, R. J. (2006). Enhanced neuronal damage after ischemic insults in mice lacking Kir6.2-containing ATP-sensitive K+ channels. Journal of neurophysiology, 95(4), 2590–2601. https://doi.org/10.1152/jn.00970.2005

Seino, S., & Miki, T. (2003). Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K+ channels. Progress in biophysics and molecular biology, 81(2), 133–176. https://doi.org/10.1016/s0079-6107(02)00053-6

Seino S. (2003). Physiology and pathophysiology of K(ATP) channels in the pancreas and cardiovascular system: a review. Journal of diabetes and its complications, 17(2 Suppl), 2–5. https://doi.org/10.1016/s1056-8727(02)00274-x

Sharma, M., Kambadur, R., Matthews, K. G., Somers, W. G., Devlin, G. P., Conaglen, J. V., & Bass, J. J. (1999). Myostatin, a transforming growth factor-β superfamily member, is expressed in heart muscle and is

upregulated in cardiomyocytes after infarct. Journal of cellular physiology, 180(1), 1-9.

Sakura, H., Ämmälä, C., Smith, P. A., Gribble, F. M., & Ashcroft, F. M. (1995). Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel subunit expressed in pancreatic β-cells, brain, heart and skeletal muscle. FEBS letters, 377(3), 338-344.

Shi, W. W., Yang, Y., Shi, Y., & Jiang, C. (2012). K(ATP) channel action in vascular tone regulation: from genetics to diseases. Sheng li xue bao :[Acta physiologica Sinica], 64(1), 1–13.

Sun, H. S., & Feng, Z. P. (2013). Neuroprotective role of ATP-sensitive potassium channels in cerebral ischemia. Acta pharmacologica Sinica, 34(1), 24–32. https://doi.org/10.1038/aps.2012.138.

Sanchez, J. A., Gonoi, T., Inagaki, N., Katada, T., & Seino, S. (1998). Modulation of reconstituted ATP-sensitive K+ channels by GTP-binding proteins in a mammalian cell line. The Journal of physiology, 507(2), 315-324.

Stanford, I. M., & Lacey, M. G. (1996). Electrophysiological investigation of adenosine trisphosphate-sensitive potassium channels in the rat substantia nigra pars reticulata. Neuroscience, 74(2), 499-509.

Silver, I. A., & Erecinska, M. (1998). Glucose-induced intracellular ion changes in sugar-sensitive hypothalamic neurons. Journal of neurophysiology, 79(4), 1733-1745.

Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H., & Pipeleers, D. G. (2001). Glucose sensing in pancreatic β-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. Diabetes, 50(1), 1-11.

Tinker, A., Aziz, Q., Li, Y., & Specterman, M. (2018). ATP-Sensitive Potassium Channels and Their Physiological and Pathophysiological Roles. Comprehensive Physiology, 8(4), 1463–1511. https://doi.org/10.1002/cphy.c170048

Tucker, S. J., Gribble, F. M., Zhao, C., Trapp, S., & Ashcroft, F. M. (1997). Truncation of Kir6. 2 produces ATP-sensitive K+ channels in the absence of the sulphonylurea receptor. Nature, 387(6629), 179-183.

Vedovato, N., Rorsman, O., Hennis, K., Ashcroft, F. M., & Proks, P. (2018). Role of the C-terminus of SUR in the differential regulation of β-cell and cardiac KATP channels by MgADP and metabolism. The Journal of physiology, 596(24), 6205–6217. https://doi.org/10.1113/JP276708

Woods, S. C., Seeley, R. J., Porte, D., & Schwartz, M. W. (1998). Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science, 280(5368), 1378-1383.

Xie, L. H., Takano, M., Kakei, M., Okamura, M., & Noma, A. (1999). Wortmannin, an inhibitor of phosphatidylinositol kinases, blocks the MgATP-dependent

recovery of Kir6. 2/SUR2A channels. The Journal of physiology, 514(3), 655-665.

Yokoshiki vd., 1998; Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, Sperelakis N. Antisense oligodeoxynucleotides of sulfonylurea receptors inhibit ATP-sensitive K+ channels in cultured neonatal rat ventricular cells. Pflügers Archiv January; 437: 400-408.1999.

Yellen G. (2008). Ketone bodies, glycolysis, and KATP channels in the mechanism of the ketogenic diet. Epilepsia, 49 Suppl 8(Suppl 8), 80–82. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01843.x

Yamada, S., Kane, G. C., Behfar, A., Liu, X. K., Dyer, R. B., Faustino, R. S., Miki, T., Seino, S., & Terzic, A. (2006). Protection conferred by myocardial ATP-sensitive K+ channels in pressure overload-induced congestive heart failure revealed in KCNJ11 Kir6.2-null mutant. The Journal of physiology, 577(Pt 3), 1053–1065. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.119511

Yamada, M., Isomoto, S., Matsumoto, S., Kondo, C., Shindo, T., Horio, Y., & Kurachi, Y. (1997). Sulphonylurea receptor 2B and Kir6. 1 form a sulphonylurea-sensitive but ATP-insensitive K+ channel. The Journal of physiology, 499(3), 715-720.

Yamada, K., Yamada, Y., Nomura, N., Miura, K., Wakako, R., Hayakawa, C., ... & Kato, K. (2001). Nonsense and frameshift mutations in ZFHX1B, encoding Smad-interacting protein 1, cause a complex developmental disorder with a great variety of clinical features. The American Journal of Human Genetics, 69(6), 1178-1185.

Zhong, C. J., Chen, M. M., Lu, M., Ding, J. H., Du, R. H., & Hu, G. (2019). Astrocyte-specific deletion of Kir6.1/K-ATP channel aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress in mice. Experimental neurology, 311, 225–233. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.10.005

Zhuo, M. L., Huang, Y., Liu, D. P., & Liang, C. C. (2005). KATP channel: relation with cell metabolism and role in the cardiovascular system. The international journal of biochemistry & cell biology, 37(4), 751–764. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.10.008

Zhang, D. M., Chai, Y., Erickson, J. R., Brown, J. H., Bers, D. M., & Lin, Y. F. (2014). Intracellular signalling mechanism responsible for modulation of sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels by nitric oxide in ventricular cardiomyocytes. The Journal of physiology, 592(5), 971–990. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.264697

Zerangue, N., Schwappach, B., Jan, Y. N., & Jan, L. Y. (1999). A new ER trafficking signal regulates the subunit stoichiometry of plasma membrane KATP channels. Neuron, 22(3), 537-548.

Zhou, X., Teng, B., Tilley, S., & Mustafa, S. J. (2013). A1 adenosine receptor negatively modulates coronary reactive hyperemia via counteracting

A2A-mediated H2O2 production and KATP opening in isolated mouse hearts. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 305(11), H1668-H1679.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372(6505), 425-432.

Bölüm 52

ANTİ EPİLEPTİK İLAÇLAR

Numan TAŞPINAR[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçları olan epilepsi tedavisi için bugüne kadar birçok ilaç geliştirilmiştir. Bu yazıda tedavilerin daha iyi anlaşılabilmesi için epilepsinin altında yatan patofizyolojik nedenler, anti epileptik ilaç olarak kullanılan maddelerin hangi mekanizmalar üzerinde, tedavi veya düzelmeler sağlayabilecekleri ve ilaçların farmakolojik özellikleri hakkında bilgiler verilmiştir.

Bilinç kaybı ve nöbetlerle karakterize olan Epilepsi, Uluslararası Epilepsi Birliği (ILAE)'nin 2017 yılı güncel raporuna göre fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve başlangıç yeri bilinmeyen (Pack, 2019) nöbetler olarak sınıflandırılmış kronik nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklardan biri olup dünya genelinde yaklaşık 70 milyon insanı etkilemektedir (R. S. Fisher et al., 2014).

ILAE'ye göre(R. S. Fisher et al., 2014); epilepsi tanısı konulması için

- En az 24 saat arayla meydana gelen en az iki uyarılmamış (veya refleks) nöbet;

- Uyarılmada bulunulmamış (veya refleks) birinci nöbet ile sonraki 10 yıl içinde meydana gelen uyarılmayan (kendiliğinden) ikinci nöbetten sonra genel nüks riskine benzer (en az % 60 benzerlik) daha fazla nöbet geçirme;

- Epilepsi sendromu teşhisi almış olma; kriterlerinden birinin olması yeterlidir.

ILAE, Epilepsiyi, ''epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlıkla ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla karakterize edilen bir beyin bozukluğu.'', epileptik nöbet ise ''beyindeki anormal aşırı veya eşzamanlı nöronal aktiviteye bağlı olarak belirti ve / veya semptomların geçici bir oluşumu'' şeklinde tanımlamıştır (R. S. Fisher et al., 2014).

Epilepsinin pato-fizyolojisin de; yapısal, genetik, metabolik, immünite, enfeksiyonlar ve nedeni bilinmeyen birçok faktör bulunmaktadır. Epilepsi tanısı konulduktan sonra epilepsinin çeşidine (ILAE gruplaması gibi) göre ilaç tedavisi başlanır hatta ileri derecede patolojiye sahipse cerrahi müdahalede gerekli olabilir.

Epilepsi tedavisindeki yaklaşımlar

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaç (AEİ)' ların etki mekanizmaları farklılık göstermektedir. Mevcut AEİ'lerin mekanizmalarının ve çeşitli nöbet tiplerinin moleküler genetik ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, ilaç geliştirme için giderek artan sayıda moleküler hedefle sonuçlanmıştır(Madsen et al., 2009). AEİ'ler etkilerini; 1-voltaj kapılı

iyon kanallarının modülasyonu, 2- sinaptik inhibisyonun güçlendirilmesi ve 3- sinaptik uyarılmanın engellenmesiyle ortaya çıkarmaktadır. Genel olarak inhibitör sistemlerin güçlendirilmesi yâda uyarı mekanizmaların baskılanmasıyla tedaviler yapılmaktadır. İnhibitör sistem güçlendirmesi daha çok GABAerjik sistem üzerinde meydana getirilirken, uyarıcı sistem baskılaması ise Na ve Ca kanal blokajı ve glutamerjik sistem blokajıyla yapılabilmektedir.

GABAerjik Sistem Üzerinde Etki

Epileptik nöbetler, beyinde anormal deşarjların başladığı bölgede çok fazla uyarılma veya çok az inhibisyondan kaynaklanan paroksismal hipersenkron geçici elektriksel deşarjlar olarak düşünülebilir. Nöronların uyarılması ve engellenmesine birçok farklı nörotransmiter aracılık edebilir. γ - Aminobutirik asit (GABA) serebral kortekste ana inhibitör nörotransmiter olarak kabul edilmektedir (Schwartz, 1988). GABA, esas olarak hücre gövdeleri ve proksimal aksonlar üzerinde sinaps yapan ve nöronal uyarımı dengeleyen engelleyici tonusu korumaya hizmet eden kısa akson internöronlarda yerleşmiştir. Bu denge bozulduğunda, nöbetler ortaya çıkabilir.

GABA, GABAerjik akson terminalleri içinde, α - ketoglutaratın glutamik aside transaminasyonu ile oluşturulur ve daha sonra glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ile GABA'ya dekarboksillenir. Sinapsa salınır ve iki tür GABA reseptöründen birine etki eder. Bu reseptörler $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörleridir. $GABA_A$ reseptörleri, içeri doğru klorür iletkenliğini artırarak nöronu hiperpolarize eden ve hızlı bir inhibitör etkiye sahip olan ligand kapılı iyon kanallarıdır. $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinde, GABA, barbitüratlar, benzodiazepinler, pikrotoksin ve nörosteroidler için bağlanma bölgeleri içeren pentamerik bir heterooligomerdir (Treiman, 2001). GABA B reseptörleri, potasyum iletkenliğini artırarak nöronu hiperpolarize eden G proteinine bağlı reseptörlerdir. $GABA_B$ reseptörleri, kalsiyum girişini azaltır ve yavaş bir inhibe edici etkiye sahiptir. $GABA_B$ reseptörleri hem uyarıcı hem de inhibe edici akson terminallerinde mevcuttur (Olsen & Avoli, 1997). GABA, hem glia hem de presinaptik sinir terminallerine alınarak hızla uzaklaştırılır ve daha sonra GABA transaminaz tarafından süksinik semialdehide katabolize edilir. Süksinik semialdehit, süksinik asit semialdehit dehidrojenaz tarafından süksinik aside dönüştürülür ve ardından Krebs döngüsüne girer (Treiman, 2001).

Epilepsili hastalardaki nöbetlerin, inhibitör nörotransmiter GABA'nın aracılık ettiği artan uyarılma veya azalmış inhibe edici nörotransmisyonun bir sonucu olarak gelişebileceği uzun zamandır bilinmektedir (Sarup, Larsson, & Schousboe, 2003). GABAerjik sistem üzerinde de AEİ'lerle farklı etkileşimler oluşturulmaktadır.

GABA'nın epilepsi ve epileptogenezdeki rolü nedir? Epilepsinin mekanizması ve tedavisinde GABA'nın rolü için güçlü destek sağlayan bir dizi deneysel ve klinik kaynaktan elde edilen kanıtları dikkate almamız gerekir. Elde edilen kanıtları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

-Genetik ve modellenmiş epilepsi hayvan modellerinde GABAerjik fonksiyon anormallikleri ile ilgili gözlemler (Esclapez & Trottier, 1989; Olsen, Wamsley, McCabe, Lee, & Lomax, 1985; Roberts, Ribak, & Oertel, 1985).

- GABA aracılı inhibisyon, glutamat dekarboksilaz aktivitesi, $GABA_A$ ve benzodiazepin bölgelerine bağlanma, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin dokusunda GABA ve mikrodiyaliz çalışmaları sırasında tespit edilen GABA'nın azalması (During & Spencer, 1993), epileptik beyin dokusu çalışmalarından elde edilen bilgiler (Babb, Pretorius, Kupfer, & Crandall, 1989).

- GABA agonistleri nöbetleri bastırır ve GABA antagonistleri nöbetler üretir (Macdonald & McLean, 1987).

- GABA sentezinin inhibe eden ilaçlar nöbetlere neden olur (Treiman, 2001).

- Etkili antikonvülsan olan benzodiazepinler ve barbitüratlar, GABA aracılı inhibisyonu artırarak çalışır (Macdonald & McLean, 1987).

- GABA katabolizmasını vigabatrin (VGB) veya yeniden alımını tiagabin (TGB) inhibe ederek sinaptik GABA'yı artıran ilaçlar etkili antikonvülsan maddelerdir (Madsen et al., 2009; Ogilvie et al., 2005).

1-GABA'ya (γ-aminobutirik asit) bağımlı inhibisyonun GABA reseptörleriyle arttırılmasına etki:

Kortikal inter-nöronlardan salınan başlıca inhibe edici nörotransmiter GABA'dır. Bir GABAerjik nöronun aktivasyonu üzerine, nörotransmiter ya kalsiyum (Ca^{++}) bağımlı veziküler salınım yoluyla ya da aktif GABA taşıma mekanizmalarının tersine çevrilmesiyle sinapslara salınır (Salat & Kulig, 2011).

GABA sinapsta olduğunda, eylemi postsinaptik membranlarda GABA'ya özgü reseptörler aracılığıyla gerçekleşir (Bialer & White, 2010; Chebib & Johnston, 1999). $GABA_A$, $GABA_B$ ve $GABA_C$ olarak üç tip GABA reseptörü bilinmektedir (Czapinski, Blaszczyk, & Czuczwar, 2005). $GABA_A$ ve $GABA_C$ reseptörleri, klorür iyonlarının (Cl^-) hücreye akışına izin vererek nöronal inhibisyonu kolaylaştıran ve nöronal hiperpolarizasyona neden olan ligandlı iyon kanallarıdır (Czapinski et al., 2005). $GABA_B$ reseptörleri ise hücre içi sinyal kaskatlarını başlatan 7-transmembran geçişli, G-protein bağlı metabotropik reseptörlerdir. $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptör-

leri yaygın olarak merkezi sinir sisteminde bulunurken $GABA_C$ esas olarak retinada bulunur (Enz & Cutting, 1998). Reseptörlerin bu dağılımlarından dolayı $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörleri ilaç keşif çalışmalarında çekici hedefler olmuşlardır(Grigoriadis, Hoare, Lechner, Slee, & Williams, 2009).

Postsinaptik $GABA_A$ fazik reseptörleri, benzodiazepinler ve barbitüratlar dâhil olmak üzere çeşitli AEİ'lerin önemli hedefleridir. Bu iki ilaç grubunun, $GABA_A$ reseptörlerini pozitif olarak modüle etmek için farklı etki profillerine sahip olduğu ileri sürülmektedir. Yüksek konsantrasyondaki barbitüratlar, reseptörleri GABA olmaksızın doğrudan aktive edebilir (Rho, Donevan, & Rogawski, 1996; Twyman, Rogers, & Macdonald, 1989). Bir nörosteroid olan ganaksolon, düşük konsantrasyonlarda GABA'nın etkisini güçlendirir ve yüksek konsantrasyonlarda $GABA_A$ reseptörlerini doğrudan aktive eder (Bialer et al., 2013).

$GABA_B$ reseptörü, GABAerjik ve glutamaterjik sinapslarda presinaptik olarak eksprese edilir ve kalsiyum girişini azaltarak nörotransmiter salınımını azaltma görevi görür. Klasik bir $GABA_B$ reseptör agonisti olan baklofen, $GABA_B$ reseptörleri için seçicidir ve $GABA_A$ reseptörlerini aktive etmez (Mula, 2011). Stiripentol, felbamat, topiramat ve bromidin de GABAerjik inhibisyonu artırdığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (J. L. Fisher, 2009; Greenfield, 2013; Meierkord et al., 2000).

2-GABA transaminaz inhibisyonuyla etki:

GABA, GABAerjik sinir terminallerinde glutamat dekarboksilaz tarafından glutamattan oluşturulur ve mitokondriyal matrikste GABA transaminaz (GABA-T) tarafından süksinik semialdehite (SSA) katabolize edilir. GABA-T beyin, karaciğer, böbrek ve pankreas dâhil birçok organda bulunur. Glial hücrelerde ve presinaptik nöronlarda daha yüksek ve spesifik aktiviteye sahiptir (Jeremiah & Povey, 1981). Vigabatrin, irreversibl GABA-T inhibisyonu ile GABA seviyesini arttırır (Ogilvie et al., 2005).

3- GABA Transporterları (taşıyıcı) (GATs) üzerinden etki:

GABA'nın etkisi, GABA'nın sinaptik boşluktan presinaptik nöron ve nöronları çevreleyen glia hücreleri üzerinde bulunan yüksek afiniteli GABA taşıyıcı (GAT) proteinler tarafından aktif olarak uzaklaştırılmasıyla sona erdirilir. Nöronal süreçlere taşınan GABA miktarı, glial hücrelere alınan miktardan yaklaşık dört ila beş kat daha fazladır (Salat & Kulig, 2011). Bugün, biri veziküler diğer dördü GAT1, GAT2, GAT3 ve GAT4 olarak tanımlanan ve plazma membranı ile ilişkili olan beş GABA taşıyıcısı bilinmektedir. Doğrudan nöronlara döndürülen GABA, sinaptik vezikülleri yeniden doldurmak için değişmeden kullanılabilir ve nörotransmiter olarak yeniden kullanılabilir. Glial hücrelere taşınan GABA ise GABA-T enzimi tarafından bozulur ve yeniden işlenir (Salat & Kulig, 2011). Bu dört GAT

arasında en aktif olan GAT1'dir. GAT'ların blokajı, GABA'nın sinaptik kullanılabilirliğini artırılmasıyla sinaptik ve ekstrasinaptik GABA'nın $GABA_A$ reseptörleriyle etkileşim süresinin uzatılmasıyla inhibisyon devam ettirilmiş olur. Klinik olarak onaylanmış AEİ tiagabin, GAT1'in seçici bir inhibitörüdür ve epilepsi tedavisi için bir miktar fayda gösterir (Madsen et al., 2009).

Glutamerjik Sistem Üzerine Etki:

Glutamat reseptörlerini bloke ederek ya da glutamat salınımını inhibe ederek etki:

Normal nöronal sinyal iletimi, hücre içi sinyaller ve gen ekspresyon yollarının aracılık ettiği karmaşık bir pre- ve postsinaptik mekanizmalarla gerçekleştirilir. Kısa ve uzun vadeli değişiklikler aynı anda ve ayrı ayrı, bağımlı ve bağımsız olarak gerçekleşebilir. Bununla birlikte, normal uyarıcı sinyaller, epilepsi gibi patolojik durumlarda normal olmayan iletiler ortaya çıkarabilirler. Ortaya çıkan bu anormal hücresel ve ağ aktivitesi, bağlantı ve eşzamanlılıkta hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan bir değişim ortaya çıkarmış olur. Epilepside, kronik uyumsuz ağ aktivitesi, birden fazla yoldan kaynaklanabilen uyarılmada harici nöronal ateşlemeye ve patolojik değişikliklere neden olur. Oluşan bu anormal uyarılmalar sonucunda ortaya çıkan epilepsinin patolojisinde büyük ölçüde rol oynayan faktörlerden biri de glutamattır (Barker-Haliski & White, 2015).

Glutamat, yetişkin memeli beyninin baskın uyarıcı nörotransmiteridir ve çok sayıda işlemin normal şekilde yürütülmesi için kritik öneme sahiptir. Sinaptik aralığa glutamatın kalsiyuma bağlı presinaptik salınımı, nöronal depolarizasyona yanıt olarak yönlendirilir. İnhibitör nörotransmiter GABA gibi glutamat da çeşitli iyonotropik ve metabotropik reseptör alt sınıfları aracılığıyla uyarıcı etkilerini devam ettirirler. Glutamerjik sistem üzerine etkili olan AEİ'ler eksitatör bir aminoasit olan glutamatın eksitatör etkisini azaltarak etki ederler. Kortikal nöronların çoğu uyarıcıdır ve glutamat salınımı yoluyla hedef nöronları aktive ederler. Postsinaptik iyonotropik glutamat reseptörlerinden α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörleri (AMPAR'ler) hızlı uyarıcı nörotransmisyon (hızlı sinaptik uyarımdan sorumlu ana katyon kanalları) için kritiktir, oysa N -metil- D-aspartat (NMDA) reseptörleri (NMDAR'ler), bilgi işleme için gerekli olan yavaş postsinaptik uyarıcı potansiyellerin çoğuna aracılık eder. Glutamat ayrıca ek bir iyonotropik glutamat reseptörü olan kainat reseptörü (KAR) ile etkileşime girebilir. KAR, uyarıcı nörotransmisyonun hem pre- hem de postsinaptik modülasyonunu içerebilen nöronal sinyal iletiminde daha az anlaşılan bir role sahiptir(Barker-Haliski & White, 2015; Lerma & Marques, 2013). NMDA reseptörleri, hem sodyum hem de kalsiyum iyonlarına serbestçe geçirgendir ve dinlenme

membran potansiyelinde magnezyum iyonları tarafından (epileptiform deşarjlar sırasında meydana geldiği gibi) voltaja bağımlı bir blokaj yapılır ve uzun süreli depolarizasyon dönemlerinde aktive edilir(Dingledine, Borges, Bowie, & Traynelis, 1999). Reseptörler, glutamat bağlanması ile çalışan membran depolarizasyonu ile aktive edilen seçici olmayan katyon kanallarıdır. Birçok SSS hastalığı alanında yıllardır yapılan araştırmalara rağmen şu an sadece glutamat reseptörlerine seçici bir etkiye sahip olan az sayıda lisanslı ilaç bulunmaktadır. Bunlardan biri AMPA reseptörleri seçici olan perampanel'dir ve muhtemelen topiramat, lamotrijin (LTG) ve fenobarbital (PB) tarafından da bloke edilir (Lee, Fu, Chen, Su, & Liou, 2008; Nardou et al., 2011; Rogawski, Loscher, & Rho, 2016). Topiramat, kainatla oluşturulmuş uyarıların inhibisyonu yoluyla NMDA tipi olmayan glutamat reseptörü uyarıcı nörotransmisyonu zayıflatarak eksitatör iletileri baskılar (Gibbs, Sombati, DeLorenzo, & Coulter, 2000). Ayrıca topiramat spontan epileptik sıçanların hipokampüslerinde bazal hücre dışı yüksek glutamat konsantrasyonlarını azalttığı da gösterilmiştir (Kanda et al., 1996). Bugüne kadar, NMDA reseptörlerini hedefleyen Fenitoin AEİ'lerin genel antiepileptik etkileri klinik tedavi açısından tatmin edici değildir, ancak NMDA reseptörlerine karşı bir antagonist olan ketamin bazen refrakter status epileptikus için etkili olmaktadır (Kapur, 2018). Felbamat ve sodyum valproat (VPA) da NMDA reseptörleri üzerinde etki edebilmektedir (Hwang & Kim, 2008; Zeise, Kasparow, & Zieglgansberger, 1991). karbamazepin dahil olmak üzere diğer sodyum kanal blokerleri de, sodyumla uyarılan kalsiyum akışını ve uyarılan glutamat salımını bloke etme yetenekleri sayesinde uyarılmış glutamat salımını azaltırlar (Barker-Haliski & White, 2015). NMDA tipi olmayan glutamat reseptörlerini hedefleyen diğer birçok ajan da epileptik beyindeki aşırı uyarıla bilirliği azaltmak için bu mekanizmalardan yararlanarak klinik öncesi ve klinik geliştirme araştırmaları da devam etmektedir (Faught, 2014). En önemlisi lamotrijin olmak üzere bazı AEİ'rın presinaptik nöronlarda glutamat salımını seçici olarak azalttığı bildirilmiştir (Leach, Baxter, & Critchley, 1991). Bu etkiler deneysel olarak gözlemlenmiş olsa da, muhtemelen glutamaterjik terminallerdeki sinaptik vezikül salım mekanizması üzerindeki herhangi bir spesifik etkiden ziyade presinaptik sodyum ve / veya kalsiyum kanalları üzerinde önleyici bir etkiyi yansıtır. Nörotransmiter salınımı üzerinde daha doğrudan bir etki, AEİ levetirasetam ve onun analoğu brivaracetam tarafından üretilebilir. Levetirasetam başlangıçta hücresel düzeyde nasıl davrandığına dair net bir gösterge olmaksızın epilepsi tedavisi için geliştirilmiş ve lisanslanmıştır. Daha sonraki araştırmalarda bu ilacın memeli beyninde ilaç için spesifik bir bağlanma bölgesinin de sinaptik vezikül proteini 2A (SV2A) olduğu tanımlanarak belirlenmiştir. Bu proteinin hem levetirasetam hem de brivarasetamın birincil hedefi olduğu düşünülmektedir (Lynch et al., 2004).

İyon kanalları üzerinde etki

Nöron membranında yer alan voltaja bağlı sodyum (Na) kanallarını bloke ederek etki:

Voltaj kapılı sodyum kanalları, nöronal aksiyon potansiyellerinin yükselen fazından sorumludur. Nöronlar aksiyon potansiyeli eşiğine kadar depolarize edildiğinde, sodyum kanalı proteini depolarizasyonu algılar ve birkaç yüz mikro saniye içinde kanalı kapalı ((dinlenme) iletken olmayan) durumdan sodyum akısına izin veren açık (iletken) duruma dönüştüren konformasyonel bir değişikliğe uğrar. Birkaç milisaniye içinde kanal, sodyum iyonlarının akışını sonlandırarak inaktive olur. Kanal daha sonra bir depolarizasyon ile tekrar aktif hale getirilmeden önce yeniden polarize edilmelidir.

Voltaj bağımlı sodyum (Na_V) kanalları, eylem potansiyelleri oluşturmak için önemlidir ve toplu olarak sodyum kanal blokerleri olarak adlandırılan birçok AEİ tarafından hedeflenir. Bu AEİ grubu karbamazepin, okskarbazepin, LTG, lakozamid (LCM), eslikarbazepin asetat ve fenitoini içerir (Tablo 1). Na_V kanalları ayrıca topiramat, zonisamid (ZNS), rufinamid, Felbamat ve VPA'dan da etkilenebilir (Kobayashi, Endoh, Ohmori, & Akiyama, 2020).

Tablo 1. *Epilepsi tedavisinde kullanılan Sodyum kanal blokörleri*

Etken madde ismi	İlk onay yılı
Fenitoin	1936
Karbamazepin	1965
Lamotrigine	1991
Okskarbazepin	2000
Rufinamid	2007
Lakozamid	2008
Eslikarbazepin asetat	2009

Kalsiyum kanalını inhibe edici etki:

Kalsiyum iyonları, zar potansiyelinde kalsiyumun neden olduğu değişiklikler gibi elektrojenik fonksiyonları(Cain & Snutch, 2013) ve kalsiyuma bağımlı enzimlerin aktivasyonu gibi hücre içi haberci rolleri(Hook & Means, 2001) sayesinde, hücre sinyallerinin devam ettirilmesinde kritik aracılarıdır. Kalsiyum iyonları, nörotransmiter / hormon salımı (Wheeler, Randall, & Tsien, 1994), gen transkripsiyonunun aktivasyonu(Dolmetsch, Pajvani, Fife, Spotts, & Greenberg, 2001) ve kas kasılması(Tanabe, Beam, Adams, Niidome, & Numa, 1990) olmak üzere geniş birçok fizyolojik

süreci etkilemektedir. Sonuç olarak, riskli kalsiyum sinyallemesi ile sonuçlanan süreçler, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve çok çeşitli nörolojik problemler gibi bir dizi patofizyolojik duruma yol açabilir (Simms & Zamponi, 2014). Kalsiyum kanal düzensizliği, ağrı, Parkinson hastalığı ve epilepsi (Simms & Zamponi, 2014) dahil olmak üzere bir dizi bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, kalsiyum kanalları terapötik müdahale için önemli hedefler olarak kabul edilir.

Tablo 2. *: Epilepside klinik kullanım için onay almış kalsiyum kanal blokörleri*

Bileşik	Hedef Kanal	Ana endikasyon	Referans
Lamotrigine	R tipi kanallar	Epilepsi ve bipolar bozukluk	(Glauser et al., 2010; Iyer & Marson, 2014; Pisani et al., 2004)
Gabapentin	Cavα2δ alt birimleri	Ağrı ve epilepsi	(Johannessen Landmark, Beiske, Baftiu, Burns, & Johannessen, 2015)
Pregabalin	Cavα2δ alt birimleri	Ağrı ve epilepsi	(Johannessen Landmark et al., 2015)
Topiramate	R tipi kanallar	Epilepsi	(Dibue et al., 2013)
Zonisamid	T tipi kanallar	Epilepsi	(Matar et al., 2009)
Ethosuximide	T tipi kanallar	Epilepsi	(Cheng, Lin, Chen, Yang, & Chiou, 2007; Deckers, Genton, Sills, & Schmidt, 2003)
Levetirasetam	N ve P/Q Tipi kanallar	Epilepsi	(Pisani et al., 2004)
Fenobarbital	N, T ve P/Q Tipi kanallar	Epilepsi	(Loscher & Rogawski, 2012)
Valproate	T tipi kanallar	Epilepsi ve bipolar mani	(Ziyatdinova et al., 2011)

Sinir sisteminde kalsiyum kanalları dendritler, hücre gövdesi ve sinir terminalleri olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Bu kanallar sinapslarda sinir sonlanmalarındaki nörotransmiter salınımını sağlarlar. Özellikle talamusta yer alan T- tipi kalsiyum kanalının jeneralize absans tipi nöbet oluşumunda rol aldığı ve bu nedenle etosüksimid (ESM) gibi antiepileptiklerin T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek nöbeti engellediği belirtilmiştir (Deckers et al., 2003). Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanalları (Ca_V), membran depolarizasyonunda, nörotransmiterlerin sinaptik salınımını tetikleyen kalsiyum iyonlarının akışına izin verir. Gabapentin ve pregabalin, bu aktiviteyi, özellikle uyarıcı nöronların presinaptik terminallerinde, Ca_V' nin bir yardımcı alt birimi olan α2δ proteinine bağlanarak inhibe eder (Patel & Dickenson, 2016; Rogawski et al., 2016). Yüksek voltajla aktive

olan kalsiyum kanallarının lamotrigin (LTG), levetirasetam (LEV) ve fenobarbital (PB) (Loscher & Rogawski, 2012; Pisani et al., 2004) tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Farklı tip kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlar Tablo 2.'de özetlenmiştir.

K kanalları üzerinde güçlendirici etki:

Voltaj kapılı potasyum kanalları, aksiyon potansiyelinin ateşlemesinin ardından hücre zarının repolarize olması ve nöronal uyarılabilirliğin devamı için kritik öneme sahip belirleyicidir ve bireysel nöronlarda iyon giriş ve çıkış arasındaki dengeyi düzenleyen sorumludur. Grup olarak oldukça heterojendirler. 40'tan fazla voltaj kapılı potasyum kanalı α alt birimleri tanınır ve bunların çoğu yapısal olarak voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarının α alt birimine benzerdir (Gutman et al., 2005). Voltaj kapılı potasyum kanalları (K_v) on iki alt aileye ayrılarak sınıflandırılmıştır (K_{v1}-K_{v12})(Kuang, Purhonen, & Hebert, 2015). Voltaj bağımlı potasyum kanalları ana fonksiyonlarına göre iki gruba ayrılmışlardır. Bunlardan biri hızlı aktive ve inaktive olan çoğunlukla K_{v4} ü içeren grup diğeri ise tamamen inaktive olmayan ve açıldıktan sonra gecikmeli yanıt veren gruptur (Christie, 1995). Antiepileptik olarak kullanılan Retigabin Kv7 kanalını aktive eden ilk potasyum kanalı etkili bir maddedir(Gunthorpe, Large, & Sankar, 2012).

Antiepileptik İlaçların Sınıflandırılması

AEİ'ler, birinci, ikinci ve üçüncü nesil olarak 3 grupta sınıflanmaktadır. İlk nesil 1857-1958 yılları arasında pazarlana potasyum bromid, fenobarbital, fenitoin, pirimidon, trimetadion, asetazolamid, mefenitoin, etosüksimid gibi çeşitli ilaçlar içermektedir. İkinci nesil AEİ'lere karbamazepin, valproat ve 1960 ile 1975 arasında tanıtılan klonozepam gibi bazı benzodiazepinler dahil olmaktadır. Üçüncü nesil ise klinik olarak terapötik seçenekleri genişleten pregabalin, vigabatrin, lamotrigin, zonisamid, topiramat, okskarbazepin, felbamat, gabapentin, tiagabin, levetirasetam, rufinamid, lakosamid, eslikarbazepin gibi ilaçlardır (Loscher & Schmidt, 2011). Antiepileptik olarak kullanılan bazı ilaçlara ait (yarılanma süresi, eliminasyon şekli, doz aralıkları gibi) kısa bilgiler Tablo 4. de ilaç olarak onay yılları ise Tablo 3 gösterilmiştir.

Tablo 3 *Antiepileptik ilaçların tarihlere göre tedavide kullanıma başlamaları*

Onay yılı	Etken Madde İsmi	Onay yılı	Etken Madde İsmi
1857	Bromürler	1995	Lamotrigine (LTG)
1912	Fenobarbital (PB)	1997	Topiramate (TPM), tiagabin (TGB)
1937	Fenitoin (PHT)	1999	Levetiracetam (LEV)
1944	Trimethadione	2000	Okskarbazepin (OXC), zonisamid (ZNS)

1954	Primidon	2005	Pregabalin (PGB)
1960	Ethosuximide (ESM)	2008	Lacosamide (LCM), rufinamide (RUF)
1963	Diazepam	2009	Vigabatrin (VGB)
1974	Karbamazepin (CBZ)	2011	Retigabine
1975	Klonazepam (CZP)	2011	Clobazam
1978	Valproate (VPA)	2012	Perampanel
1993	Felbamate (FBM), gabapentin (GBP)	2013	Eslicarbazepine

Tablo 4 *Bazı AEİ'lere ait kısa bilgiler.*

İlaç	Absorpsiyon biyoyararlanımı (%)	Eliminasyon yarı ömrü (h)	Eleme yolları	En yaygın doz (mg / gün)	Doz aralığı (mg / gün)
Fenitoin	Yavaş 85–90	8–24	Karaciğer metabolizması	300	100–600
Karbamazepin	Yavaş 75–80	9–40	Karaciğer metabolizması	600	400–2000
Lamotrigine	Hızlı 95–100	22–36	Glukuronidasyon	200	100–800
Okskarbazepin	Hızlı 95–100	8–10	Karaciğer metabolizması	1200	600–2400
Rufinamid	Yavaş ≥85	6–10	Karaciğer metabolizması	1600	800–3200
Lakozamid	Hızlı 95–100	12–16	Metabolizma, %40 renal atılım	200	100–600
Eslikarbazepin asetat	Hızlı 90	13–20	Glukuronidasyon, renal atılım	800	800–1600

Birinci nesil antiepileptik ilaçlar

Bromidler

Bromidler özellikle de potasyum bromid, bilimsel klinik etkinlik raporlarının ardından kullanılan ilk "modern" antikonvülsan olarak kabul edilmiştir. Epilepsi tedavisinde yıllar içinde, ciddi toksisitesinin görülmesinin ardından kullanımı azalsa da çok ciddi bebeklik veya çocukluk dönemi başlangıçlı epileptik ensefalopati formlarının tedavisinde faydalı olmaktadır (Kobayashi et al., 2020). Her ne kadar belirgin nefrotoksisite ve ototoksisite ile akut zehirlenme vakaları bildirilmiş olsa da, kronik toksisitede görülebilmektedir. Kronik zehirlenme, güçsüzlük, yorgunluk, baş ağrısı, sinirlilik, psikoz, huzursuzluk ve bazen koma gibi yan etkiler de söylenebilir (Holtkamp, 2016)

Asetazolamid

Asetazolamid (N-5-(sülfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il-asetamid) 1952 yılında deneysel olarak antikonvülsan etkinliği gösterildikten sonra 1956'da

nöbet önleme etkinliğinin olduğu kanıtlanmıştır. Petit mal ve lokalize olmayan nöbetlerin, refrakter fokal ve jeneralize epilepsilerin yardımcı tedavisinde kullanılmaktadır. Genel olarak tüm nöbet tiplerine yardımcı olarak 250-750 mg/gün dozlarında kullanılmıştır. Diğer AEİ'lere göre daha düşük toksisiteye neden olup, belirgin doz yoğunluğuna ihtiyaç duyulmadan aralıklı olarak nöbet kontrolü için kullanılabilmektedir. Ketojenik diyet veya topiramat ve zonisamid gibi karbonik asidraz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında, metabolik asidoz ve böbrek taşları riskini arttırabilmektedir(-Farzam & Abdullah, 2020). Geçici hipokalemi, hafif poliüri, huzursuzluk, parestezi, anoreksi, baş ağrısı, bulantı, ishal ve uyuşukluk sık görülen yan etkileridir(Kobayashi et al., 2020)

Etosüksimid

Etosüksimid absans nöbetlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Epilepsi hastalarının %50'sinde absans nöbetlerini kontrol eder ve bu nöbet sıklığını % 40 ila %45 oranında azaltmaktadır (Czapinski et al., 2005). Süksinimitler arasında, etosüksimid, yoksunluk nöbetlerine karşı en yüksek etkinliğe ve en az toksisiteye sahip antiepileptiktir. Bu etkinlik ve güvenlik kombinasyonundan dolayı, etosüksimid, 1958'de piyasaya sürülmesinden bu yana absans nöbetleri için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmiştir. Anksiyete, depresyon, görsel ve işitsel halüsyonlar, aralıklı bilinç bozukluğu gibi yan etkileri görülmektedir. Kronik kullanıma bağlı olarak etosüksimidin olumsuz etkileri kümülatif dozla ilgili ortaya çıkmaktadır. Birkaç yıl etosüksimid tedavisi sonrasında ciddi bradikinezi ve parkinson sendromu da görülebilmektedir (Czapinski et al., 2005). Uyuşukluk, baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi sık görülen etkilerin yanı sıra kandisrazileri, sistemik lupus eritematoz gibi ciddi yan etkiler de görülebilmektedir. Dikkat edilmesi gereken diğer husus ise, hastanın önceden var olan böbrek veya karaciğer hastalığının belirlenmesidir(Sankaraneni & Lachhwani, 2015).

Trimetadion

Bir oksazolidin türevi olup, refrakter devamsızlık nöbetlerinin tedavisinde etkili olmaktadır. Oral yolla verildiğinde hızlı bir şekilde emilirek plazma proteinlerine bağlanması yavaşlanmaktadır. Aktif bir antikonvülsan olan dimethadiona indirgenir ve dimethadiona dönüşüm oranı hızlıdır, fakat eliminasyon hızı yavaştır. Yan etkileri hematolojik (nötropeni, pansitopeni), hemeralopia (gün körlüğü), fotofobi, diplopi, dermatolojik yan etkiler, uyuşukluk ve nefrotoksik sendrom (albuminüri) şeklindedir. Fetal trimethadion sendromu gibi teratojenik etkiside görülmektedir (Nagai, 2001).

Fenobarbital

Fenobarbital (5-fenil-5-etilbarbitürik asit) antikonvülsan bir ilaç olup, jeneralize tonik-klonik ve parsiyel nöbetleri tedavi etmek için kullanılmaktadır(Thibault et al., 2020). Etkisini GABA inhibisyonunun arttırılması, klorür kanal açıklığını uzatarak postsinaptik $GABA_A$ reseptör aracılı klorür akımlarını arttırılması, kalsiyum bağımlı etki potansiyellerinin konsantrasyona bağlı azalması ile gerçekleşmektedir. Oral ve parenteral yolla uygulamada biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir. Nöbetlerin hafifletilmesi amacıyla kullanılır. Yeni doğanlarda ilk seçenek ilaç olsa da, status epileptikusun intravenöz tedavisi için benzodiazepin ve fenitoinden sonra üçüncü seçenek bir ilaçtır (Thibault et al., 2020). Fenobarbitalin çoğu karaciğerde hepatik sitokromlar (CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2E1) tarafından metabolize edilmektedir. Ciddi yan etkileri az olan, düşük toksisiteye sahip bir ilaçtır. En sık görülen yan etkisi morbiliform döküntüdür. Bu durum ilacın kullanımı devam ederken dahi tedavi edilebilmektedir (Brink, 2010). Genel olarak 1 g dozda ciddi yan etkiler görülür ve 2-10 g dozda ise genellikle ölümle sonuçlanabilmektedir. Nistagmus, ataksi, uyku hali, uyuşukluk, akciğer ödemi ve solunum yetmezliği fenobarbitalın olası advers etkileridir. Hemodiyalizle fenobarbitalı kandan uzaklaştırmak mümkündür ve bu nedenle aşırı doz fenobarbital alındığı durumlarda yararlı bir işlem olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımında psikolojik ve fiziksel bağımlılık oluşabilmektedir (Thibault et al., 2020).

Primidon

Kimyasal formulü 5-etil dihidro-5 fenil-4,6 olup yetişkin hastalarda kısmi ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde feniton ve karbamazepin kadar etkili olduğu bilinmektedir. Uzun süreli tedaviler sırasında pirimidon tek başına değil, aktif metaboliti fenobarbital ile birlikte etki eder. Primidon, aşırı düşük çözünürlüğünden dolayı parenteral olarak değil, 250 ve 50 mg-lık tabletler ve şurup (50mg/mL) olarak verilmektedir. Tablet oral yolla alındıktan sonra çocuklarda ilk dozdan 4-6 saat, yetişkinlerde ise yaklaşık 3 saat sonra serum seviyelerinde tespit edilebilmektedir. Primidonla birlikte bazı ilaçların, örneğin asetazolamidin kullanımı emilimini azaltabilir. Primidonla tedavi sırasında nörotoksik yan etkilerin sıklığında artış görülebilmektedir. Fenobarbitala alerjisi olan hastalara primidon verilmemelidir. Bazı hastalarda, düşük dozlarda primidon kullanımından sonra uyku hali, ataksi, baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi yan etkilere görülmektedir (Asconapé, 2014).

İkinci Nesil Antiepileptik İlaçlar

Karbamazepin

Karbamazepin dünya genelinde en eski AEİ'lerden biridir. Voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek ve hiperaktif sinir membranlarını stabilize ederek tekrarlanan nöronal boşalmayı engellemektedir (Gierbolini, Giarratano, & Benbadis, 2016). Fokal epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Karbamazepin kısmi nöbetler, jeneralize tonik-klonik, karışık nöbet düzenleri, mani, bipolar depresyon, psikoz olduğu durumlarda reçete edilmektedir. Karaciğerde metabolize olarak renal yolla atılmaktadır. Epilepsi hastalarında karbamazepin ile tedavinin güvenli ve etkili olmasının yanı sıra, yaklaşık % 30 ila 40 arasında hastaların tedaviye iyi yanıt vermediği de bilinmektedir. Terapötik dozlarda karbamazepin kullanımı, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi etkilemekte ve sedasyon, ataksi, baş dönmesi, bulantı, kusma, kabızlık ve diyare gibi yan etkiler görülebilmektedir. Karbamazepin ile uzun süreli tedavinin, plazma lipidlerini değiştirebildiği, seks hormonlarının konsantrasyonunu değiştirdiği, hiponatremiye neden olduğu, iştahı arttırdığı ve kilo alımına sebep olduğu, beyaz kan sayısını azalttığı, hücreleri ve birkaç alerjik reaksiyonu indüklediği de bilinmektedir (Gierbolini et al., 2016).

Valproik asit

Valproik asit renksiz sıvı halinde bir yağ asitidir. Formülasyonlarının çoğu tuzlar (magnezyum valproat, sodyum valproat) olduğundan, valproik asit genellikle valproat olarak adlandırılmaktadır. Kompleks parsiyel nöbetlerde, basit ve karışık absans nöbetlerinde monoterapi veya ek tedavi olarak, yokluk nöbetlerini içeren çoklu nöbet tiplerinde ise sadece ek olarak kullanılmaktadır. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde kullanımı sadece tam nöbet kontrolü değil, aynı zamanda EEG'nin normalleştirilmesi yönündedir. Valproik asit farklı psikiyatrik ve nörolojik durumlarda, epilepsi, nöropatik ağrı, tremor ve migren profilaksisinde, bipolar affektif bozukluklarda, şizoaffektif bozukluklarda, şizofrenide de yaygın olarak kullanılan bir AEİ'dir (Shaikh, Liu, Li, Cao, & Guo, 2018). Bu ilaç voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinden GABA etkinliğini arttırarak etki etmektedir. Bunun dışında valproik asidin sinyal transdüksiyon sistemi ara kademeleri üzerinde düzenleyici etkileri de bulunmaktadır. Voltaj kapılı sodyum kanallarından iyonların geçişini yavaşlatarak abartılı nöronal iletiyi hafiflettiği, sodyumun nöronlara geçişini azaltarak glutamat salınımını azalttığı ve eksitatör nöronların inhibe olmasını sağladığı bilinmektedir. GABA'nın salıverilmesini arttırarak, geri alımını azaltarak veya yıkımını yavaşlatarak inhibitör etkiyi arttırmaktadır (Rahman & Nguyen, 2020). Tedavi edici özelliğinin yanı sıra bulantı, diyare, kusma, pankreatit, metabolik etkiler arasında lökopeni, anemi, trombositopeni,k anama, hipofibrinojenemi,

yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, hiperosmolarite, hipernatremi, hipokalsemi, hipoglisemi, methemoglobinemi, rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, hipotermi, hipotansiyon, taşikardi gibi yan etkileri de mevcuttur (Rahman & Nguyen, 2020). Bunların yanı sıra beyin atropisi, nötropeni, kemik iliği baskılanması gibi hayatı tehdit edici tehlikeli yan etkileri degörülmektedir. Karaciğer yetmezliği ile nadir görülen hepatotoksisite (özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda) bazen ciddi ve ölümcül olabilen yan etkisidir (Shaikh et al., 2018).

Klonazepam

Klonozepam miyoklonik kasılmalar ve tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanılan bir benzodiazepin türevi AEİ'dir. Klonozepam kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde ilacın geri çekilmesi sonucunda nöbetlerde şiddetlenme görülmektedir Diğer benzodiazepinler gibi, yalnızca öğrenme güçlüğü çeken insanlara son çare olarak reçete edilmelidir. Klonozepam, yoksunluk nöbetleri ile meydana gelen ani dalga deşarjını bastırır ve motor nöbetlerinde nöronal deşarjın sıklığını, süresini ve yayılımını azaltır. Terapötik dozu 20 ila 80 mg/mL'dir ("Clonazepam," 2012). Klonazepam karaciğerde ilk olarak CYP3A4 ile 7-amino-klonazepam'a metabolize edilir. Sonra 7-amino-klonazepam sırasıyla 7-asetamido-klonazepam oluşturmak üzere asetilasyonla, N-asetil-transferaz yoluyla metabolize edilir. Klonazepamın eliminasyonun yarılanma ömrü 17-56 saat, enzim indükleyici AEİ kullanan erişkin hastalarda 12-46 saattir.

Klonozepam diğer benzodiazepinlerinkine benzer bir farmakolojik profile sahip olup, anksiyolitik, yatıştırıcı ve serotoninerjik özellikleri var olmaktadır. Klonazepam ,merkezi serotonin sentezini uyararak GABA iletimini kolaylaştırır. Klonazepamın yüksek bağlanma afinitesi olup, nöbetler dışında çeşitli klinik durumlarda da etkinliğe sahiptir. Sedasyon, yorgunluk, depresyon, uyuşukluk, ataksi, konuşma, baş dönmesi, sinirlilik, aşırı uyarılma, ağız kuruluğu yan etkileridir. Kronik kullanımda yoksunluk sendromu, solunum depresyonu, özellikle aşırı dozda santral sinir sistemi depresanları ile birlikte alındığında, nadiren karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, kan bozuklukları gibi hayatı tehdit eden etkileri de vardır("Clonazepam," 2012).

Üçüncü Nesil Antiepileptik İlaçlar

Felbamat

Felbamat (2-fenil-l, 3-propandiol dikarbamat), $C_{11}H_{14}N_{12}O_{14}$ formülüne sahip, erime noktası 151-152°C olan ve suda nispeten çözünmeyen beyaz kristal bir tozdur. Lennox-Gastaut sendromunda (ek tedavi) kısmi ve sekonder jeneralize nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Sodyum kanallarının blokajı, $GABA_A$ aracılı inhibisyonun güçlendirilmesi ve NMDA

aracılı tepkilerin antagonizması ile etki etmektedir. Karaciğer toksisitesi ve aplastik anemi felbamatın ciddi yan etkileridir (Leppik ve White, 2009). Yaygın yan etkiler arasında baş dönmesi, mide bulantısı, uyku hali ve yorgunluk bulunur. Nadir fakat potansiyel olarak şiddetli yan etkiler arasında intihar düşünceleri ve davranışları, aplastik anemi ve akut karaciğer yetmezliği bulunur ("Felbamate," 2012).

Gabapentin

Başlangıçta bir spazmolitik ajan olması amaçlanmasına rağmen, epilepsiyi tedavi etmek için geliştirilmiştir. İlk olarak gabapentin, 1993 yılı sonunda, 12 yaşın üzerindeki hastalarda sekonder jeneralize olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisi için yardımcı madde olarak 1993 yılının sonunda ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmasının ardından 2002 yılında, Amerika Birleşik Devletlerinde postherpetik nevraljinin tedavisi için de onaylanmıştır (Irving et al., 2009). GABA reseptörleri ile kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Ancak gabapentinin kan-beyin bariyerini serbestçe aştığını ve nörotransmiterler üzerinde etki ettiği bilinmektedir. GABA'ya benzer bir yapıya sahip olmasına rağmen, GABA reseptörlerine bağlanmaz ve GABA'nın sentezini veya alımını etkilemez. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının, özellikle de alfa-2-delta-1'in varlığına karşılık gelen bağlanma bölgeleri için yüksek bir afinite göstererek çalışır. Presinaptik alanda uyarıcı nörotransmiterlerin salınmasını engeller. Eliminasyon yarılanma ömrü 5 ila 7 saattir. Hafif yan etki profiline sahiptir. En yaygın yan etkiler yorgunluk, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Sedasyon, kilo alımı, ataksi, titreme, mide bulantısı ve diplopi gibi yan etkilerde görülmektedir. Daha seyrek görülen ciddi yan etkileri; intihar, depresyon, steven-johnson sendromu, anafilaksi, anjiyoödem, eritema multiforme, rabdomiyoliz şeklindedir ve ilacın aniden kesilmesi durumunda çekilme nöbeti veya yoksunluk semptomları görülebilmektedir(Yasaei, Katta, & Saadabadi, 2020).

Lamotrijin

Etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da yapılan çalışmalara göre seçici olarak sodyum kanallarını bağladığını, presinaptik nöronal membranları stabilize ettiğini ve glutamat salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca voltajla aktive olan kalsiyum kapılı kanallarla etkileşime girerek geniş bir aktivite yelpazesine katkıda bulunabileceğine dair de bir teori öne sürülmüştür. Kısmi nöbetler, primer jeneralize tonik-klonik nöbetler ve genel Lennox-Gastaut sendromu nöbetlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Lamotrijin, hastanede kalmayı ve bu ilacın kesilmesini gerektiren ciddi döküntülere neden olabilir. Döküntü şiddeti değişiklik gösterir ancak Stevens-Johnson sendromu için risklidir. Lamotrijinin kesilmesi sırasında yoksunluk nöbetleri olasılığı vardır ve bu yüzden ilaç doz azaltılarak ke-

silmelidir. Ciddi sayılabilecek yan etkiler arasında çoklu organ duyarlılığı, kan diskrazileri, intihar davranışı / düşünceleri, aseptik menenjit, status epileptikus ve epilepside ani açıklanamayan ölüm bulunur. Bulantı ve kusma, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, kserostomi, ödem, dismenore, kilo değişiklikleri, kabızlık, karın ağrısı, acı, halsizlik, uykusuzluk, uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi, diplopi ve baş ağrısı lamotrijinin sık görülen yan etkileridir(Betchel, Fariba, & Saadabadi, 2020).

Levetirasetam

Etki mekanizmasının, sinaptik vezikül proteini 2A (SV2A) bağlanması yoluyla olduğuna inanılmaktadır. SV2A proteini, kalsiyuma bağlı veziküler nörotransmiter salınımına aracılık eden salgı vezikül zarlarının bir parçasıdır. LEV'nin SV2A'ya bağlanmasının vezikül salım hızını düşürdüğü görülmektedir. Levetirasetam ayrıca potasyum ve N-tipi kalsiyum kanallarını da inhibe eder. Levetirasetam, kısmi nöbetler, miyoklonik nöbetler ve tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanılan yeni, antiepileptik bir ilaçtır. 2000 yılında FDA, oral formülasyonun fokal nöbetler, miyoklonik nöbet ve birincil jeneralize nöbetlerin tedavisi için yardımcı tedavi olarak kullanılmasını onayladı. FDA, 2006 yılında intravenöz levetirasetamı (LEV), oral formülasyonun tolere edilmediği durumlarda yardımcı antikonvülsan tedavi olarak 15 yaşından büyük hastalarda kullanım için onayladı. Avrupa'da kısmi nöbetlerin tedavisi için tek bir ajan olarak ve kısmi nöbetler, tonik-klonik nöbetler ve miyoklonik nöbetler için ek tedavi olarak onaylanmıştır. Diğer antiepileptik ilaçlarla kimyasal etkileşimi yoktur. Olumlu güvenlik profili, farklı etki mekanizması ve daha az ilaç etkileşimi, onu nöbetlerin tedavisi için çekici bir terapötik seçim haline getirmektedir (Kumar, Maini, & Kadian, 2020).

Endikasyonları

- *Miyoklonik nöbetler* : Yetişkinlerde miyoklonik nöbetlerin ve 12 yaş ve üstü ergenlerde juvenil miyoklonik epilepsinin tedavisinde yardımcı tedavi olarak kullanım için onaylanmıştır.

- *Kısmi nöbetler:* Epilepsili bir ay veya daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde kısmi nöbetlerin tedavisinde yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.

- *Primer jeneralize tonik-klonik nöbet:* Yetişkinlerde ve idiyopatik jeneralize epilepsili 5 yaşından büyük çocuklarda birincil jeneralize tonik konik nöbetin tedavisi için yardımcı tedavi için kullanılır.

Levetirasetam hızla emilir ve çok yüksek (% 96) biyoyararlanıma sahiptir. Doruk plazma konsantrasyonuna, oral uygulamadan yaklaşık bir saat sonra ulaşılır. Yiyecekler maksimum konsantrasyona ulaşma süresini yaklaşık yarım saat geciktirebilir, ancak emilimin kapsamını etkilemez.

Yalnızca% 10'dan daha azı proteine bağlıdır, bu nedenle protein bağlanma yerleri için diğer ilaçlarla rekabet etmez. Yoğun bir şekilde metabolize edilmez ve neredeyse% 66'sı böbrekler tarafından değişmeden atılır (Kumar et al., 2020). Önerilen minimum doz günde iki kez 500 mg'dır. Bazı yaşlı yetişkinler, günde 500 mg kadar düşük doza yanıt verebilir. Düşük dozda başlanmalı ve klinik yanıt için titre edilmelidir. Klinik yanıta ulaşılana kadar dozu 1 ila 2 haftalık aralıklarla 250 veya 500 mg artırın. Önerilen maksimum doz günde 3000 mg'dır. Karaciğer yetmezliği için genellikle dozaj ayarlamasına gerek yoktur. Bununla birlikte, ciddi karaciğer hastalığı olan Child-Pugh C'de LEV'nin toplam vücut klerensinin yarı yarıya azaldığına dair raporlar vardır. Bu nedenle, şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda önerilen dozun yarısı başlatılmalıdır. LEV böbrekler yoluyla atılır, bu nedenle böbrek yetmezliği eliminasyon oranını azaltır ve dozun azaltılmasını gerektirir. Gebelik kategorisi C dir.

Yan etkileri

- Merkezi sinir sistemi (CNS): En yaygın yan etkiler, uyku hali, yorgunluk, duygudurum dalgalanmaları, baş ağrısı, ajitasyon, sinirlilik, saldırganlık, depresyon, hafıza kaybı, kafa karışıklığı, parestezi, bilişte azalma ve artan intihar riski gibi nörodavranışsaldır. Çoğu zaman yan etkiler hafiftir. Hastaların yaklaşık% 1'i psikoz, halüsinasyonlar ve intihar düşünceleri gibi ciddi yan etkiler yaşar. Bu yan etkiler, tedavinin ilk ayında daha yaygındır ancak tedavi sırasında herhangi bir zamanda gelişebilir ve ilaç kesildiğinde düzelebilir. Doz azaltımı, davranış problemlerinde iyileşme ile ilişkilidir.

- Kardiyovasküler (CVS): Bebeklerde ve çocuklarda artmış diyastolik kan basıncı

- Gastrointestinal (GI): Kusma, karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık

- Enfeksiyonlar: Farenjit,% 7 ila% 15 hastada rinit bildirilmiştir.

- Aşırı duyarlılık reaksiyonları: LEV kullanımıyla nadiren ciddi, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar, anjiyoödem, anafilaksi, Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, kurdeşen, solunum sıkıntısıdır.

- Hematolojik: LEV kullanımı ile lökopeni, eozinofili ve nadiren pansitopeni bildirilmiştir (Kumar et al., 2020).

Okskarbazepin

Okskarbazepin, 2000 yılında piyasaya çıkan karbamazepinin 10-keto türevidir. Ancak, okskarbazepin ve karbamazepin arasındaki küçük yapısal farklılıklar, metabolik yolların indüksiyonunda ve iki ilacın metabolizmasında önemli farklılıklara yol açmıştır. Okskarbazepin, uzatılmış

salımlı (XR) olarak mevcuttur. Antikonvülsanlar ve voltaja duyarlı sodyum kanalı antagonistleri olarak bilinen bir ilaç sınıfının üyesidir. Okskarbazepin, epilepsili erişkinlerde kısmi nöbetler veya 4-16 yaş arası epilepsili çocuklarda kısmi nöbetler için FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ilaç, nöbetlerin yönetimi için monoterapi veya başka bir ilaca yardımcı olarak yararlıdır. Okskarbazepin ayrıca bipolar bozukluk için bir seçenektir; ancak henüz FDA tarafından onaylanmamıştır(Preuss, Randhawa, Wy, & Saadabadi, 2020).

Okskarbazepin, sodyum kanallarına bağlanır ve yüksek frekanslı tekrarlayan nöronal ateşlemeyi engeller. Okskarbazepin ayrıca glutamat salınımını da inhibe eder. Bu ilaç karaciğer tarafından metabolize edilir ve böbrekler tarafından atılır. Okskarbazepin çok hızlı bir şekilde aktif metaboliti olan (monohidroksi metaboliti, MHD) olan likarbazepine dönüşür. Likarbazepine, okskarbazepinin nöbet önleyici aktivitesinden sorumludur. Okskarbazepinin yarı ömrü 1 ila 3,7 saattir, likarbazepinin yarı ömrü ise 8 ila 10 saattir. Okskarbazepinin östrojen metabolizmasında rol oynayan CYP3A4'ün zayıf bir indükleyicisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanıldığında oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Ayrıca zayıf bir CYP2C19 inhibitörüdür ve çok yüksek dozlarda kullanıldığında fenitoin konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Karbamazepin gibi CYP3A4 inhibitörlerinden etkilenmez. Okskarbazepin şu anda sadece oral dozaj formunda mevcuttur. Oral uygulamadan sonra hızlı ve neredeyse tam yaklaşık % 95 emilim gösterir. Okskarbazepin için olağan doz aralığı günde 1200 ila 2400 mg'dır(Preuss et al., 2020).

Okskarbazepin, voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke etmesi nedeniyle merkezi sinir sistemi (CNS) yan etkilerine neden olabilir. Hastaların okskarbazepin alırken yaşadığı bazı yaygın yan etkiler sedasyon, baş dönmesi, anormal yürüyüş, baş ağrısı, ataksi, yorgunluk, kafa karışıklığı, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı veya döküntüdür. Hiponatremi ve artmış intihar düşüncesi, hastaların okskarbazepin alırken karşılaşabilecekleri en tehlikeli ve yaşamı tehdit eden yan etkilerden ikisidir. Hastaların az bir kısmında kilo alımı ve sedasyon da görülebilir(Preuss et al., 2020).

Topiramat

Spesifik olarak topiramat (TPM), monoterapi epilepsisi, yardımcı tedavi epilepsisi ve migren bozukluğunun tedavisi için ilk olarak 1996 yılında FDA tarafından onaylanmış bir antikonvülsan ilaçtır. Primer jeneralize başlangıçlı tonik-klonik nöbetler veya kısmi başlangıçlı nöbetler olan iki yıl veya daha eski epilepside monoterapi için onay almıştır. Yardımcı terapi, birincil genel başlangıçlı tonik-klonik nöbetler, kısmi başlangıçlı nöbetler ve Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetler olan yetişkinler ve 2 ila 16 yaş arasındaki pediyatrik popülasyonlar için onaylanmıştır. Migren

bozukluğu için yetişkinlerde profilaksi onayına sahiptir (FDA, 2012). Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan bireyler için de kronik kilo yönetimi onayına sahiptir(Fariba & Saadabadi, 2020).

TPM, büyük olasılıkla nöbetler sırasında sürekli depolarizasyonların kontrolüne yol açan voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eder. AMPA / Kainate reseptörleri ile membran depolarizasyonunu azaltır ve inhibe edici etkileri artıran $GABA_A$ reseptör aktivitesini artırır. Zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve beyindeki asidoz, NMDA reseptör aktivitesini upregüle ederek nöbetlere karşı kısmi korumaya sahiptir. Yaygın yan etkiler arasında merkezi sinir sistemi tutulumu (parestezi, yorgunluk, bilişsel problemler, baş dönmesi, uyku hali, psikomotor yavaşlama, hafıza / konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik, kafa karışıklığı), endokrin / metabolizma (kilo kaybı, anoreksi), solunum (enfeksiyon), çeşitli (ateş, kızarma) görülür. Daha tehlikeli yan etkiler ise miyopi, glokom, oligohidroz ve hipertermi, metabolik asidoz, intihar eyilimi, fetal toksisite, hiperammonemi ve ensefalopati, böbrek taş oluşumu ve ilacın kesilmesinin en yaygın sebebi olan parestezidir. Metabolik asidoz gelişimini hızlandırabilir ve bu nedenle metabolik asidozu olan (veya eğilimli) kişilerde kontrendikedir(Fariba & Saadabadi, 2020).

Zonisamid

Bir sülfonamid grubu olan Zonisamid, 1,2 benzizoksazol türevi olup antiepileptik bir ilaçtır. İlk olarak 1972'de Japonya'da psikiyatrik bozuklukları ve 1990'dan beride epilepsiyi tedavi etmek için kullanılmaktadır. Erişkin epilepsi hastalarında kısmi nöbetlerin tedavisinde ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Voltaja bağlı sodyum ve T tipi kalsiyum kanallarının blokajı yoluyla etki eder. Muhtemelen glutamat salınımını da engeller. Zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür, ancak bu etki antiepileptik aktivitesinden sorumlu değildir. Oral uygulamayı takiben hızla emilir ve eşit olarak dağılır. Maksimum konsantrasyon 2 ila 5 saat içinde elde edilir. Biyoyararlanım yüksektir, ancak parenteral ürünün bulunmaması nedeniyle insanlarda mutlak biyoyararlanım bilinmemektedir. Esas olarak sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilir. Daha az oranda CYP 2C19 ve CYP 3A5 tarafından metabolize edilir. Metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir ve esas olarak böbrekler tarafından atılır. Yaklaşık olarak % 40'ı plazma proteinlerine, özellikle albümine bağlanır. Önerilen başlangıç dozu yetişkinler için günlük 100 ila 200 mg ve çocuklar için 2 ila 4 mg / kg / gün'dür. Günde bir veya iki kez kullanılır. Yetişkinlerde günlük 300-400 mg ve çocuklarda 4-8 mg / kg hedef idame dozuna ulaşmak için doz iki haftalık aralıklarla artırılmalıdır. Yetişkinlerde 600 mg / güne kadar olan dozlar kullanılmıştır, ancak çalışmalar 400 mg / gün'den fazla dozlar için daha fazla yan etki ve daha fazla etkinlik olmadığını göstermiştir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır; daha yavaş titrasyon ve sık

izleme önerilir. Glomerüler filtrasyon hızı 50 mL / dk'nın altında olan böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Baş dönmesi, uyku hali, iştahsızlık, ataksi, yorgunluk, anormal düşünce ve kafa karışıklığı zonisamid kullanımının yaygın yan etkileridir. Zonisamid, hafif ila orta derecede kilo kaybına neden olabilir. Obez hastalar veya diğer antiepileptik ilaçların kullanımına bağlı olarak kilo artışı yaşayanlar zonisamid eklenmesinden fayda görebilirler. Zonisamid veya sülfonamidlere karşı aşırı duyarlılığı veya şiddetli alerjik reaksiyonu olan hastalarda kontrendikedir. Depresyon ve psikoz, psikomotor yavaşlama, konsantrasyon zorluğu, konuşma veya dil problemleri, özellikle kelime bulma zorlukları zonisamidin merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etkileridir(Kadian & Kumar, 2020).

Lakozamid

Merkezi sinir sistemindeki voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonu ile hareket ettiği görülen, nörotransmisyon oranını azaltan ve hızlı, tekrarlayan nöronal ateşlemeyi azaltan işlevselleştirilmiş bir amino asit türevidir. 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir antikonvülsan olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır ve mevcut endikasyonlar, 4 yaş veya üzeri hastalarda, tek başına veya diğer anti-epileptik ajanlarla kombinasyon halinde kısmi başlangıçlı nöbetlerde kullanımı içindir. Lakozamidin iki ana etki mekanizması bilinmektedir. İlk mekanizması hızlı inaktivasyona müdahile etmeden seçici olarak voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırmaktır. İkinci etki mekanizması ise kollapsin cevap mediatör protein 2'yi inhibe ederek, kronik epilepside oluşabilecek nöronal büyümeyi inhibe etmektir. Yetişkinlerde oral uygulamada kısa süreli kullanım için oral (10 mg / mL) ve intravenöz formda (tek kullanımlık 20 mL'lik şişelerde 200 mg) olduğu gibi çözeltisi de mevcuttur. Başlangıç dozu günde iki kez 50 mg'dır ve sonraki dozajı günde ortalama 200 ila 400 mg'a yükselir. Yaklaşık% 40'ı değişmeden idrarla atılır ve metabolitleri inaktiftir. Yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, bulanık görme, mide bulantısı, yorgunluk ve titreme olabilir ("Lacosamide," 2012).

Vigabatrin

Vigabatrin ilk olarak 1974 yılında nöbetlerin tedavisi için formüle edildi. Beş yıl sonra, uyuşturucuyla ilgili klinik deneyler Avrupa'da başladı ve bunu 1980'de ABD izledi. Bu test, vigabatrinin 1989'da Birleşik Krallık pazarında onaylanmasına yol açtı ve daha sonra çocuk spazmları ve refrakter kompleks parsiyel nöbetler için yaygın olarak reçete edildi. Bununla birlikte, vigabatrin kullanan hastalarda artan periferik görme kaybı insidansı nedeniyle, yetkililer, etkinliğine rağmen 1997'de güvenliğiyle ilgili endişelerini dile getirdiler. Son olarak, 2009 yılında, bir dizi çalışmanın ardından, FDA, infantil spazmların tek bir ilaç olarak tedavisi için vigabatrin'i ve diğer anti-epileptik ilaçlara ek bir ilaç olarak refrakter kompleks

parsiyel nöbetlerin tedavisi için onayladı. GABA'yı parçalayan bir enzim olan gama-amino-butirik asit transaminazın (GABA-T) geri döndürülemez bir inhibitörüdür. Yapısal olarak ekstra vinil grubu olan GABA ile aynıdır. Bu gerçek göz önüne alındığında, sinaptik yarıkta GABA'yı serbest bırakan GABA-T için bir substrat görevi görür. Nöro-inhibe edici bir verici olan GABA konsantrasyonu, beyinde nöbet aktivitesini sonlandırarak artar. GABA-T'yi inhibe etmenin yanı sıra, vigabatrin, GABA'nın nöronal alımını önler ve sinaps içine salınmasını uyarır. Bazı araştırmalar vigabatrinin, antikonvülsan etkisine katkıda bulunduğuna inandıkları inhibitör nörotransmiter glutaminin etkisini arttırdığını göstermişlerdir. FDA, infantil spazmlar için 50 mg / kg / gün'lük bir başlangıç dozu önermektedir ve spazmlar için yeterli kontrol sağlanamazsa, üç gün içinde maksimum 150 mg / kg / gün'e yükseltilebilir. Oral uygulamadan sonra hızlı bir şekilde emilmekte ve 1-2 saat içinde en yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Serumdaki vigabatrinin eliminasyon yarı ömrü 6-8 saattir. Karaciğer metabolizmasına girmeden vigabatrin neredeyse böbreklerden (%80-95) elimine edildiğinden, karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda vigabatrin uygulanırken dikkatli olunması gerekir metabolizmaya uğramadan böbrekler tarafından atılan bir ilaçtır. Vigabatrin, hem pediatrik hem de yetişkin yaş gruplarında çeşitli yan etkilere sahiptir. Hafif ve önemsiz olanlar arasında uykusuzluk, uyuşukluk, hipotoni ve davranış değişiklikleri bulunur. Daha önce psikoz öyküsü olmayan, ilacı alan hastaların %5'inde vigabatrine bağlı ajitasyon, sinirlilik, depresyon veya psikoz görülmüştür. Önemli yan etkileri MRI değişikliklerini ve görme bozukluklarını içerir (Singh & Carson, 2020).

Eslikarbazepin asetat

Yetişkinlerde kısmi başlangıçlı nöbetlerin yardımcı tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Epilepsi için yeni ilaçlar genellikle başlangıçta yalnızca kısmi nöbetler için yardımcı tedavi olarak FDA tarafından onaylanır. Eslikarbazepin asetat, okskarbazepinin aktif metabolitinin S-izomeri olan eslikarbazepinin bir ön ilacıdır. Antiepileptik aktivitesinin, membran uyarılabilirliğini azaltan voltaj kapılı sodyum kanallarının inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılmaktadır. Karaciğerde farmakolojik olarak aktif metaboliti olan eslikarbazepine hızla metabolize edilir. Renal yolla elimine olur ve eliminasyon yarı ömrü 12-20 saattir ("Eslicarbazepine acetate (aptiom) for epilepsy," 2014; Rauchenzauner & Luef, 2011). Zayıf bir enzim indükleyicisi olup sitokrom P450 2C19'u inhibe etmektedir. En sık bildirilen yan etkiler baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, diplopi, bulantı ve kusmadır (Rauchenzauner & Luef, 2011).

KAYNAKLAR

Asconapé, J. J. (2014). Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol, 119*, 417-432. doi:10.1016/b978-0-7020-4086-3.00027-8

Babb, T. L., Pretorius, J. K., Kupfer, W. R., & Crandall, P. H. (1989). Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *J Neurosci, 9*(7), 2562-2574. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2501460

Barker-Haliski, M., & White, H. S. (2015). Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med, 5*(8), a022863. doi:10.1101/cshperspect.a022863

Betchel, N. T., Fariba, K., & Saadabadi, A. (2020). Lamotrigine. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Bialer, M., Johannessen, S. I., Levy, R. H., Perucca, E., Tomson, T., & White, H. S. (2013). Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eleventh Eilat Conference (EILAT XI). *Epilepsy Res, 103*(1), 2-30. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.10.001

Bialer, M., & White, H. S. (2010). Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov, 9*(1), 68-82. doi:10.1038/nrd2997

Brink, C. J. (2010). [Phenobarbital]. *Tijdschr Diergeneeskd, 135*(6), 248; author reply 248-249.

Cain, S. M., & Snutch, T. P. (2013). T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy. *Biochim Biophys Acta, 1828*(7), 1572-1578. doi:10.1016/j.bbamem.2012.07.028

Chebib, M., & Johnston, G. A. (1999). The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol, 26*(11), 937-940. doi:10.1046/j.1440-1681.1999.03151.x

Cheng, J. K., Lin, C. S., Chen, C. C., Yang, J. R., & Chiou, L. C. (2007). Effects of intrathecal injection of T-type calcium channel blockers in the rat formalin test. *Behav Pharmacol, 18*(1), 1-8. doi:10.1097/FBP.0b013e3280141375

Christie, M. J. (1995). Molecular and functional diversity of K+ channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol, 22*(12), 944-951. doi:10.1111/j.1440-1681.1995.tb02331.x

. Clonazepam. (2012). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Czapinski, P., Blaszczyk, B., & Czuczwar, S. J. (2005). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem, 5*(1), 3-14. doi:10.2174/1568026053386962

Deckers, C. L., Genton, P., Sills, G. J., & Schmidt, D. (2003). Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res, 53*(1-2), 1-17. doi:10.1016/s0920-1211(02)00257-7

Dibue, M., Kamp, M. A., Alpdogan, S., Tevoufouet, E. E., Neiss, W. F., Hescheler, J., & Schneider, T. (2013). Cav 2.3 (R-type) calcium channels are critical for mediating anticonvulsive and neuroprotective properties of lamotrigine in vivo. *Epilepsia, 54*(9), 1542-1550. doi:10.1111/epi.12250

Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., & Traynelis, S. F. (1999). The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev, 51*(1), 7-61. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10049997

Dolmetsch, R. E., Pajvani, U., Fife, K., Spotts, J. M., & Greenberg, M. E. (2001). Signaling to the nucleus by an L-type calcium channel-calmodulin complex through the MAP kinase pathway. *Science, 294*(5541), 333-339. doi:10.1126/science.1063395

During, M. J., & Spencer, D. D. (1993). Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet, 341*(8861), 1607-1610. doi:10.1016/0140-6736(93)90754-5

Enz, R., & Cutting, G. R. (1998). Molecular composition of GABAC receptors. *Vision Res, 38*(10), 1431-1441. doi:10.1016/s0042-6989(97)00277-0

Esclapez, M., & Trottier, S. (1989). Changes in GABA-immunoreactive cell density during motor focal epilepsy induced by cobalt in the rat. *Exp Brain Res, 76*(2), 369-385. doi:10.1007/BF00247895

Eslicarbazepine acetate (aptiom) for epilepsy. (2014). *Med Lett Drugs Ther, 56*(1443), 42-43.

Fariba, K., & Saadabadi, A. (2020). Topiramate. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Farzam, K., & Abdullah, M. (2020). Acetazolamide. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Faught, E. (2014). BGG492 (selurampanel), an AMPA/kainate receptor antagonist drug for epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs, 23*(1), 107-113. doi:10.1517/13543784.2014.848854

. Felbamate. (2012). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Fisher, J. L. (2009). The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA(A) receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology, 56*(1), 190-197. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.004

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., . . . Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia, 55*(4), 475-482. doi:10.1111/epi.12550

Gibbs, J. W., 3rd, Sombati, S., DeLorenzo, R. J., & Coulter, D. A. (2000). Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia, 41*(S1), 10-16. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb02164.x

Gierbolini, J., Giarratano, M., & Benbadis, S. R. (2016). Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy - a comparative review. *Expert Opin Pharmacother, 17*(7), 885-888. doi:10.1517/14656566.2016.1168399

Glauser, T. A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D. G., Dlugos, D., Masur, D., . . . Childhood Absence Epilepsy Study, G. (2010). Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med, 362*(9), 790-799. doi:10.1056/NEJMoa0902014

Greenfield, L. J. (2013). Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at GABA(A) receptors. *Seizure-European Journal of Epilepsy, 22*(8), 589-600. doi:10.1016/j.seizure.2013.04.015

Grigoriadis, D. E., Hoare, S. R., Lechner, S. M., Slee, D. H., & Williams, J. A. (2009). Drugability of extracellular targets: discovery of small molecule drugs targeting allosteric, functional, and subunit-selective sites on GPCRs and ion channels. *Neuropsychopharmacology, 34*(1), 106-125. doi:10.1038/npp.2008.149

Gunthorpe, M. J., Large, C. H., & Sankar, R. (2012). The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K+ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia, 53*(3), 412-424. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03365.x

Gutman, G. A., Chandy, K. G., Grissmer, S., Lazdunski, M., McKinnon, D., Pardo, L. A., . . . Wang, X. (2005). International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev, 57*(4), 473-508. doi:10.1124/pr.57.4.10

Holtkamp, M. (2016). Other Less Commonly Used Antiepileptic Drugs. *Treatment of Epilepsy, 4th Edition*, 689-700. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000385229400055

Hook, S. S., & Means, A. R. (2001). Ca2+/CaM-dependent kinases: From activation to function. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 41*, 471-505. doi:DOI 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.471

Hwang, H., & Kim, K. J. (2008). New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev, 30*(9), 549-555. doi:10.1016/j.braindev.2008.01.007

Irving, G., Jensen, M., Cramer, M., Wu, J., Chiang, Y. K., Tark, M., & Wallace, M. (2009). Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain, 25*(3), 185-192. doi:10.1097/AJP.0b013e3181934276

Iyer, A., & Marson, A. (2014). Pharmacotherapy of focal epilepsy. *Expert Opin Pharmacother, 15*(11), 1543-1551. doi:10.1517/14656566.2014.922544

Jeremiah, S., & Povey, S. (1981). The biochemical genetics of human gamma-aminobutyric acid transaminase. *Ann Hum Genet, 45*(3), 231-236. doi:10.1111/j.1469-1809.1981.tb00334.x

Johannessen Landmark, C., Beiske, G., Baftiu, A., Burns, M. L., & Johannessen, S. I. (2015). Experience from therapeutic drug monitoring and gender aspects of gabapentin and pregabalin in clinical practice. *Seizure, 28*, 88-91. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.017

Kadian, R., & Kumar, A. (2020). Zonisamide. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Kanda, T., Kurokawa, M., Tamura, S., Nakamura, J., Ishii, A., Kuwana, Y., . . . Sasa, M. (1996). Topiramate reduces abnormally high extracellular levels of glutamate and aspartate in the hippocampus of spontaneously epileptic rats (SER). *Life Sci, 59*(19), 1607-1616. doi:10.1016/0024-3205(96)00492-4

Kapur, J. (2018). Role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. *Epilepsia Open, 3*(Suppl Suppl 2), 165-168. doi:10.1002/epi4.12270

Kobayashi, K., Endoh, F., Ohmori, I., & Akiyama, T. (2020). Action of antiepileptic drugs on neurons. *Brain Dev, 42*(1), 2-5. doi:10.1016/j.braindev.2019.07.006

Kuang, Q., Purhonen, P., & Hebert, H. (2015). Structure of potassium channels. *Cell Mol Life Sci, 72*(19), 3677-3693. doi:10.1007/s00018-015-1948-5

Kumar, A., Maini, K., & Kadian, R. (2020). Levetiracetam. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

. Lacosamide. (2012). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Leach, M. J., Baxter, M. G., & Critchley, M. A. (1991). Neurochemical and behavioral aspects of lamotrigine. *Epilepsia, 32 Suppl 2*, S4-8. doi:10.1111/j.1528-1157.1991.tb05882.x

Lee, C. Y., Fu, W. M., Chen, C. C., Su, M. J., & Liou, H. H. (2008). Lamotrigine inhibits postsynaptic AMPA receptor and glutamate release in the dentate gyrus. *Epilepsia, 49*(5), 888-897. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01526.x

Lerma, J., & Marques, J. M. (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron, 80*(2), 292-311. doi:10.1016/j.neuron.2013.09.045

Loscher, W., & Rogawski, M. A. (2012). How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia, 53*, 12-25. doi:10.1111/epi.12025

Loscher, W., & Schmidt, D. (2011). Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia, 52*(4), 657-678. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03024.x

Lynch, B. A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S. M., Matagne, A., & Fuks, B. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A, 101*(26), 9861-9866. doi:10.1073/pnas.0308208101

Macdonald, R. L., & McLean, M. J. (1987). Mechanisms of anticonvulsant drug action. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 39*, 200-208. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2888643

Madsen, K. K., Clausen, R. P., Larsson, O. M., Krogsgaard-Larsen, P., Schousboe, A., & White, H. S. (2009). Synaptic and extrasynaptic GABA transporters as targets for anti-epileptic drugs. *J Neurochem, 109 Suppl 1*, 139-144. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.05982.x

Matar, N., Jin, W., Wrubel, H., Hescheler, J., Schneider, T., & Weiergraber, M. (2009). Zonisamide block of cloned human T-type voltage-gated calcium channels. *Epilepsy Res, 83*(2-3), 224-234. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.11.010

Meierkord, H., Grunig, F., Gutschmidt, U., Gutierrez, R., Pfeiffer, M., Draguhn, A., . . . Heinemann, U. (2000). Sodium bromide: effects on different patterns of epileptiform activity, extracellular pH changes and GABAergic inhibition. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology, 361*(1), 25-32. doi:DOI 10.1007/s002109900162

Mula, M. (2011). GABAergic drugs in the treatment of epilepsy: modern or outmoded? *Future Medicinal Chemistry, 3*(2), 177-182. doi:10.4155/fmc.10.296

Nagai, T. (2001). [Fetal trimethadione syndrome]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*(33), 704. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11462643

Nardou, R., Yamamoto, S., Bhar, A., Burnashev, N., Ben-Ari, Y., & Khalilov, I. (2011). Phenobarbital but Not Diazepam Reduces AMPA/kainate Receptor Mediated Currents and Exerts Opposite Actions on Initial Seizures in the Neonatal Rat Hippocampus. *Front Cell Neurosci, 5*, 16. doi:10.3389/fncel.2011.00016

Ogilvie, C. J., Choi, C. H., Hartfeil, M. A. W., Ngo, J. T. V., Allen, P. S., & Coupland, N. J. (2005). Vigabatrin increases human prefrontal GABA levels. *Biological Psychiatry, 57*(8), 54s-54s. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000228338600192

Olsen, R. W., & Avoli, M. (1997). GABA and epileptogenesis. *Epilepsia, 38*(4), 399-407. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01728.x

Olsen, R. W., Wamsley, J. K., McCabe, R. T., Lee, R. J., & Lomax, P. (1985). Benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid receptor deficit in the midbrain of the seizure-susceptible gerbil. *Proc Natl Acad Sci U S A, 82*(19), 6701-6705. doi:10.1073/pnas.82.19.6701

Pack, A. M. (2019). Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneap Minn), 25*(2), 306-321. doi:10.1212/CON.0000000000000707

Patel, R., & Dickenson, A. H. (2016). Mechanisms of the gabapentinoids and alpha 2 delta-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect, 4*(2), e00205. doi:10.1002/prp2.205

Pisani, A., Bonsi, P., Martella, G., De Persis, C., Costa, C., Pisani, F., . . . Calabresi, P. (2004). Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine. *Epilepsia, 45*(7), 719-728. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.02204.x

Preuss, C. V., Randhawa, G., Wy, T. J. P., & Saadabadi, A. (2020). Oxcarbazepine. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Rahman, M., & Nguyen, H. (2020). Valproic Acid. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Rauchenzauner, M., & Luef, G. (2011). Eslicarbazepine acetate for partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother, 11*(12), 1673-1681. doi:10.1586/ern.11.158

Rho, J. M., Donevan, S. D., & Rogawski, M. A. (1996). Direct activation of GABAA receptors by barbiturates in cultured rat hippocampal neurons. *J Physiol, 497 (Pt 2)*, 509-522. doi:10.1113/jphysiol.1996.sp021784

Roberts, R. C., Ribak, C. E., & Oertel, W. H. (1985). Increased numbers of GABAergic neurons occur in the inferior colliculus of an audiogenic model of genetic epilepsy. *Brain Res, 361*(1-2), 324-338. doi:10.1016/0006-8993(85)91303-4

Rogawski, M. A., Loscher, W., & Rho, J. M. (2016). Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med, 6*(5). doi:10.1101/cshperspect.a022780

Salat, K., & Kulig, K. (2011). GABA transporters as targets for new drugs. *Future Medicinal Chemistry, 3*(2), 211-222. doi:10.4155/Fmc.10.298

Sankaraneni, R., & Lachhwani, D. (2015). Antiepileptic drugs--a review. *Pediatr Ann, 44*(2), e36-42. doi:10.3928/00904481-20150203-10

Sarup, A., Larsson, O. M., & Schousboe, A. (2003). GABA transporters and GABA-transaminase as drug targets. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2*(4), 269-277. doi:10.2174/1568007033482788

Schwartz, R. D. (1988). The GABAA receptor-gated ion channel: biochemical and pharmacological studies of structure and function. *Biochem Pharmacol, 37*(18), 3369-3375. doi:10.1016/0006-2952(88)90684-3

Shaikh, A. S., Liu, H., Li, Y., Cao, L., & Guo, R. (2018). Therapeutic drug monitoring of valproic acid. *Pak J Pharm Sci, 31*(4(Special)), 1773-1776.

Simms, B. A., & Zamponi, G. W. (2014). Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron, 82*(1), 24-45. doi:10.1016/j.neuron.2014.03.016

Singh, R., & Carson, R. P. (2020). Vigabatrin. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Tanabe, T., Beam, K. G., Adams, B. A., Niidome, T., & Numa, S. (1990). Regions of the skeletal muscle dihydropyridine receptor critical for excitation-contraction coupling. *Nature, 346*(6284), 567-569. doi:10.1038/346567a0

Thibault, C., Massey, S. L., Abend, N. S., Naim, M. Y., Zoraian, A., & Zuppa, A. F. (2020). Population Pharmacokinetics of Phenobarbital in Neonates and Infants on Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Influence of Concomitant Renal Replacement Therapy. *J Clin Pharmacol*. doi:10.1002/jcph.1743

Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia, 42 Suppl 3*, 8-12. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x

Twyman, R. E., Rogers, C. J., & Macdonald, R. L. (1989). Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol, 25*(3), 213-220. doi:10.1002/ana.410250302

Wheeler, D. B., Randall, A., & Tsien, R. W. (1994). Roles of N-type and Q-type Ca2+ channels in supporting hippocampal synaptic transmission. *Science, 264*(5155), 107-111. doi:10.1126/science.7832825

Yasaei, R., Katta, S., & Saadabadi, A. (2020). Gabapentin. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Zeise, M. L., Kasparow, S., & Zieglgansberger, W. (1991). Valproate suppresses N-methyl-D-aspartate-evoked, transient depolarizations in the rat neocortex in vitro. *Brain Res, 544*(2), 345-348. doi:10.1016/0006-8993(91)90078-a

Ziyatdinova, S., Gurevicius, K., Kutchiashvili, N., Bolkvadze, T., Nissinen, J., Tanila, H., & Pitkanen, A. (2011). Spontaneous epileptiform discharges in a mouse model of Alzheimer's disease are suppressed by antiepileptic drugs that block sodium channels. *Epilepsy Res, 94*(1-2), 75-85. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.01.003

Bölüm 53

EVCİL GÜVERCİNLERDE *(COLUMBA LİVİA DOMESTİCA) TRİCHOMONAS GALLİNAE* (RİVOLTA, 1878) İZOLATLARININ ITS1 / 5.8S RRNA / ITS2 BÖLGESİNİN MOLEKÜLER ANALİZİ[1]

Ali Bilgin YILMAZ

1 Dr. Öğr. Üyesi Ali Bilgin YILMAZ, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

GİRİŞ

Avian trichomonosis, *Trichomonas gallinae*'nin neden olduğu dünya çapında paraziter bir hastalıktır. Kuşlardaki klinik belirtilere dayanarak çeşitli derecelerde patojenite tanımlanmış olmasına rağmen, parazitin genetik karakterizasyonu ve bunun patojenite ile ilişkisi hakkında çok az çalışma vardır. Trichomoniasis, esas olarak kuşların üst sindirim sistemini enfekte eden *T. gallinae*'nin neden olduğu ciddi bir protozoa hastalığıdır (Mehlhorn ve ark., 2009; Nematollahi ve ark., 2012). Bu parazit, dünya çapında güvercinler, tavuklar, hindiler ve diğer kümes hayvanları gibi çok çeşitli kuşları enfekte eder. *T. gallinae* enfeksiyonu asemptomatik olabilir veya anoreksi, kusma, kabarık tüyler, ishal, disfaji, dispne, kilo kaybı ve artan susuzluk gibi semptomlarla ölüme yol açabilir (Amin ve ark., 2012; Lou ve ark., 2010; Sen, 2015; Stockdale ve ark., 2015). *T. gallinae* çoğunlukla solunum yolu, yemek borusu karaciğer ve akciğerde lezyonlarına neden olan ve ikiye bölünme ile çoğalabilen bir protozoondur. *T. gallinae*'nin ara konağı yoktur, bulaşma genç yavruların ağız sütü yoluyla beslenmesi ve paylaşılan su ve gıdalar ile bulaşır (Bunbury ve ark., 2007).

Kanatlılarda görülen *T. gallinae*, dünyanın her yerinde, başta Columbiform kuşları enfekte eder. Kaya güvercini (*Columba livia*) *T. gallinae*'nin birincil konakçısı olup enfeksiyonun yayılmasında önemli bir rolü vardır (Stabler 1954). Birçok ülkede Columbidae türleri üzerinde yapılan araştırmalarda parazitin prevalansı matemli kumrularda (*Zenaida macroura*) %5-6, tahtalı güvercinlerde (*Columba palumbus*) %34.2, beyaz kanatlı güvercinlerde (*Zenaida asiatica*) %95 oranında bildirilmiştir (Reece ve ark. 1985). Ayrıca diğer kuş türlerinde de enfeksiyonun görüldüğü bildirilmiştir. Doğan, kartal ve şahin (Stabler 1954, Krone ve ark. 2005, Mc Dougald 2008), atmaca (falconiformes) gibi yırtıcı kuşların (Krone ve ark. 2005), guguk kuşu ve kargaların *T. gallinae* enfeksiyonuna duyarlı olduğu (Anderson ve ark. 2009), baykuşlarda ise ölümlere neden olduğu bildirilmiştir (Work ve Hale, 1996). Saka kuşlarında (Robinson ve ark. 2010), kanarya ve papağan (passeriformes) gibi kanatlılarda da trichomoniasis salgınları bildirilmiştir (Peters ve ark. 2009, Forzan ve ark. 2010, Neimanis ve ark. 2010, Zadravec ve ark. 2012). Parazitin birçok kuş türünü etkilediği ortaya konmuş olup nesli tükenmekte olan türler için ciddi bir tehdit unsuru oluşturduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Höfle ve ark. 2004, Bunbury ve ark. 2007, Hegemann ve ark. 2007). Bir çok çalışmada, çoğu parazit türünün tanımlanması için nükleik ribozomal DNA'nın (rDNA) Internal Transcribed Spacers (ITS), bölgesinin spesifik PCR analizleri için kullanılabilecek alternatif bir yaklaşım olarak yararlı genetik veriler sağladığını göstermiştir (Ai ve ark., 2010; Huang ve ark., 2012; Lin ve ark., 2008).

Bu çalışmanın amacı evcil güvercinlerde *Trichomonas gallinae*'nin ITS1 / 5.8S rRNA / ITS2 gen bölgesinin moleküler karakterizasyonunu ortaya koymaktır.

MATERYAL METOD

Kuş örnekleri ve çalışma alanı

Bu çalışma 2020 yılı Haziran-Ağustos ayları arasında Türkiye'nin doğusunda yer alan Van ilinde yürütüldü. Çalışmanın materyalini hobi amaçlı güvercin yetiştiriciliği yapan kişilerin barınaklarındaki 100 evcil güvercin oluşturmaktadır.

Materyalin toplanması ve DNA izolasyonu

Parazitin tespiti için güvercinlerin ağız, farenks ve konkalarından besiyersiz Eküvyon çubuğu ile alınan swap'lar, içinde %0.9 sodyum klorür bulunan santrifüj tüplerine alındı. Aynı şekilde swap'lar lam üzerine yayılarak, açık havada kurutulduktan sonra 30 saniye metil alkol ile tespit edildi ve ardından Giemsa boyası ile boyanarak oda sıcaklığında 15-20 dakika kurutuldu. Kurutulmuş lamlar daha sonra distile su ile durulandı ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı (Qiu ve ark., 2017). Preparatlar 100X objektif kullanılarak mikroskopta ile incelendi ve fotoğrafları çekildi. Pozitif numuneler 800g'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra üreticinin talimatları doğrultusunda DNA ekstraksiyon kiti (DNeasy Tissue ekstraksiyon kiti; QIAGEN, Valencia, California, ABD) kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı.

PCR

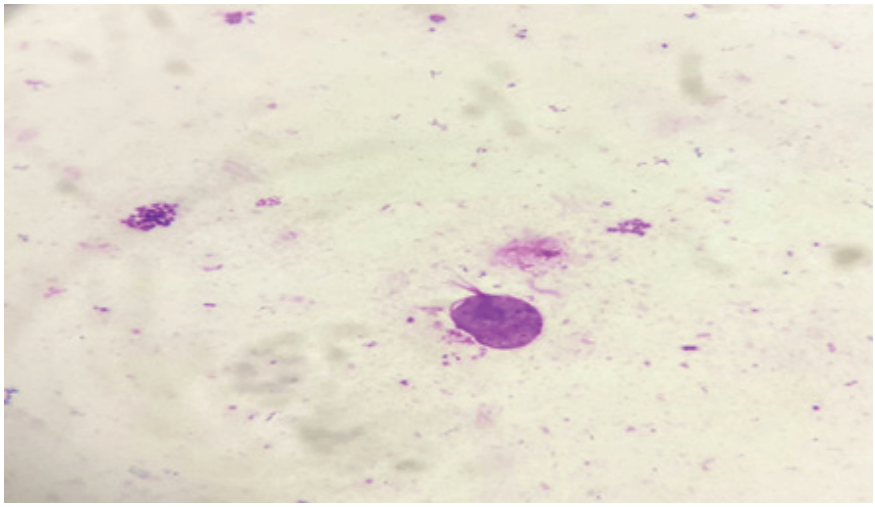
PCR, aşağıdaki koşullar altında bir Termocycler (Biorad T-100) kullanılarak gerçekleştirildi. *Trichomonas gallinae*'nin ITS1 / 5.8S / ITS2 rDNA geni forward TFR1 (5′TGCTTCAGCTCAGCGGGTCTTCC-3′) ve reverse: TFR2 (5′CGGTAGGTGAACCTGCCGTTGG-3′) primerleri kullanılarak amplifiye edildi (Qui ve ark.,2017). Her bir primerden 10 pM, aşağıdakileri içeren 50 ul'lik bir hacimde eklenmiştir: 20 mM (NH4) 2S04, 75 mMTris-HCl (pH 8.8), 1 mM MgCl2, 0.2 mM dNTP karışımı, 1.2 Birim Taq DNA polimeraz (MBI), Fermentas, Litvanya) ve 1 µl DNA. PCR cihazında 94 ° C'de 5 dakikalık denatürasyondan sonra, ısıtma döngüleri, 94 °C'de 30 saniye, 55 °C'de 30 saniye ve 72 °C'de 40 saniye süreyle gerçekleştirildi. Bu ısı döngüleri 40 kez tekrarlandı. 10 dakika süren 72 ° C'de son uzatmadan sonra 356bp DNA ürünleri elde edildi. Değerlendirme amacıyla, 100 bp standart kullanılmış ve amplifiye edilmiş DNA ürünleri,% 1'lik agaroz jel üzerinde Etidyum bromür ile boyanmış ve jel görüntüleyici ile UV ışığı altında tespit edildi.

ITS1–5.8S-ITS2 Gen Bölgesinin Sekans ve Filogenetik Analizi

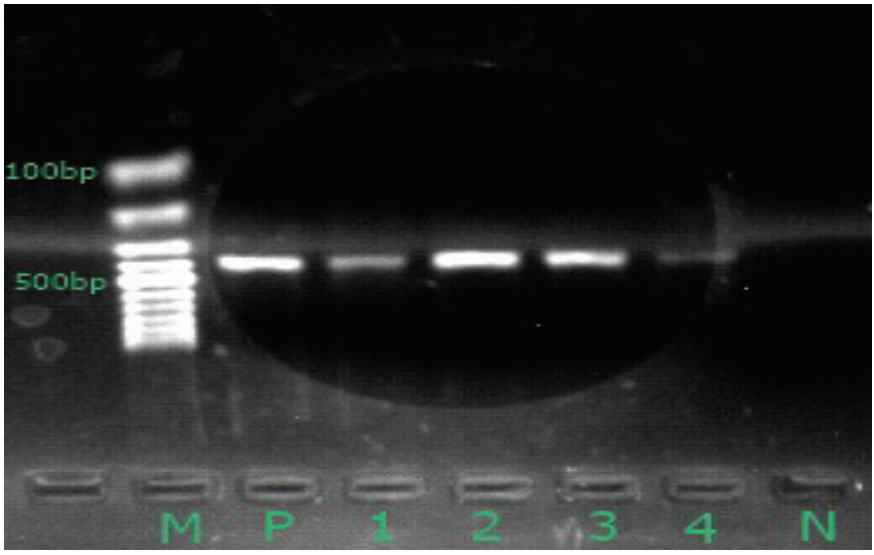
Sekanslama, çift yönlü BigDye TM terminator sequence kit (Ver 3.1Applied BioSystems, Forster City, CA) ve TFR1 ve TFR2 primerleri ile ABI 3130 (Applied BioSystems) genetik analizöründe gerçekleştirildi. Sekanslama prosedürünün bir sonucu olarak, yaklaşık 356 bp ITS1 / 5.8S / ITS2 geninin sekansı elde edildi. Sekans analizi ve sekansların hizalanması, Bioedit yazılımı (Hall, 1999) ile yapıldı. Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI) verileri, primerblast ve benzerlik çalışmaları için kullanıldı, Elde edilen gen dizisi, Gen Bank terminolojisine göre adlandırıldı ve MN453783, MN453784, MN453785, MN453786 erişim numaralarıyla kaydedildi. Elde edilen dizilerin Gen Bank'tan alınmış daha önce izole edilen *T. gallinae* dizileri arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için MEGA (Kumar ve ark.,1993) programında modelleme yapılarak en küçük BIC (Bayesian Information Criterion) değeri, JC+G (Jukes-Cantor) metodunda tespit edildi. JC+G'ye göre bireyler arasındaki filogenetik ilişkileri gösterebilmek için Neighbor –Joining yöntemi kullanılarak filogenetik ağaç çizildi.

BULGULAR

Enfekte güvercinlerdan alınan boğaz sürüntülerinin giemsa ile boyanması sonucu mikroskopta *T. gallinae*' e görüldü (Şekil 1). Mikroskop incelemeleri sonucu pozitif bulunan örneklerden hastalık etkenine yönelik moleküler analizler yapıldı. Mikroskobik incelemeler sonucunda 100 güvercinin 27 (%27) tanesi pozitif bulundu. PCR sonucunda 100 güvercinin 42 (%42) tanesinde 356 bp'lik fragmentler elde edildi. (Şekil 2). Güvercinlerden elde edilen *T. gallinae* izolatlarının kendi aralarında ve çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen izolatlar (MT632479-MT632478 – KT869156 – KT869154 – KT869150 – MH733822 – KX513777) arasında nükleotid sekansları açısından %100 benzerlik gözlemlenmiştir. İzolatların ITS1 / 5.8S rRNA / ITS2 gen bölgesinin karşılaştırmalı nükleotid sekanslarında genetik farklılık gözlenmemiştir (Şekil 4).

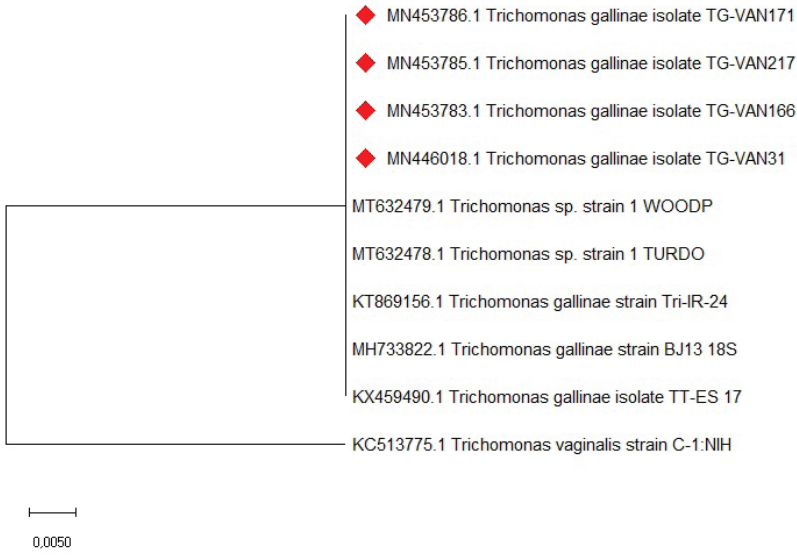


Şekil 1. Giemsa ile boyanmış T. gallinae

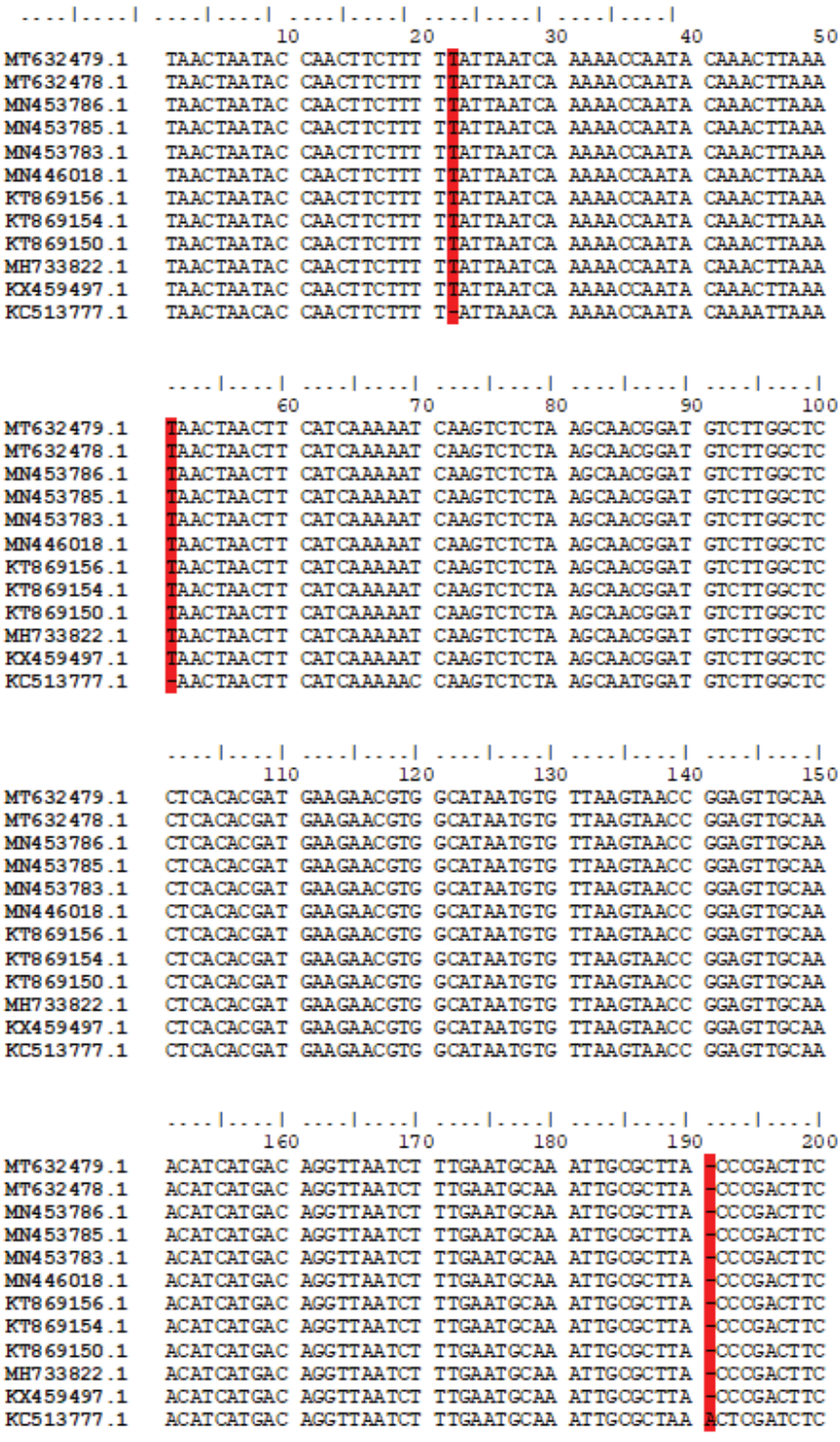


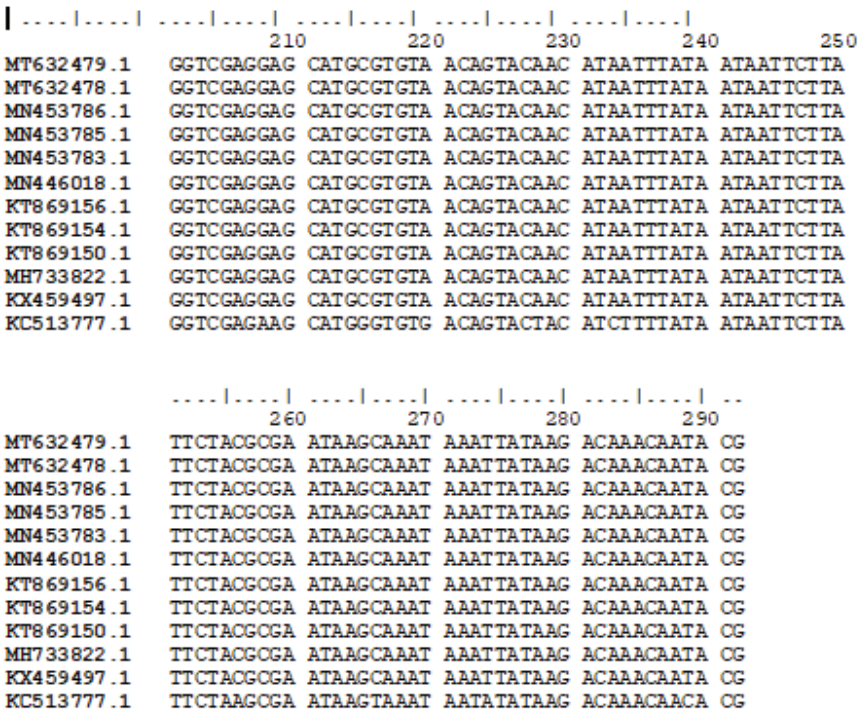
Şekil 2. Güvercinlerden izole edilen T. gallinae'nın r DNA ITS1 / 5.8S rRNA / ITS2 gen bölgesinin PCR amplifikasyonu (Amplikon uzunluğu 356bp).

M:100 bp DNA marker P: Pozitif N:Negatif 1,2,3,4 Pozitif örnekler



Şekil 3. Çalışmadan elde edilen izolatların Genbank'tan elde edilen diziler ile filogenetik ilişkisi. Filogenetik ağaç Neighbor –Joining analysis'i ile 0,0050'lik genetik mesafede oluşturuldu. Trichomonas vaginalis dış grup olarak seçildi. Çalışmada elde edilen izolatlar ◊ işareti ile gösterildi.


10 20 30 40 50
MT632479.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
MT632478.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
MN453786.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
MN453785.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
MN453783.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
MN446018.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
KT869156.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
KT869154.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
KT869150.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
MH733822.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
KX459497.1 TAACTAATAC CAACTTCTTT TTATTAATCA AAAACCAATA CAAACTTAAA
KC513777.1 TAACTAACAC CAACTTCTTT T-ATTAAACA AAAACCAATA CAAAATTAAA
60 70 80 90 100
MT632479.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
MT632478.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
MN453786.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
MN453785.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
MN453783.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
MN446018.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
KT869156.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
KT869154.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
KT869150.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
MH733822.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
KX459497.1 TAACTAACTT CATCAAAAAT CAAGTCTCTA AGCAACGGAT GTCTTGGCTC
KC513777.1 -AACTAACTT CATCAAAAAC CAAGTCTCTA AGCAATGGAT GTCTTGGCTC
110 120 130 140 150
MT632479.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
MT632478.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
MN453786.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
MN453785.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
MN453783.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
MN446018.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
KT869156.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
KT869154.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
KT869150.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
MH733822.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
KX459497.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
KC513777.1 CTCACACGAT GAAGAACGTG GCATAATGTG TTAAGTAACC GGAGTTGCAA
160 170 180 190 200
MT632479.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
MT632478.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
MN453786.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
MN453785.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
MN453783.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
MN446018.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
KT869156.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
KT869154.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
KT869150.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
MH733822.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
KX459497.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTTA -CCCGACTTC
KC513777.1 ACATCATGAC AGGTTAATCT TTGAATGCAA ATTGCGCTAA ACTCGATCTC



Şekil 4.İzolatların ITS1 / 5.8S rRNA / ITS2 gen bölgesinin karşılaştırmalı nükleotid dizileri

Tartışma ve Sonuç

Güvercinlerin sindirim kanalında yaşayan *T. gallinae* önemli ekonomik kayıplardan sorumludur. Enfekte güvercinlerde donukluk, depresyon ve sarı macunsu dışkı ile karakterize ishal belirtileri gösterir. Doğal olarak enfekte olan tedavi edilmemiş vakalardaki morbidite ve mortalite oranı yüksektir (Saleem ve ark.,2008; Al-Sadi ve Hamodi, 2011).

Türkiye'de *T. gallinae* ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır ve çalışmalar mikrokobik muayene yöntemleri ile yapılmıştır. *T. gallinae*'nin Metronidazol ve Oksitetrasiklin ile tedavi edildiği çalışmada 4 yavru 6 erişkin olmak üzere 10 güvercin çalışmaya dahil edilmiştir. Farenks ve konka'dan alınan sürüntü örneklerinde *T.gallinae* tespit edilmiş, yapılan tedavi sonucunda durumu ağır olan 2 yavrunun öldüğü diğer güvercinlerin hastalığa ilişkin klinik bulguların ortadan kalktığı gözlendiği bildirilmesine rağmen hastalığın güvercinler arasındaki yoğunluğu ile ilgili bir oran bildirilmemiştir. (Kurtdede ve ark., 2007). Gülegen ve arkadaşlarının (2005) Bursa'da yapmış oldukları çalışmada güvercinlerde *T. gallinae* prevelansı %78,75 oranında tespit edilmiştir. Elmacıoğlu'nun (2018) Hatay ilinde yaptıkları moleküler temelli çalışmada 500 güvercin çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada Polimeraz zincir reaksiyonu ve RLFP yönte-

mi kullanılarak tiplendirme yapılmıştır. Çalışma sonucunda güvercinlerin %76 oranında *T. galline* ile enfekte olduğu görülmüştür. Hae III enzimi ile kesim işleminden sonra *T. gallinae* örneklerinde, Genotip A'nın prevalansı % 80 (304 güvercin) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte %20 (76 güvercin) oranında Genotip A ve B birlikte mix enfeksiyon olarak saptanmıştır. Genotip A'nın prevalansı % 80 (304 güvercin) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte %20 (76 güvercin) oranında Genotip A ve B birlikte mix enfeksiyon olarak saptanmıştır.

İspanya'da yabani güvercinler ve yırtıcı kuşların orofarengial bölgelerinden alınan sürüntülerin kültüründen 5.8S r RNA bölgeleri PCR yöntemi ile çoğaltılıp sekans işlemi yapılmıştır. Sekans ve HaeIII enzimi ile kesim sonucunda her iki grup genotipin prevalansı farklı olmasına rağmen, her iki kuş grubundan izolatlarda iki genotip (A ve B) olduğu görülmüştür. Yırtıcı kuşlarda Genotip B görülme oranı güvercinlerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (Sansano-Maestre ve ark., 2009). Polonyada yarışçı evcil güvercinlerden izole edilen *T. gallinae*'nin moleküler analizinde güvercinlerin %37'sinin T. gallinae ile enfekte olduğu bulunmuştur. Elde edilen tüm sekansların ITS1-5.8S-ITS2 bölgesinin karşılaştırılması, incelenen suşlar arasında Genotip A ve Genotip B olmak üzere iki farklı sekans dizisinin tipinin bulunduğu bildirilmiştir (Bobrek ve ark., 2017). Fadhil ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları çalışmada Giemsa boyama yöntemiyle %58, ITS1 / 1.5.8S. / ITS2 rRNA gen bölgesinin PCR yöntemiyle çoğaltılması sonucunda %85 oranında tespit edilmesine rağmen Genotip belirtilmemiştir. Mısır'da yapılan 3315 enfekte güvercinin ağız sürüntülerinin mikroskobik incelemesi, histopatolojik inceleme ve ITS1 / 5.8S / ITS2 geninin PCR analizi ile incelemiştir. Güvercinler arasında görülme sıklığı 63 (%1.9) olarak bulunmuştur. Histopatolojik incelemede, karaciğer, gırtlak ve trakeadaki parazitler ve şiddetli inflamatuar hücre infiltrasyonu ile görülmüştür. Elde edilen dizilerin tamamının Genotip B tipi olduğu bildirilmiştir (El-Khatam ve ark., 2016). Çin'de yapılan çalışmada mikroskobik olarak pozitif tespit tespit edilen numunelerin tamamı PCR ile de pozitif bulunmuş, negatif olarak bulunmuş örneklerin çoğu PCR analizi ile pozitif olduğu görülmüştür. Pozitif olarak tespit edilen dizilerin sekanslanması sonucu örneklerin tamamının Genotip B olduğu bildirilmiştir (Qiu ve ark., 2017).

Bu çalışmada da mikroskobik olarak pozitif olarak bulunan 100 güvercinin 27 (%27)'sinin, PCR sonucunda da %42'sinin pozitif olduğu bulundu. *T. gallinae*'nin 5.8S r RNA bölgesinin sekanslanması sonucu güvercinlerin %42'sinin Genotip B ile enfekte olduğu ve orofarenks ve ağız içinde patolojik lezyonların olmadığı görüldü. Sekans ve dizileme sonucu elde edilen dizilerin hizalanması ve NCBI Blast ile blastlanması sonucu İran (KT869156.1) ve İngiltere'de (MT632479.1) güvercinlerde tespit edilen *T. gallinae* dizileri ile %100 uyumlu olduğu görüldü (Şekil 3-4).

Sonuç olarak bu çalışma Dünya'da yapılan ve yukarıda bildirilen diğer çalışmalarla kıyaslandığında evcil güvercinlerde Genotip B'nin tek başına görülmesi yönüyle öne çıkan bir çalışma olmuştur. Yine Türkiye'de bugüne kadar evcil güvercinlerde *T. gallinae'*nin ITS1 / 5.8S rRNA / ITS2 gen bölgesinin sekans işlemi yapılarak dizilerin ortaya çıkarılması ile ilgili literatüre rastlanmadığından bu çalışma ilk olma özelliği göstermektedir. Türkiye'de *T. gallinae*'nin güvercinler haricinde diğer kanatlılarda varlığı ve genotipi ile ilgili çalışmalar yapılması literatüre olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Ai L., Dong S.J., Zhang W.Y., Elsheikha H.M., Mahmmod Y.S., Lin R.Q., Yuan Z.G., Shi Y.L., Huang W.Y., Zhu X.Q. (2010). Specific PCR-based assays for the identification of *Fasciola* species: their development, evaluation and potential usefulness in prevalence surveys. *Ann Trop Med Parasitol*, 104:65–72.

Al-Sadi H.I., Hamodi A.Z. (2011). Prevalence and pathology of trichomoniasis in free-living urban pigeons in the City of Mosul, Iraq. *Vet World*, 4(1):12.

Amin A., Nöbauer K., Patzl M., Berger E., Hess M., Bilic I. (2012). Cysteine peptid ases, secreted by *Trichomonas gallinae*, are involved in the cyto pathogenic effects on a permanent chicken liver cell culture. PLoSOne, 7: e37417.

Anderson N. L., Grahn R. A., Van Hoosear K., Bondurant R.H. (2009). Studies of trichomonad protozoa in free ranging song birds: prevalence of *Trichomonas gallinae* in house finches (*Carpodacus mexicanus*) and corvids and a novel trichomonad in mockingbirds (*Mimus polyglottos*). *Veterinary Parasitology*, 161:178–186.

Bobrek K., Urbanowicz J., Chorbiński P., Gaweł A. (2017). Molecular analysis of Trichomonas gallinae in racing pigeons from Upper Silesia, Poland. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. https://doi.org/10.1515/pjvs-2017-0023

Bunbury N, Jones C. G, Greenwood A. G, Bell D. J. (2007).Trichomonas gallinae in Mauritian columbids: implications for an endangered endemic. *Journal of Wildlife Diseases*, 43: 399–407.

Elmacıoğlu S. 2018. Antakya'da Yetiştirilen Evcil Güvercinlerde Trichomonas gallinae Prevalansı ve Moleküler Tiplendirmesi. Doktora Tezi, HMKÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay.

El-Khatam A. O., Abou Laila M. R., Ibrahim M., AbdEl-Gaber M. M. (2016). Trichomonas gallinae: Prevalence and molecular characterization from pigeons in Minoufiya governorate, Egypt. *Experimental Parasitology*. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.09.016

Fadhil L.T., Faraj A.A. (2019). Survey of Trichomonas gallinae isolates in pigeons by microscopy and PCR. *Online Journal of Veterinary Research*, 23 (4):321-329,

Forzan M. J., Vanderstichel R., Melekhovets Y. F., McBurney, S. (2010). Trichomoniasis in finches from the Canadian Maritime provinces an emerging disease. *Canadian Veterinary Journal*, 51:391– 396.

Gülegen E., Şenlik B., Akyol V. (2005). Prevalence of *Trichomonas gallinae* in Pigeons in Bursa Province, Turkey. *İndian vet J,* 82369-82370.

Hall T.A. (1999) BioEdit: A User-Friendly Biological Sequence Alignment Editor and Analysis Program for Windows 95/98/NT. Nucleic Acids Symposium Series, 41, 95-98.

Hegemann A, Hegemann E. D, Krone O. (2007).Trichomonosis in a free-living Stock Dove (Columbaoneas). *European Journal of Wildlife Research*, 53: 235–237.

Höfle U, Blanco J, Palma L, Melo P. (2000). Trichomoniasis in Bonelli´seaglenestlings in south-west Portugal. In Raptor Biomedicine III (ed. Redig, P. T., Cooper, J. E. andRemple, T. D.) University of Minnesota Press, Minneapolis, MN, USA. s. 45–51.

Huang S.Y., Tang J.D., Song H.Q., Fu B.Q., Xu M.J., Hu X.C., Zhang H., Weng Y.B., Lin R.Q., Zhu X.Q. (2012). A specific PCR assay for the diagnosis of *Clonorchis sinensis* infection in humans, cats and fishes. *Parasitol Int*, 61:187–190.

Krone O., Altenkamp R., Kenntner N.(2005). Prevalence of Trichomonas gallinae in northern goshawks from the Berlin area of northeastern Germany. Journal of Wildlife Diseases, 41: 304–309.

Kumar S., Tamura K., Nei M. (1993). MEGA: Molecular Evolutionary Genetics Analysis. Pennsylvania StateUniversity, University Park, PA.

Kurtdede A., Haydardedeoğlu A.E., Ural K., Karakurum M.Ç., Cıngı C.Ç., Kar S. (2007). Güvercinlerde Trikomoniazisin Metronidazol ve Oksitetrasiklin Kombinasyonu ile Sağaltımı. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* ., 13 (2): 199-202.

Lin R.Q., Ai L., Zou F.C., Verweij J.J., Jiang Q., Li M.W., Song H.Q., Zhu X.Q. (2008). A multiplex PCR tool for the specific identification of *Oesophagostomum* spp. from pigs. *Parasitol Res*, 103:993–997.

Luo F., Li G.Q., Su R.Q., Liang G., Chen Z.H., Hicham W.(2010). Cloning and sequencing of adhesion protein gene of *Trichomonas gallinae* from pigeon. *Vet Parasitol*, 168: 125-129.

Mc Dougald L. R. (2008). Histomoniasis (Blackhead) and other protozoan diseases of the intestinal tract. In Diseases of Poultry (ed. Saif, Y. M, Fadly, A. M, Glisson, J. R, McDougald, L. R, Nolan, L. K. andSwayne, D. E.) Blackwell, Ames, IA, USA. s. 1095–1105.

Mehlhorn H., Al-Quraishy S., Aziza A., Hess M. (2009). Fine structure of the bird parasites *Trichomonas gallinae* and *Tetratrichomonas gallinarum* from cultures. *Parasitol Res*, 105: 751-756.

Neimanis A. S., Handeland K., Isomursu M., Agren E., Mattssonn R. ve ark. (2010). First report of epizootictrichomoniasis in wild finches (family Fringillidae) in southern Fennoscandia. *Avian Diseases*, 54: 136–141.

Nematollahi A., Ebrahimi M., Ahmadi A., Himan M. (2012). Prevalence of *Haemoproteus columbae* and *Trichomonas gallinae* in pigeons (*Columba domestica*) in Isfahan, *Iran J Parasit Dis,* 36: 141-142.

Peters M., Kilwinski J., Reckling D., Henning K. (2009). Gehäufte Todesfällevonwildlebenden Grünfinken an

FutterstelleninfolgeTrichomonas-gallinaeInfektion en einaktuelles Problem in Norddeutschland. Kleintierpraxis, 54:433–438.

Qiu Ben S., Na Lv M., He X., Weng Y. B., Zou S. S., Wang X. Q., Lin R. Q. (2017). PCR identification and phylogenetic analysis of trichomonas gallinae from domestic pigeons in Guangzhou, China. *Korean Journal of Parasitology*. https://doi.org/10.3347/kjp.2017.55.3.333

Reece R. L., Barr D. A., Forsyth W. M., Scott P. C. (1985). Investigations of toxicity episodes involving chemotherapeutic agents in Victorian poultry and pigeons. *Avian Diseases*, 28: 1239–1252.

Robinson R. A., Lawson B., Toms M. P., Peck K. M., Kirkwood J. K. ve ark. (2010). Emerging infectious disease leads to rapid population declines of common British birds. PLoS ONE 5, e12215. doi: 10.1371/journal.pone.0012215.

Saleem M., Khan M., Chaudry A., Samad H. (2008). Prevalence of trichomoniasis in domestic and wild pigeons and its effects on hematological parameters. *Pak Vet J*, 28(2):89–91.

Sen L.Y. (2015). The prevention and control of poultry trichomoniasis. *New Agriculture*, 1: 47.

Sansano-Maestre J., Magdalena Garijo-Toledo M., Marı´a Teresa Go´mez M. (2009). Prevalence and genotyping of Trichomonas gallinae in pigeons and birds of prey. *Avian Pathology*, 38(3), 201-207.

Stabler M. (1954). Trichomonas gallinae: a review. *Experimental Parasitology*, 3: 368–402.

Stockdale J.E., Dunn J.C., Goodman S.J., Morris A.J., Sheehan D.K., Grice P.V., Hamer K.C. (2015). The protozoan parasite *Trichomonas gallinae* causes adult and nestling mortality in a declining population of European Turtle Doves, *Streptopelia turtur*. *Parasitology*, 142: 490-498.

Work T., Hale J. (1996). Causes of owl mortality in Hawaii, 1992 to 1994. *Journal of Wildlife Diseases*, 32: 266–273.

Zadravec M., Marhold C., Slavec B., Rojs O. Z., Racnik J. (2012). Trichomonosis in finches in Slovenia. *Veterinary Record*, 171:253–254. doi: 10.1136/vr.e5973.

Bölüm 54

DOĞAL BİR ANTİOKSİDAN OLARAK PROPOLİS TEDAVİSİNİN KORUYUCU ETKİLERİ

Abdulsamed KÜKÜRT[1]

1 Dr. Abdulsamed KÜKÜRT, Biyokimya Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, samedkukurt@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3603-0506

Giriş

Son yıllarda yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve hastalıkların önlenmesi için doğal kaynaklı fonksiyonel gıdalara olan ilgi artmıştır. Bu fonksiyonel gıdalardan biri de propolistir. Propolis kelimesi Yunanca "pro" ve "polis" den türemiş bir kelimedir. Ayrıca yunanca propolis kelimesi, arı kovanının açıklıklarını çimento gibi kapatması yönünden tutkal anlamında da kullanılır. Bu nedenle propolisin diğer adı da arı tutkalıdır. Propolis eski mısırlılar tarafından yapıştırıcı olarak kullanılmıştır (Crane, 1999).

Doğal bir ürün olarak propolis, sağlık alanında kullanılmak üzere, insanların dikkatini yüz yıllar önce cezbetmiş olan bir maddedir. Eski dönemlerde çeşitli medeniyetler tarafından türlü hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Özellikle propolisin bozulmaya karşı önemli koruyucu özelliğinden dolayı ölülerin mumyalanmasında mısırlılar tarafından kullanılmıştır (Castaldo & Capasso, 2002). Propolisin halk arasında tedavi amaçlı kullanımı milattan önce üç yüzlü yıllara kadar dayanmakta ve antibiyotik, antiinflamatuar, antioksidan, ve antifungal aktivite gibi geniş kapsamlı biyolojik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Banskota vd., 2002). Propolis ile ilgili olarak dünyanın farklı bölgelerine ait propolis ürünlerinin hücre kültürü, deney hayvanları veya insanlar üzerindeki etkilerini karakterize eden çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Bu bölümde, çeşitli hastalık, patolojik durumlar veya sitotoksik ajanların neden olduğu oksidatif strese karşı propolis tedavisinin etkileri tartışılmıştır.

Propolisin genel özellikleri

Propolis, bal arıları tarafından çeşitli kaynaklardan toplanan bitki kökenli bir maddedir ve başta flavonoidler ve fenolik asitler olmak üzere çok sayıda polifenolik bileşen içermektedir (Wang vd., 2016). Propolisin içerdiği flavonoid miktarı propolis kalitesini değerlendirmek için bir ölçüt olarak kullanılmaktadır. Propolisin antibakteriyel, antiviral ve antiinflamatuvar etkileri gibi biyolojik özellikleri flavonoidlerden ileri gelmektedir (Huang vd., 2014). Propolisin kimyasal bileşimi, toplandığı bitkilerin türüne ve çeşitlerine bağlı olduğu gibi toplandığı mevsime göre de farklık gösterebilmektedir. Arılar propolisi daha çok kayın, karaağaç ve kozalaklı ağaçlardan toplamaktadırlar (Popova vd., 2005).

Gerçekte, propolisin antioksidan etki kapasitesi, esasen biyolojik olarak aktif bileşenini temsil eden fenolik bileşiklere ve diğer içeriğine bağlıdır (Guo vd., 2011). Propoliste birçok bileşik tanımlanmıştır. Propolisteki bileşikler arasında fenolik asitler, flavonoidler, esterler, diterpenler, seskiterpenler, lignanlar, aromatik aldehitler, alkoller, amino asitler, yağ asitleri, vitaminler ve mineraller bulunmaktadır (Braakhuis, 2019). Farklı sınıflandırmalar ve bölgesel kökeni, herhangi bir propolis ürünü hakkında sağlıkla ilgili iddiaları öngörmeyi zorlaştırır (Anjum vd., 2019). Propolis

ekstraktının etanol veya su ile hazırlanmış olup olmadığı dahi bileşen profilini değiştirir (Inokuchi vd., 2006).

Propolisin kullanım dozu ve toksisitesi

Deney hayvanlarında ve insanlarda propolis ve bileşenleri çok büyük miktarlarda uygulanmadıkça toksik değildir(Cao vd., 2015). Önceki hayvan çalışmalarına ve genel olarak sağlıklı insanlarda yapılan uygulamalara dayanarak propolis güvenli dozunun 1,4 mg/kg/gün veya ortalama 70 mg/gün olduğu bildirilmiştir (Alkis vd., 2015; Burdock, 1998) . Bir çalışmada propolisin bir bileşeni olan pinocembrin sağlıklı insanlara intravenöz olarak tek doz 150 mg uygulanmış ve pinocembrinin iyi tolere edildiği, ayrıca hiçbir yan etkinin de meydana gelmediği bildirilmiştir (Cao vd., 2015). Günde 15 gramın üstündeki dozlarda deri ve mukoza iritasyonu gibi alerjik yan etkilerin görülebileceği, ayrıca egzama, ürtiker ve astım hastalarının tedavisinde kullanımı konusunda dikkatli olunması gerekmektedir (Castaldo & Capasso, 2002). Bir bireyde topikal uygulama sonucu şiddetli boğaz şişmesi ve anafilaktik şok oluştuğu kaydedilmiştir (Hsu vd., 2004). Alerjik reaksiyonların oluşmasının nedeni olarak arıların propolisi o bölgedeki alerjen çiçeklerden toplamış olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Mani vd., 2006; Sforcin vd., 2002).

Propolisin etanolik ekstraktının oral olarak LD50 dozunun 2 mg/kg dan yüksek olduğu ve 7 gün boyunca günlük olarak 50 veya 100 mg/kg verilen propolis ekstraktının ratlarda granülom ve eksudat oluşumu üzerine önemli bir inhibitör etki oluşturduğu ve güçlü antiinflamatuvar etki gösterdiği kaydedilmiştir (Park vd., 1996). Propolis ekstraktının farelerde subakut toksisitesi üzerine yapılmış başka bir çalışmada LD50 dozunun 7,34g/kg'dan daha yüksek olduğu ve bu dozun toksik olmadığı belirtilmiştir (Arvouet-Grand vd., 2002). İnsanlarda yapılan bir çalışmanın vaka raporunda, safra kanalı kanseri tedavisi gören 59 yaşındaki bir erkek hastada propolis tedavisi ile akut böbrek yetmezliği şekillendiği gözlenmiş ve propolis tedavisine son verilmesiyle böbrek fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür. Bu durumun propolis tedavisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını araştırmak amacıyla tekrar propolis tedavisine başlanan hastada yeniden bozulan böbrek fonksiyonları, tedavinin sonlandırılmasıyla tekrar düzelmiştir. Ek olarak, biyopsi çalışmasında propolisin bir bileşeni olan kafeik asit fenetilesterin (CAPE) böbrek perfüzyonunu azaltabilen indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) inhibe ettiği ve böylece risk altındaki hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olduğu ileri sürülmüştür (Li vd., 2005).

Propolisin sindirim ve metabolizması

Propolis, zayıf bir biyoyararlanım ve absorpsiyona neden olan lipidler, mumlar ve reçinelerden oluşur. Polifenolün formu veya çoklu polife-

noliklerin varlığı, sinerjist etkileri destekler ve biyoyararlanım için önemli bir etkendir. Diyet polifenolleri, esterler, polimerler veya glikosile edilmiş formlarda bulunduğundan, emilemezler ve emilmeden önce bağırsak enzimleri veya kolon mikro florası tarafından hidrolize edilmelidirler (Pandareesh vd., 2015). Bağırsaklarda zayıf bir şekilde emilen polifenolik bileşikler, kolon mikrobiyotasının enzim aktivitesinin yardımıyla, iyileştirilmiş biyoyararlanıma sahip daha küçük fenolik asitlere dönüştürülür (Alkhaldy vd., 2019). Mikrobiyota insanlar arasında değişiklik gösterdiğinden, emilim ve metabolizmadaki bireysellik dikkate alınmalıdır. Propoliste bulunan fenolik bileşiklerin zayıf absorpsiyon yüzdelerine rağmen, plazmada tespit edilen geri kazanım miktarlarının yüksek olduğu kaydedilmiştir (Yesiltas vd., 2014).

Propolis polifenollerinin ve metabolize edilmiş türevlerinin kan-beyin bariyerini geçebilme derecesi, lipofilik özelliklerine bağlıdır (Vauzour, 2012). CAPE, plazmaya ulaştıktan sonra altı saat içinde kafeik aside hidrolize edilir ve CAPE'nin ratlarda kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir (Tolba vd., 2013). Polifenollerin idrarla atılma hızı, bireyler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Üç günlük yüksek fenolik diyete tabi tutulan katılımcılardan birinin ölçülen 17 fenolik asitten 8'ini, diğerinin ise 17'sini idrarla attığı bildirilmiştir (Alkhaldy vd., 2019).

Propolisin çeşitli oksidatif stres nedenlerine karşı antioksidatif etkileri

Oksijen canlı organizmada metabolizma için gereklidir, ancak oksijen reaktif oksijen türleri (ROT) ürettiğinde canlı organizmaya zarar verebilir. Dolayısıyla canlı organizma bir oksijen paradoksuyla karşı karşıyadır. Canlı organizmalardaki hayati biyokimyasal reaksiyonlar sırasında, oksijeni indirgeyerek birçok dokuda oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen türleri (ROT) adı verilen ara metabolik ürünler üretilir. Oksijen, aerobik organizmaların hayatta kalması için gerekli olan, ancak potansiyel olarak toksik bir moleküldür. Oksijen türlerine, tetikledikleri oksidatif yıkım nedeniyle "oksidan" veya "serbest radikal" denir. Moleküler oksijeni metabolize eden tüm canlı organizmalarda serbest radikaller oluşur. Serbest radikaller, dış yörüngelerinde tek sayıda paylaşılmamış elektron taşırlar. Yüksek enerjili elektronların bulunduğu ortamdaki diğer elektronların yapısını bozarlar. Bu nedenle, organizma için tehlikelidirler. Serbest radikaller, aerobik hücrelerin her yerinde, metabolizma sırasında veya patolojik koşullarda yan ürün olarak ortaya çıkabilmekte ve hücrelerde çeşitli değişikliklere neden olabilmektedir. Sonuç olarak, ciddi hücre, doku ve/veya organ hasarı meydana gelebilir. ROT oluşumunu önleyerek organizmaya zarar vermesin engellenmesi için birçok savunma mekanizması vardır. Bu mekanizmalar genellikle "antioksidan savunma sistemleri" veya "antioksidanlar" olarak adlandırılır. Antioksidanlar, normal metabolik veya patolo-

jik koşullarda oluşan metabolizmayı ve serbest radikal düzeylerini kontrol eder ve bu radikallerin neden olabileceği hasarı önler veya onarır (Kuru, Kükürt, vd., 2018; Ozcan & Ogun, 2015).

Oksidatif stresin, kardiyovasküler hastalıklar dahil birçok sistem hastalıkları ve inflamasyon oluşturan problemlerde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (Kükürt, Kuru, Faruk Başer, vd., 2020; Kuru, Kükürt, vd., 2018; Kuru, Öğün, vd., 2018). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu, ateroskleroz (arter duvarlarının kalınlaşması ve kan akışının kısıtlanması) ve son olarak kardiyovasküler hastalıkla sonuçlanan arter duvarlarındaki plakların gelişimsel süreci olan aterojenez sürecini tetikler (Tolba vd., 2013). İyi bilinen antioksidan etkilerin ötesinde, propolis polifenolleri vasküler endotelyumdan nitrik oksit (NO) ile etkileşime girer, bu da sadece vazodilatasyona değil, aynı zamanda kardiyovasküler sistemi koruyan genlerin ekspresyonuna da yol açar (Curin vd., 2008; Gelen & Şengül, 2020). NO gonadotropin salınımı, steroidogenez, folikülogenez, ovulasyon, luteal gelişim, luteolizis ve gebelik gibi birçok yaşamsal işlevde yer alan bir potansiyel mediatördür (Kükürt, Kuru, Faruk Başer, vd., 2020; Kuru vd., 2014). NO'nun kardiyovasküler, sinir ve immün sistemde çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir intra ve interselüler sinyal molekülü olduğu bilinmektedir. NO vasküler düz kasları gevşetir, trombosit agregasyonunu inhibe eder, anjiyogenezi uyarır, kan basıncını düşürür, nöronal sinyalleri iletir ve makrofajları aktive eder. İnflamasyonda sitotoksik bir ajan olarak görev yapabilir (Atakisi & Merhan, 2017; Kükürt, Kuru, & Karapehlivan, 2020).

Polifenollerin lipoksijenaz, ksantin oksidaz ve fosfolipaz A2 gibi çok sayıda hücresel enzimi inhibe ettiği ve LDL-peroksidasyonunu azalttığı bilinmektedir. Ek olarak, propoliste bulunan flavonoidler demir şelatörüdür ve bu nedenle demire bağlı serbest radikal üretimini azaltabilir. Propolis flavonoidlerin serbest radikal süpürme aktivitesi, flavonoidlerin C halkasında 2-3 karbon çift bağ ile kombinasyon halinde 3-OH parçası ile birlikte B-halkasında bir katekol parçasının varlığı ile gerçekleşir, bu da artan demir şelasyonuna ve lipid peroksidasyon hızının inhibe edilmesine neden olur. Böylece şelasyon, flavonoidlerin süpürme aktivitesi seviyesini yükseltir (Van Acker vd., 1996).

Propolis bileşiklerinden olan flavonoidler ve diğer bileşenlerin serbest radikallerin zararlı etkisini azaltan önemli bileşikler olduğu bildirilmektedir (Russo vd., 2004). Bazı flavonoidler doymamış yağ asitlerinin peroksi radikalleri ile reaksiyona girerek süpürücü görevi ile lipid peroksidasyonu başlangıç aşamasına etki edebilir (Pascual vd., 1994). NO ile O_2'nin reaksiyonuyla DNA deaminasyonuna ve nitrosilasyona aracılık edebilen dinitrojen trioksit (N_2O_3) oluşur. NO'nun süperoksit ile reaksiyonu sonrasında toksik nitrasyon ajanı ve güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO-)

üretilir (Kükürt, Kuru, & Karapehlivan, 2020). Flavonoidlerin antioksidan etkileri peroksit iyonları, hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen ve lipid peroksit radikallerini bulundukları ortamdan uzaklaştırma aktivitesine bağlanmaktadır. Ayrıca flavonoidlerin siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe ederek antioksidan etki gösterdikleri bildirilmektedir (Araujo vd., 2012).

Propolis, iki farklı mekanizma ile ilişkili olarak ROT'u azaltma kapasitesine sahiptir. İlki CAPE'nin transkripsiyon faktörü Nrf2'yi (Nrf2; nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör 2) aktive etme kapasitesidir (Lee vd., 2010). Nrf2, antioksidan koruma ve heme oksijenaz-1 (HO-1), faz II detoksifikasyon enzimleri ve redükte glutatyon (GSH) metabolizmasında rol alan enzimler gibi antioksidan enzimlerin güçlendirilmesiyle ilişkili düzenleyici bir proteindir (Levonen vd., 2007). Böylece, fenolik bileşik yoluyla propolis, Nrf2'yi aktive edebilir ve hücresel antioksidan kapasitesini artırabilir. İkinci mekanizma, propoliste bulunan quersetin, CAPE, p-vanilin, p-kumarik asit, apigenin ve sinamik asit gibi fenolik ve flavonoid bileşiklerin oksidatif türleri nötralize etme kabiliyetiyle tetiklenebilir (Ichikawa vd., 2002). CAPE'nin nükleer transkripsiyon faktörü-(NF-κB) sinyal yolağının aktivasyonunu inhibe ettiği, aynı zamanda güçlü ROT süpürme kabiliyetine sahip olduğu ve Nrf2'yi aktive ettiği, böylece antioksidan stres yanıtını artırdığı gösterilmiştir (Mapesa vd., 2011; Natarajan vd., 1996). Oksidatif stresin, NF-κB, aktivatör protein 1, tümör proteini, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF-1α), peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama (PPARγ) ve Nrf2 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive etme kabiliyeti nedeniyle kalıcı kronik inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (Cuevas vd., 2013). NF-κB, DNA'nın transkripsiyonunu kontrol eden bir protein kompleksidir ve stres gibi uyaranlara, sitokinlere, serbest radikallere, ultraviyole ışınlarına, oksitlenmiş LDL ve bakteriyel veya viral antijenlere hücresel yanıtlarda rol oynar. Propolis, antioksidan proteinlerin ana düzenleyicisi olan Nrf2 transkripsiyon faktörünü aktive edebilir. Nrf2'nin antioksidan yanıt elemanına bağlanması, hem oksijenaz-1, γ-glutamat-sistein ligazın düzenleyici ve katalitik alt birimleri, glutathione peroxidase (GPx), glutatyon redüktaz (GR), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon-S-transferaz (GSTs) dahil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimlerin transkripsiyonuna yol açar (de Oliveira vd., 2017).

Propolis içinde bol miktarda bulunan flavonoid olan pinocembrin (5,7-dihidroksiflavanon), Nrf2'nin nükleer translokasyonu, Nrf2/ antioksidan tepki elemanı (ARE) yolağının aktivasyonu ve HO-1 ve ϒ-glutamil sistein sentetaz (ϒ-GCS) ekspresyonunun indüksiyonu ile ilgili antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Jin vd., 2015). Pinocembrin oksidatif stres, inflamatuar ve apoptotik belirteçleri azaltarak hasara bağlı

radyasyonu azaltabilir. Pinocembrin, radyasyonla yükselen enfarktüs boyutunu normale döndürmüş, antiinflamatuvar etkileri interlökin 1 beta (IL-1b), tumor necrosis factor-alfa (TNF-α) ve iNOS'un azalmış ekspresyonu ile göstermiştir (Rasul vd., 2013). Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 200 mg/gün verilen propolis, antiinflamatuvar aktivitesine atfedilen etkileriyle TNF-α ve IL-6'yı azaltmıştır (Kismet vd., 2017). Pinocembrinin, NF-κB'nin nükleer translokasyonunu baskıladığı ve diyabetik farelerin serebral korteks ve hipokampusundaki TNF-α ekspresyonunu azalttığı görülmüştür. Sonuçta, propolisin nöronları inflamasyon hasarından koruyarak biliş eksikliklerini hafiflettiği öne sürülmüştür (Pei & Sun, 2018).

Flavonoidlerin hücre içi GSH'yi artırarak dolaylı olarak hücre içi ROT'u tüketebilir (Ishige vd., 2001; Sengul & Gelen, 2019). Ayrıca, propolis GSH sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan glutamat-sistein ligazı artırabilir (Zhang vd., 2015). Propolis, antioksidan oluşuyla ilişkili olarak nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkilere sahip olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle Alzheimer (Nanaware vd., 2017; Ni vd., 2017) ve parkinson hastalıklarına (Haci Ahmet Deveci & Karapehlivan, 2018; Jin vd., 2015) ve ayrıca ateroskleroza karşı koruyucu bir ajan olarak önerilmektedir (Fang vd., 2014).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, oral propolis tedavisinin oksidatif durum ve lipid profili üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Doksan günlük propolis tedavisi, tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS; lipid peroksidasyon türevi ürünler) miktarında %67'lik bir düşüşe ve GSH seviyesinde %175'lik bir artışa neden olmuştur. Çalışılan her iki parametrenin net değişiklikleri, propolis takviyeli grupta, plasebo grubunda gözlemlenenlerden anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ayrıca propolis desteğinin 90. gününde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonunda başlangıç değerine göre artış gözlenmiştir. Araştırıcılar, propolis desteğinin oksidatif durum ve HDL üzerine olumlu etkileri olduğu ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği sonucuna varmışlardır (Mujica vd., 2017).

Yapılan bir çalışmada, CAPE'nin klorprifos-etilin (CPF) neden olduğu karaciğer hasarını engellediği, total siyalik asit ve NO'yu olumlu yönde etkilediği, böylece oksidatif stresi azaltarak koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Hacı Ahmet Deveci vd., 2016). Ayrıca CAPE paraoksonaz (PON1) aktivitesini ve total antioksidan kapasiteyi (TOK) artırarak CPF indüklü oksidatif strese karşı koruyucu etki göstermiştir (Hacı Ahmet Deveci vd., 2015). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada hepatotoksik bir ajan olan 5-FU toksisitesinde propolis içerisinde bulunan flavonoidlerden olan quercetin lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehiti (MDA) azaltmış, GSH ve GPx seviyelerini ise artırarak koruyucu etki göstermiştir (Gelen,

Şengül, Gedikli, Atila, vd., 2017). Quercetin ayrıca oksidatif akciğer ve böbrek hasarına karşı yapılmış olan çalışmalarda antioksidant özelliği sayesinde doku hasarını önlemiştir (Gelen, Şengül, Gedikli, Gür, vd., 2017; Şengül vd., 2017).

Sonuç olarak, mevcut literatürde, hayvan çalışmalarında umut verici sonuçlar elde edilmesine rağmen, nörodejeneratif bozukluk veya kanser bağlamında bu konuyu ele alan çalışmalar yeterli değildir. Bununla birlikte, propolisin insanlardaki rolleri üzerine yapılan çalışmalar çok sınırlıdır ve mevcut olanlar çoğunlukla, sağlıklı kişilerde veya tip 2 diyabette ticari olarak temin edilebilen propolisin etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu nedenle insanlar tarafından kullanımı mutlaka hekim kontrolünde olmalıdır. Ancak, yukarıda bahsedilen çalışmalar, nörodejeneratif bozukluklar, kanser, diabet, ateroskleroz gibi çok sayıda hastalık veya bozukluğun patogenezinin, ayrıca zararlı ilaçların (örneğin sitotoksik ajanlar) olumsuz etkilerinin altında yatan oksidatif stresin etkilerini ortadan kaldırabilen doğal antioksidan olarak propolis ve diğer aktif bileşenlerini kullanmanın yararlılığını göstermektedir.

Kaynaklar

Alkhaldy, A., Edwards, C. A., & Combet, E. (2019). The urinary phenolic acid profile varies between younger and older adults after a polyphenol-rich meal despite limited differences in in vitro colonic catabolism. *European Journal of Nutrition*. https://doi.org/10.1007/s00394-018-1625-1

Alkis, H. E., Kuzhan, A., Dirier, A., Tarakcioglu, M., Demir, E., Saricicek, E., Demir, T., Ahlatci, A., Demirci, A., Cinar, K., & Taysi, S. (2015). Neuroprotective effects of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the radiation-injured brain tissue (neuroprotective effects of propolis and CAPE). *International Journal of Radiation Research*, *13*(4), 297–303. https://doi.org/10.7508/ijrr.2015.04.002

Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., Bashir, M. A., Tahir, M., Ansari, M. J., Ghramh, H. A., Adgaba, N., & Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. Içinde *Saudi Journal of Biological Sciences*. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013

Araujo, M. A. R., Libério, S. A., Guerra, R. N. M., Ribeiro, M. N. S., & Nascimento, F. R. F. (2012). Mechanisms of action underlying the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, *22*(1), 208–219. https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000167

Arvouet-Grand, A., Lejeune, B., Bastide, P., Pourrat, A., Privat, a M., & Legret, P. (2002). [Propolis extract. I. Acute toxicity and determination of acute primary cutaneous irritation index]. *Journal de pharmacie de Belgique*.

Atakisi, E., & Merhan, O. (2017). Nitric Oxide Synthase and Nitric Oxide Involvement in Different Toxicities. Içinde *Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles*. InTech. https://doi.org/10.5772/intechopen.68494

Banskota, A. H., Nagaoka, T., Sumioka, L. Y., Tezuka, Y., Awale, S., Midorikawa, K., Matsushige, K., & Kadota, S. (2002). Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*. https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00022-3

Braakhuis, A. (2019). Evidence on the health benefits of supplemental propolis. Içinde *Nutrients*. https://doi.org/10.3390/nu11112705

Burdock, G. A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, *36*(4), 347–363. https://doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00145-2

Cao, G., Ying, P., Yan, B., Xue, W., Li, K., Shi, A., Sun, T., Yan, J., & Hu, X. (2015). Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single and multiple-doses of pinocembrin injection administered intravenously in healthy subjects. *Journal of Ethnopharmacology*, *168*, 31–36. https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.041

Castaldo, S., & Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*. https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00185-5

Crane, E. (1999). The World History of Beekeeping and Honey Hunting. Içinde *The World History of Beekeeping and Honey Hunting*. Routledge. https://doi.org/10.4324/9780203819937

Cuevas, A., Saavedra, N., Salazar, L. A., & Abdalla, D. S. P. (2013). Modulation of immune function by polyphenols: Possible contribution of epigenetic factors. Içinde *Nutrients*. https://doi.org/10.3390/nu5072314

Curin, Y., Ritz, M., & Andriantsitohaina, R. (2008). Cellular Mechanisms of the Protective Effect of Polyphenols on the Neurovascular Unit in Strokes. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. https://doi.org/10.2174/187152506778520691

de Oliveira, M. R., Peres, A., Gama, C. S., & Bosco, S. M. D. (2017). Pinocembrin Provides Mitochondrial Protection by the Activation of the Erk1/2-Nrf2 Signaling Pathway in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells Exposed to Paraquat. *Molecular Neurobiology*, *54*(8), 6018–6031. https://doi.org/10.1007/s12035-016-0135-5

Deveci, Haci Ahmet, & Karapehlivan, M. (2018). Chlorpyrifos-induced parkinsonian model in mice: Behavior, histopathology and biochemistry. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, *144*, 36–41. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.11.002

Deveci, Hacı Ahmet, Karapehlivan, M., Kaya, İ., Kükürt, A., & Alpay, M. (2015). Protective role of caffeic acid phenethyl ester against to chlorpyrifos-ethyl acute poisoning. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *62*(4), 255–260. https://doi.org/10.1501/Vetfak_0000002689

Deveci, Hacı Ahmet, Nur, G., Kırpık, M. A., Kükürt, A., & Karapehlivan, M. (2016). Akut klorprifos-etil toksikasyonunda kafeik asit fenetil esterin total sialik asit, nitrik oksit ve aminotransferaz düzeylerine etkisi. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *9*(1), 39–45. https://dergipark.org.tr/en/pub/kujs/issue/30865/338474

Fang, Y., Li, J., Ding, M., Xu, X., Zhang, J., Jiao, P., Han, P., Wang, J., & Yao, S. (2014). Ethanol extract of propolis protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein-induced injury by inhibiting lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1-mediated oxidative stress. *Experimental Biology and Medicine*. https://doi.org/10.1177/1535370214541911

Gelen, V., & Şengül, E. (2020). Antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects of naringin on cardiac damage induced by cisplatin. *Indian Journal of Traditional Knowledge*.

Gelen, V., Şengül, E., Gedikli, S., Atila, G., Uslu, H., & Makav, M. (2017). The protective effect of rutin and quercetin on 5-FU-induced hepatotoxicity in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *7*(7), 647–653. https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.06.013

Gelen, V., Şengül, E., Gedikli, S., Gür, C., & Özkanlar, S. (2017). Therapeutic effect of quercetin on renal function and tissue damage in the obesity induced rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.057

Guo, X., Chen, B., Luo, L., Zhang, X., Dai, X., & Gong, S. (2011). Chemical compositions and antioxidant activities of water extracts of Chinese propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. https://doi.org/10.1021/jf202818p

Hsu, C.-Y., Chiang, W.-C., Weng, T.-I., Chen, W.-J., & Yuan, A. (2004). Laryngeal edema and anaphalactic shock after topical propolis use for acute pharyngitis. *The American Journal of Emergency Medicine*, *22*(5), 432–433. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2004.06.007

Huang, S., Zhang, C.-P., Wang, K., Li, G., & Hu, F.-L. (2014). Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules*, *19*(12), 19610–19632. https://doi.org/10.3390/molecules191219610

Ichikawa, H., Satoh, K., Tobe, T., Yasuda, I., Ushio, F., Matsumoto, K., Endo, K., & Ookubo, C. (2002). Free radical scavenging activity of propolis. Içinde *Redox Report*. https://doi.org/10.1179/135100002125000965

Inokuchi, Y., Shimazawa, M., Nakajima, Y., Suemori, S., Mishima, S., & Hara, H. (2006). Brazilian green propolis protects against retinal damage in vitro and in vivo. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. https://doi.org/10.1093/ecam/nek005

Ishige, K., Schubert, D., & Sagara, Y. (2001). Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*. https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00498-6

Jin, X., Liu, Q., Jia, L., Li, M., & Wang, X. (2015). Pinocembrin Attenuates 6-OHDA-induced Neuronal Cell Death Through Nrf2/ARE Pathway in SH-SY5Y Cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *35*(3), 323–333. https://doi.org/10.1007/s10571-014-0128-8

Kismet, K., Ozcan, C., Kuru, S., Gencay Celemli, O., Celepli, P., Senes, M., Guclu, T., Sorkun, K., Hucumenoglu, S., & Besler, T. (2017). Does propolis have any effect on non-alcoholic fatty liver disease? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *90*, 863–871. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.062

Kükürt, A., Kuru, M., Faruk Başer, Ö., & Karapehlİvan, M. (2020). Kisspeptin: Role in Female Infertility. Içinde *Sex Hormones [Working Title]*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.94925

Kükürt, A., Kuru, M., & Karapehlivan, M. (2020). Nitrik Oksit, Nitrik Oksit Sentaz ve Dişi Üreme Sistemindeki Rolleri. Içinde C. Evereklioğlu (Ed.), *Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - II* (ss. 113–123). Gece Kitaplığı.

Kuru, M., Kükürt, A., Oral, H., & Öğün, M. (2018). Clinical Use of Progesterone and Its Relation to Oxidative Stress in Ruminants. Içinde G. Drevenšek (Ed.), *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases* (ss. 303–327). InTech. https://doi.org/10.5772/intechopen.73311

Kuru, M., Öğün, M., Kulaksiz, R., Kükürt, A., & Oral, H. (2018). Comparison of oxidative/nitrosative stress, leptin and progesterone concentrations in pregnant and non-pregnant Abaza goats synchronized with controlled internal drug release application. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, *24*(6), 887–892. https://doi.org/10.9775/kvfd.2018.20222

Kuru, M., Oral, H., & Kulaksiz, R. (2014). İneklerde Luteolizis Mekanizması ve Vazoaktif Ajanları. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, *9*(2), 141–148.

Lee, Y., Shin, D. ha, Kim, J. H., Hong, S., Choi, D., Kim, Y. J., Kwak, M. K., & Jung, Y. (2010). Caffeic acid phenethyl ester-mediated Nrf2 activation and IκB kinase inhibition are involved in NFκB inhibitory effect: Structural analysis for NFκB inhibition. *European Journal of Pharmacology*. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.06.016

Levonen, A. L., Inkala, M., Heikura, T., Jauhiainen, S., Jyrkkänen, H. K., Kansanen, E., Määttä, K., Romppanen, E., Turunen, P., Rutanen, J., & Ylä-Herttuala, S. (2007). Nrf2 gene transfer induces antioxidant enzymes and suppresses smooth muscle cell growth in vitro and reduces oxidative stress in rabbit aorta in vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000258868.80079.4d

Li, Y. J., Lin, J. L., Yang, C. W., & Yu, C. C. (2005). Acute renal failure induced by a Brazilian variety of propolis. *American Journal of Kidney Diseases*. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.028

Mani, F., Damasceno, H. C. R., Novelli, E. L. B., Martins, E. A. M., & Sforcin, J. M. (2006). Propolis: Effect of different concentrations, extracts and intake period on seric biochemical variables. *Journal of Ethnopharmacology*. https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.10.011

Mapesa, J. O., Waldschmitt, N., Schmoeller, I., Blume, C., Hofmann, T., Mahungu, S., Clavel, T., & Haller, D. (2011). Catechols in caffeic acid phenethyl ester are essential for inhibition of TNF-mediated IP-10 expression through NF-κB-dependent but HO-1- and p38-independent mechanisms in mouse intestinal epithelial cells. *Molecular Nutrition and Food Research*. https://doi.org/10.1002/mnfr.201100105

Mujica, V., Orrego, R., Pérez, J., Romero, P., Ovalle, P., Zúñiga-Hernández, J., Arredondo, M., & Leiva, E. (2017). The Role of Propolis in Oxidative Stress and Lipid Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. https://doi.org/10.1155/2017/4272940

Nanaware, S., Shelar, M., Sinnathambi, A., Mahadik, K. R., & Lohidasan, S. (2017). Neuroprotective effect of Indian propolis in β-amyloid induced

memory deficit: Impact on behavioral and biochemical parameters in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.072

Natarajan, K., Singh, S., Burke, T. R., Grunberger, D., & Aggarwal, B. B. (1996). Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-κB. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. https://doi.org/10.1073/pnas.93.17.9090

Ni, J., Wu, Z., Meng, J., Zhu, A., Zhong, X., Wu, S., & Nakanishi, H. (2017). The Neuroprotective Effects of Brazilian Green Propolis on Neurodegenerative Damage in Human Neuronal SH-SY5Y Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*, 1–13. https://doi.org/10.1155/2017/7984327

Ozcan, A., & Ogun, M. (2015). Biochemistry of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. Içinde *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. InTech. https://doi.org/10.5772/61193

Pandareesh, M. D., Mythri, R. B., & Srinivas Bharath, M. M. (2015). Bioavailability of dietary polyphenols: Factors contributing to their clinical application in CNS diseases. Içinde *Neurochemistry International*. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.003

Park, E. H., Kim, S. H., & Park, S. S. (1996). Anti-inflammatory activity of propolis. *Archives of Pharmacal Research*. https://doi.org/10.1007/BF02976375

Pascual, C., Gonzalez, R., & Torricella, R. G. (1994). Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *Journal of Ethnopharmacology*. https://doi.org/10.1016/0378-8741(94)90052-3

Pei, B., & Sun, J. (2018). Pinocembrin alleviates cognition deficits by inhibiting inflammation in diabetic mice. *Journal of Neuroimmunology*. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.11.006

Popova, M., Silici, S., Kaftanoglu, O., & Bankova, V. (2005). Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine*. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.09.007

Rasul, A., Millimouno, F. M., Ali Eltayb, W., Ali, M., Li, J., & Li, X. (2013). Pinocembrin: A novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. *BioMed Research International*. https://doi.org/10.1155/2013/379850

Russo, A., Cardile, V., Sanchez, F., Troncoso, N., Vanella, A., & Garbarino, J. A. (2004). Chilean propolis: Antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life Sciences*. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.07.019

Sengul, E., & Gelen, V. (2019). Protective effects of naringin in indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.8.2.0132

Şengül, E., Gelen, V., Gedikli, S., Özkanlar, S., Gür, C., Çelebi, F., & Çınar, A. (2017). The protective effect of quercetin on cyclophosphamide-Induced lung toxicity in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.047

Sforcin, J. M., Novelli, E. L. B., & Funari, S. R. C. (2002). Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, *8*(2), 244–254. https://doi.org/10.1590/S0104-79302002000200005

Tolba, M. F., Azab, S. S., Khalifa, A. E., Abdel-Rahman, S. Z., & Abdel-Naim, A. B. (2013). Caffeic acid phenethyl ester, a promising component of propolis with a plethora of biological activities: A review on its anti-inflammatory, neuroprotective, hepatoprotective, and cardioprotective effects. Içinde *IUBMB Life*. https://doi.org/10.1002/iub.1189

Van Acker, S. A. B. E., Van Den Berg, D. J., Tromp, M. N. J. L., Griffioen, D. H., Van Bennekom, W. P., Van Der Vijgh, W. J. F., & Bast, A. (1996). Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*. https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02047-0

Vauzour, D. (2012). Dietary polyphenols as modulators of brain functions: Biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects. Içinde *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. https://doi.org/10.1155/2012/914273

Wang, K., Jin, X., Chen, Y., Song, Z., Jiang, X., Hu, F., Conlon, M. A., & Topping, D. L. (2016). Polyphenol-rich propolis extracts strengthen intestinal barrier function by activating AMPK and ERK signaling. *Nutrients*. https://doi.org/10.3390/nu8050272

Yesiltas, B., Capanoglu, E., Firatligil-Durmus, E., Sunay, A. E., Samanci, T., & Boyacioglu, D. (2014). Investigating the in-vitro bioaccessibility of propolis and pollen using a simulated gastrointestinal digestion System. *Journal of Apicultural Research*. https://doi.org/10.3896/IBRA.1.53.1.10

Zhang, J., Cao, X., Ping, S., Wang, K., Shi, J., Zhang, C., Zheng, H., & Hu, F. (2015). Comparisons of ethanol extracts of Chinese propolis (poplar type) and poplar gums based on the antioxidant activities and molecular mechanism. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. https://doi.org/10.1155/2015/307594