

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER - II

*Ekim 2022*

Editörler

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Doç. Dr. İlhan BAŞİ

**gece**  
kitaplığı

**İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız**  
**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel**  
**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı**  
**Editörler / Editors • Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU**  
Prof. Dr. Hasan AKGÜL  
Doç. Dr. İlhan BAŞŞİ  
**Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2022**  
**ISBN • 978-625-430-438-5**

**© 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](http://www.gecekitapligi.com)

**e-mail:** [gecekitapligi@gmail.com](mailto:gecekitapligi@gmail.com)



**Baskı & Cilt / Printing & Volume**

Sertifika / Certificate No: 47083

# Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler - II

Ekim 2022

## Editörler

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU  
Prof. Dr. Hasan AKĐÜL  
Doç. Dr. İlhan BAĞŞI



# İÇİNDEKİLER

## Bölüm 1

### **GEBELİKTE ROMATİZMAL HASTALIKLARIN SEYRİ VE İLAÇ GÜVENİLİRLİLİĞİ**

*Ercan Kaydok* ..... 1

## Bölüm 2

### **DİŞ ÇEKİMİNE BAĞLI OLUŞAN OROANTRAL AÇIKLIKLARIN FLEPSİZ TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

*Uğur GÜLŞEN, Elif ASLI GÜLŞEN* ..... 21

## Bölüm 3

### **ONKOLOJİ HASTALARINDA COVID-19 MRNA AŞI YAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

*Hasan Aldinç* ..... 37

## Bölüm 4

### **PERİODONTOLOJİDE PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN ÖNEMİ**

*Sevda Kurt-Bayrakdar* ..... 51

## Bölüm 5

### **MAST HÜCRELERİ**

*Sema USLU* ..... 67

## Bölüm 6

### **SUBMAKSİMAL EGZERSİZLER SIRASINDA KULLANILAN CERRAHİ MASKENİN ALGILANAN EGZERSİZ ZORLUK DERESESİ NABİZ VE KAN OKSİJEN SATURASYONUNA ETKİSİ**

*Makbule KARAARSLAN, Çağrı ÇELENK, Soner AKKURT, Funda İPEKTEN* ..... 81

## Bölüm 7

### **ET TÜKETİMİNDE TÜKETİCİ ALGISI**

*Melek DEMİRCAN, Ümit GÜRBÜZ* ..... 97

Bölüm 8

**LİQUİDAMBAR AĞAÇLARI (GÜNLÜK AĞACI, SIĞLA AĞACI) VE  
HEKİMLİKTE KULLANIM ALANLARI**

*Reyda KIYICI, Hasan Altan AKKAN, Mehmet KARACA* .....117

Bölüm 9

**AKDENİZ ANEMİSİ VE ANORMAL HEMOGLOBİN  
VARYANTLARINDA GÜNCEL TANI ALGORİTMASI**

*İbrahim KESER* ..... 137

Bölüm 10

**ANTİDEPRESAN VE ANTİKONVULSİF İLAÇLARIN AĞIZ  
MUKOZASINA YAN ETKİLERİ**

*Gizem ÇOLAKOĞLU, Birsay GÜMRÜ* ..... 153

Bölüm 11

**ETİLENDİAMİNTETRAASETİK ASİT MOLEKÜLÜNÜN DIŞ  
HEKİMLİĞİNDEKİ YERİ**

*Duygu BAHADIR* ..... 171

Bölüm 12

**İRİSİN: SON ZAMANLARIN DİKKAT ÇEKİCİ PROTEİNİ**

*Yasemin ŞAHİN YILDIZ* ..... 185

Bölüm 13

**MEME KANSERİNDE ONKOPLASTİK CERRAHİNİN YERİ VE  
ÖNEMİ**

*Çağrı Akalın* ..... 203

Bölüm 14

**POSTERİOR DİŞLERİN STAMP TEKNİĞİ KULLANILARAK  
DİREKT KOMPOZİT REZİNLERLE RESTORASYONU**

*Beyza ARSLANDAŞ DİNÇTÜRK, Ayşenur YAZIM, Cemile KEDİCİ ALP* 219

Bölüm 15

**ALZHEİMER VE MİKROBİYOTA**

*Ayşenur KAYA, Sibel KARACA SİVRİKAYA* ..... 231

Bölüm 16

**METFORMİN ANALİZİ ÜZERİNE YAPILAN ANALİTİK  
ÇALIŞMALAR**

*Sümeyye AKİZ, Sabriye AYDINOĞLU* ..... 243

Bölüm 17

**MİRNA VE PROSTAT KANSERİ İLİŞKİSİ**

*Hüseyin EKEN, Sema MISIR, Yüksel ALİYAZICIOĞLU* ..... 277

Bölüm 18

**HEMŞİRELERİN VENÖZ TROMBOEMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİ  
VE KORUYUCU GİRİŞİMLERE YÖNELİK BİLGİ DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

*Elif KARAHAN, Suna UZUN* ..... 297

Bölüm 19

**HER YÖNÜYLE AMPUTASYON**

*Havva TEL* ..... 311

Bölüm 20

**YAŞAM DÖNEMLERİNE GÖRE KADIN RUH SAĞLIĞI**

*Ayşe ÇUVADAR* ..... 331

Bölüm 21

**RUH VE BEDEN HAFİFLİĞİ ÜZERİNE PSİKİYATRİ  
HEMŞİRELİĞİ NOTLARI**

*Aysel AKBENİZ* ..... 347







# **BÖLÜM 1**

## **GEBELİKTE ROMATİZMAL HASTALIKLARIN SEYRİ VE İLAÇ GÜVENİLİRLİLİĞİ**

*Ercan Kaydok<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, FTR Anabilim dalı. ORCID ID: 0000-0003-2262-7261

## GİRİŞ

Romatizmal hastalıkların sıklıkla kadınlarda üreme çağında görülür. Bu nedenle bu hastaları takip eden hekimler sıklıkla hamile kalmak isteyen veya planlanmamış gebelik oluşan vakalarla karşılaşır. Geçmişte bu hastalıklar ve kullanılan ilaçların gebelik ve bebek üzerine etkileri çok iyi bilinmediği için hastalara çoğunlukla gebe kalmamaları önerilmekteydi. Ancak bugün, bu hastalıkların hamilelik sırasındaki seyri daha net olarak bilinmesi ve tedavideki yeni gelişmeler nedeniyle, hastaların hamilelik sırasında yakın takip yapılarak sağlıklı bebek sahibi olmaları mümkün olmuştur (1).

Hamilelik sırasındaki fizyolojik değişiklikler nedeniyle, ilaçların emiliminde, dağılımında, metabolizmasında ve atılımında farklılıklar ortaya çıkar. Sonuç olarak, ilaçların etkileri değişebilir. İlaçların fertilité üzerindeki etkileri ve olası fetal ve maternal komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi, erkek hastalara ve hamile kalma potansiyeli yüksek olan kadın hastalara verilmelidir. Hamilelik ve emzirme döneminde kullanılacak ilaçların yararlarını ve risklerini açıklığa kavuşturan bir tedavi planı, hastalara danışılarak oluşturulmalıdır. Aksi takdirde, hastalar tarafından hamilelikten önce kullanılan tüm ilaçların kontrolsüz bir şekilde kesilmesi fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir ve hastalık alevlenmesine neden olabilir. Benzer şekilde, fetüsün zararlı ilaçlara yanlılıkla maruz kalması çok ciddi olumsuz etkilere neden olabilir (2,3).

## GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDE ROMATİZMAL HASTALIKLARIN SEYRİ

### Gebelik Öncesi Dönem ve Aile Planlaması

Romatizmal hastalığı olan kadınlar için ideal olan, hastalıklarının remisyonunda veya iyi kontrol altında olduğu zaman çocuk sahibi olmayı planlamalarıdır. Hangi risklerin hastalıklarıyla ilişkili olduğu, hangi ilaçların hamilelik öncesi ne zaman ve hangi ilaçların kesilmesi ve devam ettirilmesi gerektiği ve nedenleri konusunda önceden bilgilendirmeleri gerekir. *Tablo 1'de gebelik sonucunu pozitif veya negatif yönde etkileyen romatizmal hastalıklarla ilişkili faktörler özetlenmiştir. Risk değerlendirmesi ve bu sorunları dikkate alan hamilelik planlaması, klinisyenlerin hem hamilelik hem de doğum sonrası dönemde hastaların güvenli bir şekilde takiplerine yardımcı olur (4).*

**Tablo 1.** *Gebelik Sonucunu Etkileyen Romatizmal Hastalık Faktörleri*

Pozitif Faktörler	Negatif Faktörler
Hamilelik planlaması ve danışmanlığı	Aktif hastalık
Hastalığın remisyonunda olması	End organ hasarı:
Bilinen otoantikör durumu	•Lupus nefriti
İlaç uyumu	•Pulmoner hipertansiyon
Gebeliğe karşı güvenli ilaçların kullanımı	•Restriktif akciğer hastalığı
Hastalık aktivitesinin yakından izlenmesi	Planlanmamış hamilelik
Genel sağlığın optimizasyonu	Tedavinin plansız kesilmesi

Çocuk doğurma çağındaki romatizmal hastalıkları olan tüm kadınlar, gebelik öncesi danışmanlık ve kontrasepsiyon konusunda destek almalıdır. Romatizmal hastalığı olan kadınlar çoğu doğum kontrol formunu yan etkiler konusunda kaygılanmadan kullanabilirler. Özellikle, rahim içi araç (RİA) ve sadece progesteron içeren yöntemler uzun süreli ve etkili bir doğum kontrolü sağlar. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, stabil, hafif SLE'li kadınların SLE aktivitesini arttırmadan östrojen içeren oral kontraseptifleri kullanabileceğini göstermiştir. Ancak bu çalışmalarda orta ila şiddetli hastalığı olan kadınlar dahil edilmemiştir. Oral kontraseptiflerdeki östrojen, tromboz riskini kabul edilemez bir düzeye yükseltebilir. Son olarak, tüm kadınlar acil kontrasepsiyonu bilmelidir; korunmasız ilişkiden 72 saat içinde alınan sadece progesteron hapları bu amaçla güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilir.

### **Hastalık Aktivitesi**

Hamilelik sırasında anne hastalığının kontrollü olması, daha iyi gebelik sonuçları ve daha düşük fetal komplikasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (5,6). Aktif hastalığı olan kadınlara aktif olarak gebe kalmaya çalışmadan önce remisyon için beklmeleri tavsiye edildiğinden hastalık kontrolünün önemi gebelik öncesi aşamada başlar. Gebelik planlayan hastalar, gebe kalmadan önce en az 6 ay remisyonunda olmaları önerilmektedir. Önemli uç organ hasarı olan hastalara, gebe kalmadan önce risk sınıflandırmaları hakkında bilgi verilmelidir. İlerlemiş pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), kronik böbrek yetmezliği Evre IV/V veya kalp yetmezliği dahil olmak üzere şiddetli hastalık durumlarında, önemli derecede maternal morbidite ve mortalite riski vardır. Bu gibi durumlarda bireyler gebeliğe karşı uyarılmalıdır (Tablo 2) (7,8,9).

**Tablo 2.** Romatizmal hastalığı olan hastalarda gebelik için rölatif ve mutlak kontrendikasyonlar (10,11,12).

Rölatif Kontrendikasyonlar	Mutlak Kontrendikasyonlar
Son 6 ay içinde şiddetli SLE alevlenmesi Son 6 ayda inme geçirme Pulmoner hipertansiyon Şiddetli restriktif akciğer hastalığı Orta ila şiddetli kalp yetmezliği Şiddetli kalp kapak hastalığı Evre 4-5 kronik böbrek hastalığı KontROLSÜZ hipertansiyon Önceki gebelikte erken başlangıçlı preeklampsi veya HELLP* hikayesi	İleri pulmoner hipertansiyon Son dönem böbrek hastalığı Şiddetli kalp yetmezliği

\*HELLP: Hemoliz, Karaciğer enzim yüksekliği ve Trombositopeni.

### Otoantikör Durumları

Anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B ve anti-fosfolipid durumu gibi otoantikörlerin varlığının değerlendirilmesi, gebelik riskini ve gebelik ve gebelik sırasında ek ilaç ihtiyacını belirleyebilir. Anti-Ro veya anti-La antikörlerinin varlığı, fetal konjenital kalp bloğu riski ve neonatal lupus gelişimi ile de ilişkilidir. Antikörleri pozitif kadınların hamilelik sırasında hidrosiklo-rokin ile tedavisi bu riski önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (13). Tekrarlayan düşük öyküsü veya diğer ciddi gebelik sonuçları bildirilen SLE hastaları, antifosfolipid antikörlerinin (aPL,  $\beta$ -2 glikoprotein 1, lupus anti-koagülan ve anti-kardiyolipin antikörleri dahil) varlığı açısından değerlendirilmelidir (9). Gebelikte preeklampsi riskini azaltmak için bu hastalarda düşük doz aspirin kullanılmalıdır (14)). Önceki gebelikte, obstetrik veya trombotik antifosfolipid sendromu (APS) öyküsü olan hastalar için risk sınıflandırmasına bağlı olarak terapötik veya profilaktik düşük moleküler ağırlıklı veya fraksiyone olmayan Heparin kullanılmalıdır (4,15).

### ROMATİZMAL HASTALIKLARIN GEBELİKTE SEYİRLERİ

Hamilelik süreci boyunca, kadın vücudu, hormon seviyelerindeki dramatik değişikliklerden kaynaklanan bir dizi fizyolojik değişikliğe uğrar. Bu değişikliklerin Romatizmal hastalık aktivitesi üzerinde değişen etkileri vardır. Aktif hastalık belirtilerinin izlenmesi, gebe olan romatolojik hasta için bakımın önemli bir bileşenidir; bununla birlikte, aktif hastalığı saptamak için geleneksel araçların doğruluğu, gebeliğin fizyolojik değişiklikleriyle sınırlanabilir.

Bu hastaların hamilelik sırasında bir romatolog tarafından ne sıklıkta görülmesi gerektiğine dair özel bir kılavuz olmasa da üç aylık dönemde bir klinik değerlendirme hastalık aktivitesinin düzenli olarak izlenmesine izin verir. Aktif hastalık, gebelik komplikasyonları veya altta yatan son organ hasarı durumlarında daha sık izleme gerekebilir. Hamile olan romatizmalı hastaların ortak bakımı ve obstetrik ve romatoloji arasındaki düzenli iletişim, bu zorlu vakaların güvenli bir şekilde yönetilmesine yardımcı olabilir (16).

### **Sistemik Lupus Eritematozis(SLE)**

SLE’de gebelik, bu hastalığın güçlü bir kadın baskınlığına sahip olması ve birçoğunun doğurganlık yıllarında teşhis edilmesi nedeniyle yaygın olarak görülür. Otoimmün hastalığın çoklu organ tutulumu nedeniyle SLE’nin izlenmesi ve yönetilmesi zor olabilir. Bu, eritrosit sedimentasyon hızında gözlenen artışlar veya trombositopeni gelişimi gibi hastalık aktivitesini taklit edebilen hamilelikteki fizyolojik değişikliklerle daha da karmaşık hale gelir (17). Yorgunluk ve proteinüri dahil olmak üzere diğer yaygın hamilelik bulguları da aktif hastalık belirtileri olabilir ve SLE ile karıştırılabilir. Bununla birlikte, gebeliğin otoantikörlerin varlığını etkilediği gösterilmemiştir.

Hastalık aktivitesi, SLE’de gebelik sonucunun en önemli göstergesidir ve hastaların %23,5’i gebelik sırasında aktif hastalık yaşar (18). Konsepsiyon öncesi organ tutulum paterni, gebelik alevlenmelerinde organ tutulumunu doğru bir şekilde tahmin eder ve hastalık aktivitesinin hedefli izlenmesi için yardımcı olabilir (19). SLE Gebelik Hastalık Aktivite İndeksi (SLEPDAI), Sistemik Lupus Aktivite Ölçümü (SLAM)-Revize, Gebelikte Lupus Aktivite İndeksi (LAI-P), ve Britanya Adaları Gebelik için Lupus Değerlendirme Grubu (BILAG) dahil olmak üzere gebelik için uyarlanmış bir dizi SLE skoru vardır (20,21,22).

Lupus nefriti veya böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla böbrek bozulması ve olumsuz gebelik sonuçları riski artar (23). Bu risk, gebelik sırasında remisyonunda olan lupus nefriti olan hastalarda bile devam eder (1). Hastalar hipertansiyon, proteinüri ve artan serum kreatinin düzeyi  $>100$   $\mu\text{mol/L}$  olup olmadığı açısından değerlendirilmelidir, çünkü bu sonuçlar advers olay riskinin artması riski ile bağlantılıdır (24). Gebelik sırasında renal alevlenme riski, gebe kalma anında aktif böbrek hastalığı ile ilişkilidir, remisyon olmayan durumlarda nispi risk 9,0 ve kısmi remisyonunda nispi risk 3,0’dır (25). Alevlenme riskini azaltmak için, hastalık aktivitesi gebelik boyunca kontrol edilmelidir. Bu, immünosupresif ilaçların kullanımını, yeterli kan basıncı kontrolünü ve preeklampsi riskini azaltmak için düşük doz aspirin kullanımını içerir (26). Renin-anjiyotensin blokerleri hamilelikten önce veya ilk trimesterde durdurulmalı ve tedavileri alternatif antihipertansif ilaçlarla değiştirilmelidir.

SLE başlangıcı, daha önce bağ dokusu hastalığı öyküsü olmayan hastalarda gebelik seyri sırasında ortaya çıkabilir. Bu tür vakalarda daha önce tanı konmuş olanlara kıyasla gebelikte trombositopeni, gebelik kaybı ve aktif hastalık oranları daha yüksektir (27). Bu popülasyonda daha yüksek oranda maternal komplikasyonları görülmüştür (28). Anında tanıma ve tedavi kritik öneme sahiptir, ancak semptomların normal hamilelikle örtüşmesi nedeniyle zor olabilir. Kompleman ve anti-çift sarmallı DNA antikollarının düzeylerinin izlenmesi, hamile bir hastada yeni başlayan SLE'yi tanımlayabilir. 20. gebelik haftasından önce böbrek yetmezliği ve hipertansiyon başlangıcı gibi belirli klinik özellikler preeklampsiye zıya-de SLE'yi düşündürür (8).

Otoantikör durumu, SLE gebeliklerinin yönetimi için çok önemlidir. Konsepsiyon öncesi antikör durumu değerlendirilmemiş SLE'li hastalarda, bu işlem gebelikte mümkün olan en kısa sürede EKG ile birlikte yapılmalıdır. Düzeltilmiş QT uzaması veya önceden kardiyak tutulum öyküsü olması durumunda, kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için temel bir ekokardiyogram yararlıdır. Konjenital kalp bloğu ve neonatal lupus riskini azaltmak için anti-Ro veya anti-La antikörleri olduğu bilinen kadınlara hidroksiklorokin başlanmalıdır (29).

Daha önce hidroksiklorokin kullananlar için, böbrek sonuçlarında iyileşme ve hem alevlenme hem de trombotik olay riskinde azalma ile ilişki nedeniyle, gebelik boyunca devam edilmesi şiddetle tavsiye edilir (30). Anti-Ro antikörlerinin varlığı, ACR kılavuzlarına göre 16.-26. haftalardan itibaren seri fetal ekokardiyogram gerektirecektir (4).

Gebelik, bu dönemde ek antikoagülasyon ihtiyacının değerlendirilmesini gerektiren, doğal olarak protrombotik bir olaydır. SLE'li tüm hastalar aPL için taranmalı ve pozitifse ilk trimesterde düşük doz aspirine başlanmalıdır. Önceki obstetrik APS öyküsü, profilaktik heparin'in başlatılmasını gerektirirken, önceki trombotik APS öyküsü, gebelik sırasında terapötik heparin gerektirir (31). Daha önce öyküsü olmayan pozitif aPL, yüksek preeklampsi riski nedeniyle tek başına düşük doz aspirin ve yakın izleme ile yönetilebilir (4).

Hamilelik sırasında aktif hastalık, hızlı etki başlangıcı nedeniyle sıklıkla bir kortikosteroid kürü gerektirir. İnsülin direnci ve enfeksiyon riskinde artış potansiyeli nedeniyle kortikosteroid kullanımının sıklığı ve süresi sınırlandırılmalıdır. Tedaviyi değiştirmeden önce önceki tedavinin değerlendirilmesi ve tedaviye uyum dikkate alınmalıdır. Hidroksiklorokin başlatılabilir ancak etkili olması zaman alacaktır. Azatioprin de düşünülebilir. Mevcut ACR kılavuzları, sınırlı yarar kanıtı nedeniyle intravenöz Ig (IVIG) kullanımına karşı tavsiyede bulunur; ancak daha önce emzirme de dahil olmak üzere hamileliğin tüm aşamaları ile uyumlu olduğu kabul

edilmiştir (12). Avrupa Romatizma Karşıtı Birliği (EULAR) kılavuzları da gebelikte şiddetli dirençli anne hastalığı vakalarında IVIG'nin düşünülmesini önermektedir. Belimumab, SLE tedavisinde kullanım için onaylanan ilk biyolojik ajandır, ancak ne yazık ki, güvenliği hakkında yorum yapmak için gebelik verileri henüz mevcut değildir.

### **Sjögren Sendromu**

Literatürde olgu sayısı az olmakla birlikte konsepsiyonda remisyon olan hastada prognoz iyidir. Düşük doz steroid ve hidroklorokin gebelik sürecinde devam edilebilir. SLE ve vaskulitlerde olduğu gibi konsepsiyon sırasında hastalık aktif olmamalıdır Anti-Ro antikörleri pozitif olan hastaların bebeklerinde konjenital kalp bloğu, idiyopatik kardiyomyopati ve neonatal lupus sendromu da gelişebilir (32).

### **Anti- Fosfolipid Antikor Sendromu (AFS)**

Antifosfolipid sendrom (AFS), tromboz veya gebelik morbiditesi ve kalıcı antifosfolipid antikor pozitifliği olan bireylerde tanımlanır (33). Antifosfolipid antikorlar (aPL) plasentada tromboza ve infarkta, kompleman aracılı plasental inflamasyona ve doğrudan trofoblastlar üzerine etki ile gebelik kaybına neden olur. Gebelik kaybına  $\beta$ 2GP1 (anti- beta 2-glikoprotein1) antikörlerinin neden olduğu saptanmıştır. AFS tanısı için anti-LA, antikardiyolipin ve s2GP1 testleri gereklidir, fakat tekrarlayan gebelik kaybı olan ve bu antikörlerin negatif olduğu hastalarda diğer antifosfolipid antikörlerde (fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, fosfatidilinositol) aranabilir (34).

Gebe AFS'li hasta tedavisi ile ilgili büyük kontrollü çalışmalar olmakla birlikte bazı konularda ortak görüş oluşmuştur;

- 1) Sapporo klasifikasyon kriterlerini karşılayan gebelik morbiditesi olan hastalara düşük doz aspirin ve profilaktik doz heparin,
- 2) Vasküler olayı olan Sapporo klasifikasyon kriterlerini karşılayan hastaya DDA ve terapötik doz heparin,
- 3) Asemptomatik, fakat persistan aPL antikor pozitif hastada (gebelik morbiditesi ve tromboz olmayan) tedavi gerekmez (DDA verilebilir, fakat yeterli bilgi yoktur) (33,35).

### **Ailesel Akdeniz Ateşi**

Ailesel akdeniz ateşi'nin (AAA) klinik seyri üzerine gebeliğin olumlu veya olumsuz etkisi bildirilmemiştir. Ancak renal amiloidoz gelişen olgularda gebelik üzerinde olumsuz etki vardır (36). Tekrarlayan peritonit atakları nedeniyle gelişen pelvik yapışıklıklar, over yetmezliği ve kısırlığa neden olabilir. Kolşisin atak sıklığını azaltarak pelvik yapışıklıkları önle-

yerek infertiliteyi onler ve gebelik seyrinde olumlu etki gösterir. Bu nedenle konsepsiyon ve gebelikte kolşisin tedavisine devam önerilmektedir (36,37 ). Nadiren trizomi 21 ve vertebral anormalliklere neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle gebelikte sık takip ve ileri şüphe durumunda amniosentez yapılmalıdır.

### **Romatoid Artrit**

RA'da yapılan araştırmalar, inflamatuvar artrit hamilelik sırasında yaygın olarak remisyona girdiğini göstermiştir (38 ). Yakın tarihli bir meta-analiz, gebelik sırasında bireylerin %60'ında hastalık aktivitesinin arttığını ve %46.7'sinin doğum sonrası dönemde alevlenme geliştirdiğini bildirmiştir (39 ). Bu, plasantasyon ve fetal büyümeye izin vermek için düzenleyici T hücrelerinde bir artışla efektör T-hücresi aktivitesinin aşağı regülasyonu dahil olmak üzere, maternal bağışıklık sisteminin bir dizi modifikasyonu tarafından yönlendirilir (40 ). Doğumu takiben, bu immünomodülatör etkiler, gebelik hormonlarının azalmasıyla dağınık ve doğum sonrası alevlenmelere neden olur.

RA'lı birçok hamile hasta, hamilelik sırasında hastalık aktivitesinde iyileşme yaşayacak olsa da, rutin bakımın bir parçası olarak hastalık aktivitesi izlenmelidir. Artan eritrosit sedimentasyon hızı, yorgunluk, kilo alımı ve anemi ile sonuçlanan gebelikteki fizyolojik değişikliklerin tümü, Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS28) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) gibi yaygın olarak kullanılan indeksleri etkileyebilir. Bununla birlikte, global sağlık skorunu hariç tutan DAS28-CRP, hamile olan RA'lı hastalarda aktif hastalığı tespit etmek için en iyi klinik ölçüm olduğu gösterilmiştir (41 .42). Devam eden araştırmalar, Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (RADAI) ve Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) dahil olmak üzere bu popülasyonda ek indekslerin de iyi performans gösterdiğini göstermiştir (43 ).

Hamilelik sırasında alevlenme riski, genellikle ilacın kesilmesi ve gebe kalmadan önce aktif hastalık ile ilişkilidir (44 ). Gebelikte antikor varlığı ve alevlenme riski konusunda net bir fikir birliği yoktur. Hollanda Gebeliğe Bağlı Romatoid Artrit İyileştirmesi (PARA) çalışması, hamile olan ve otoantikor taşımayan RA'lı kişilerde alevlenme riskinin azaldığını göstermiştir (45 ). Bununla birlikte, daha küçük bir çalışma, hamilelikte aktif hastalığı olan RA'lı kadınların, daha düşük hastalık aktivitesine sahip olanlara kıyasla daha yüksek seviyelerde anti-sitrüline protein antikorları olduğunu gösterdi (46 ). RA antikorları ile gebelikte alevlenme riski arasındaki ilişkiyi karakterize etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hamilelik sırasında RA'da alevlenme, erken teşhis, daha iyi ağrı kontrolü ve hızlı inflamasyon azalması ile sonuçlanabileceğinden, hızlı yönetim gerektirir. Genellikle sınırlı bir süre için kortikosteroid şeklinde



kurtarma tedavisi gerekir. Mevcut tedavi ve uyumun gözden geçirilmesi, alternatif tedavi seçeneklerini belirlemek için yardımcı olabilir. Daha önce tedaviyi bırakmış veya tedavi görmemiş bir hastada, gebeliği güvenli bir ilaçla tedaviye başlamanın tartışılması gerekir (Tablo 1)(4).

### **Spondiloartropatiler**

Spondiloartropati (SpA) hem aksiyal SpA'yı hem de psoriatik artriti içerir. Ne yazık ki, SpA'da gebelik üzerine araştırmalar diğer romatizmal hastalıklarda olduğu kadar fazla değildir. Aksiyel SpA ile ilgili araştırmalar, hastaların %47.8'inin gebelikte aktif hastalık yaşadığını (47), ikinci trimesterde hastalık aktivitesinde en yüksek noktayı ortaya çıkarmıştır. Psoriatik artritle ilgili çalışmalar, doğumdan 6 ay sonra artan hastalık aktivitesi ile gebelik sırasında durgun hastalık rapor etmektedir (48). Diğer romatizmal durumlara benzer şekilde, gebelikte stabil hastalık, olumlu gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir.

Hamilelik, bel ağrısı, gece ağrısı ve yorgunluk dahil olmak üzere birçok SpA semptomunu taklit edebilir, ancak şu anda hamilelik sırasında SpA aktivitesini izlemek için onaylanmış indeksler yoktur. Omurganın klinik değerlendirmesinin hastalığın izlenmesinin temel bir bileşeni olduğu bir hastalıkta, bu önemli bir sınırlamadır. Bu, hamilelik sırasında ve doğum sonrası dönemde gravid uterusun artan kütesinin omurga üzerinde mekanik zorlanması ile daha da karmaşık hale gelir (49). Gebelikte SpA hastalık aktivitesini izlemek için araçların daha fazla geliştirilmesi, hamileliğin hastalık aktivitesi üzerindeki etkisine dair çok ihtiyaç duyulan bilgileri sağlayacaktır.

SpA'daki alevlenmeleri tedavi etmek için steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar kullanılır; ancak, duktus arteriozusun erken kapanma riskinden dolayı 32 haftadan sonra bunlardan kaçınılmalıdır (50). TNF inhibitörleri gibi biyolojik maddeler, gebelikte stabil hastalık ile ilişkilidir ve doğum sonrası döneme kadar devam edebilen sertolizumab pegol hariç olmak üzere, mevcut ACR kılavuzlarında üçüncü trimestere kadar olan gebelikte tavsiye edilir.

### **Sistemik Skleroz**

Sistemik sklerozda gebelik, başlangıç tipik olarak doğurganlık yıllarından sonra olduğu için nadirdir. Gebelikte birincil endişe, anne ölümlerinin önde gelen nedeni olan PAH'nin varlığıdır (51). Gebeliği düşünenler, izlemenin bir parçası olarak PAH açısından değerlendirilmeli ve gebelik düşünülürken danışmanlık verilmelidir. Yerleşmiş PAH vakalarında, hastalar gebeliğe karşı şiddetle tavsiye edilmelidir (52). Gebelik elde eden sistemik sklerozlu hastalarda olumsuz gebelik sonuçları prevalansı daha yüksektir (olasılık oranı düşük için 1.9; düşük doğum ağırlığı için 3.8; er-

ken doğum için 2.4). Ancak gebelik öncesi hastalık kontrolünün optimizasyonu bu riski azaltır (53), ancak gebelik sırasında hastalığın ilerlemesi %14,3 oranında gözlenmiştir. Doğum, romatoloji ve solunum desteği ile uzman merkezlerde yakın izleme, sonuçların optimize edilmesine yardımcı olabilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle artık yaygın olmamakla birlikte, gebelikte skleroderma böbrek krizi riski vardır. Bunu önlemek için gebelik sırasında ACE inhibitörlerine devam edilmelidir (54). Konsepsiyondan önce, kan basıncı kontrolünü optimize etmek için alternatif bir antihipertansif ajan üzerinde bir deneme periyodu düşünülebilir. Hipertansiyon durumlarında alternatif ilaçlara rağmen ACE inhibitörlerine yeniden başlanmalıdır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin trombotik riski azaltabilirken sildenafil ve epoprostenol gebelikte ek tedavi seçenekleridir (55). Hamilelik sırasında hastalığın hızlanması veya hızlı ilerlemesi durumunda, hamilelikle uyumlu olmayan ek ilaçların kullanımına izin vermek için erken doğum indüksiyonu da dahil olmak üzere hayat kurtaran ek tedaviler düşünülmelidir.

### **Vaskülitler**

Vaskülitte gebelik hakkında sınırlı veri vardır, çünkü başlangıç yaşı tipik olarak doğurganlık yıllarının ötesindedir ve çoğu vaskülit tipinde erkek baskındır. Gebelikte hastalık aktivitesi tanıya göre değişir, ancak vaskülit olan tüm kadınlarda gebelik sırasında tromboprofilaksi düşünülmelidir. Bu hastalarda gebelik, özellikle gebelik kaybı ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının prevalansının artmasıyla ilişkilidir; ancak gebe kalmadan önce düzeltilen hastalık kontrolü sonuçları iyileştirebilir (56,57).

Hamilelikten önce yeni bir tanı veya aktif hastalığı olan hastalar hamilelik sırasında daha yüksek alevlenme riski altındadır. Hamilelik sırasında stabil hastalık sağlamak için hamilelik için güvenli tedaviye geçiş gereklidir. Bu, özellikle Poliarteritis nodozada ve mikroskobik polianjiitteki alevlenmeler yüksek ölüm oranlarına sahip olabileceğinden önemlidir (58). Vaskülit tedavisi için kullanılan bazı ilaçlar (Siklofosamid vb.) gebelikte uyumlu değildir ve bu süre zarfında kortikosteroidlere daha fazla güvenilmesine yol açar. Steroidlerin kullanımı, azatioprin ve TNF inhibitörleri dahil olmak üzere daha düşük riskli ilaçlara artan güven ile birlikte olumsuz gebelik sonuçlarıyla olan ilişkiler nedeniyle mümkün olduğunda sınırlandırılmalıdır (57).

### **İnflamatuvar miyopatiler**

En yaygın inflamatuvar miyopati türleri polimiyozit ve dermatomyozittir. Bu popülasyondaki gebelik komplikasyonları, gebelik sırasında aktif hastalık ve hastalığın gebelikten önce başlaması ile ilişkilendirilmiştir (59). Obstetrik ve fetal komplikasyon riskinin nispi riski arttığı kaydedil-

miştir. Gebelikte hipertansif bozuklukların da daha sık görüldüğü, özellikle %56,2'si doğum sonrası alevlenmeler bildirilmiştir (60). Gebelikte tedavi, sınırlı glukokortikoid kullanımı ile IVIG ve azatioprin ile yapılır (61).

## **ANTİROMATİZMAL İLAÇLAR VE GÜVENİLİRLİKLERİ**

### **Gebelik öncesi ve Gebelik dönemi**

Hamilelikte hasta ve hekim endişesinin temel nedenlerinden biri ilaç kullanımudur. Romatizmal hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bazı ilaçlar hamilelikte güvenli değildir; ancak bu, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kılavuzlarında belirtildiği gibi tüm ilaçlar için doğru değildir (Tablo 3). Buna rağmen, birçok kadın gebe kalmadan önce veya gebeliğin erken evrelerinde ilaç tedavisi kesmeyi tercih eder. Ne yazık ki, bu durum hastalıklarının alevlenme riskini artırır, bu da steroidlerle baskılama tedavisini ve hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçları (DMARD) yeniden başlatılırken stabil olmayan bir hastalık dönemini olmasını kaçınılmaz kılar (12).

Sulfasalazin de dahil olmak üzere folik asit antagonistleri alan kadınlar, nöral tüp defekti riskini azaltmak için gebelik planlandığından ilk trimesterin tamamlanmasına kadar olan sürede daha yüksek folik asit dozlarına (5mg/gün) ihtiyaç duyacaktır (62).

Romatizmal hastalığı olan kadınların çoğu, gebelikle uyumlu olmayan veya gebelikte kullanım için sınırlı veriye sahip ilaçlarla tedavi edilmektedir. Bu hastalar için, gebe kalmadan önce, gebelik için güvenli ilaçlara geçiş dönemi gerçekleşmelidir. Metotreksat ve mikofenolat mofetil gibi ilaçları alanlara bu ilaçların gebelikte güvenli olmadığını hatırlatmak ve güvenilir doğum kontrolü kullanmanın önemini hatırlatmak önemlidir.

**Tablo 3. ACR 2020 Gebelikte Antiromatizmal ilaç kullanım önerileri**

<b>GEBELİK ÖNCESİ</b>			
<b><i>Devam etmek güvenli</i></b>	<b><i>Koşullu olarak devam edilebilir.</i></b>	<b><i>Gebe kalmadan önce durdur!!!</i></b>	<b><i>Bilinmiyor???</i></b>
Hidroksiklorokin Sülfasalazin Kolşisin Azatiyoprin Sertolizumab Pegol Siklosporin Takrolimus	Prednizolone <sup>a</sup> Siklosporin NSAİ ilaçlar Infliximab Etanersept Adalimumab Golimumab Rituximab <sup>b</sup> Anakinra <sup>b</sup> Belimumab <sup>b</sup> Abatacept <sup>b</sup> Tocilizumab <sup>b</sup> Secukinumab <sup>b</sup> Ustekinumab <sup>b</sup>	Metotreksat Leflunomid Mikofenolat Mofetil Siklofosfamid Talidomid	Tofasitinib Apremilast Barisitininib
<b>GEBELİK SÜRECİNDE</b>			
<b><i>Devam etmek güvenli</i></b>	<b><i>Koşullu olarak devam edilebilir.</i></b>	<b><i>Durdurulmalı!!!</i></b>	<b><i>Bilinmiyor???</i></b>
Hidroksiklorokin Sülfasalazin Kolşisin Azatiyoprin Sertolizumab Pegol Siklosporin Takrolimus	Prednizolon <sup>a</sup> Siklosporin NSAİ ilaçlar <sup>c</sup> Infliximab <sup>d</sup> Etanercept <sup>d</sup> Adalimumab <sup>d</sup> Golimumab <sup>d</sup> Siklofosfamid <sup>e</sup> Rituximab <sup>f</sup>	Metotreksat Leflunomid Mikofenolat Mofetil Talidomid Anakinra <sup>g</sup> Belimumab <sup>g</sup> Abatacept <sup>g</sup> Tocilizumab <sup>g</sup> Secukinumab <sup>g</sup> Ustekinumab <sup>g</sup>	Tofasitinib Apremilast Barisitininib

a Gebelikte uyumlu immünosupresan kullanımı ile dozu <20 mg/gün'e düşürülmeli.

b Gebelikte bırakılmalı!!!

c Duktus arteriozus erken kapanmasını önlemek için 32 haftadan sonra kaçının..

d Doğumdan birkaç yarılanma ömrü önce üçüncü trimesterde sonlandırın.

e Yalnızca yaşamı veya organı tehdit eden hastalıklarda, yalnızca ikinci veya üçüncü trimesterde kullanılmalıdır.

f Yalnızca yaşamı veya organı tehdit eden hastalık halinde kullanılmalıdır.

g Hastalık aktivitesine göre hamilelikte kesilmesi öncelikli önerilir.

## Laktasyon Dönemi

Doğum sonrası dönemde anne vücudu doğumdan itibaren toparlanırken emzirmeye uyum sağlarken yine önemli hormonal ve fizyolojik dönüşümler geçirir. Bu, yeni bir bebeğe bakmanın getirdiği fiziksel zorlanma ve uyku yoksunluğu ile birleşir. Bu faktörlerin tümü doğum sonrası alevlenme riskine katkıda bulunabilir. Bu riski en aza indirmek için tedavinin derhal yeniden değerlendirilmesi gerekir.

2016'da bir EULAR konsensüs beyanı, annenin faydasını en üst düzeye çıkarırken bebek maruziyetini en aza indirmek için doğum sonrası dönemde ilaç kullanımına ilişkin kararları teşvik etti (63). Yine 2020 ACR kılavuzu da doğum sonrası kullanım ve emzirme hakkında (4) bir bölüm içerir ve hastalık kontrolünü optimize etmek için emzirenlere güvenli bir şekilde sunulabilecek terapötik seçenekler yelpazesini vurgular (Tablo 4).

**Tablo 4.** ACR 2020 Emzirme Döneminde Antiromatizmal ilaç kullanım önerileri

EMZİRME DÖNEMİNDE			
<i>Devam etmek güvenli</i>	<i>Koşullu olarak devam edilebilir.</i>	<i>Durdurulmalı!!!</i>	<i>Bilinmiyor???</i>
Hidroksiklorokin Sülfasalazin Kolşisin Sertolizumab Pegol Infliximab Etanersept Adalimumab Golimumab Ritüksimab	Azatioprin <sup>h</sup> Prednizolon <sup>i</sup> Siklosporin <sup>h</sup> Takrolimus <sup>h</sup> NSAİ ilaçlar <sup>j</sup> Anakinra <sup>k</sup> Belimumab <sup>k</sup> Abatacept <sup>k</sup> Tocilizumab <sup>k</sup> Secukinumab <sup>k</sup> Ustekinumab <sup>k</sup>	Metotreksat <sup>l</sup> Leflunomid Mikofenolat Mofetil Siklofosfamid Talidomid	Tofasitinib <sup>m</sup> Apremilast <sup>m</sup> Barisitinib <sup>m</sup>

<sup>h</sup> Anne sütünde düşük transfer.

<sup>i</sup> >20 mg dozunda kullanıldığı zaman, emzirme 4 saat ertelenmelidir.

<sup>j</sup> Tercihen gerektiğinde ibuprofen kullanın.

<sup>k</sup> Şu anda veri mevcut değil, ancak molekülün büyük boyutu nedeniyle anne sütünde minimum transfer bekleniyor.

<sup>l</sup> Anne sütünde düşük transfer olduğunu gösteren sınırlı veri mevcuttur.

<sup>m</sup> Veri yok ama molekülün küçük boyutu anne sütüne geçişin muhtemel olduğunu gösteriyor.

## SONUÇ

Risk sınıflandırması ve gebelik planlaması, inflamatuvar romatizmal hastalığa sahip bireylerin minimum komplikasyon riski ile güvenli gebelikler geçirmelerini sağlamanın anahtarıdır. Bu, hastalık stabilizasyonu, hamileliğe uyumlu ilaçlara geçiş, otoantikör durumunun değerlendirilmesi ve son organ hasarının değerlendirilmesini içerir. Hamilelik sırasında has-

talık aktivitesi hastalığa göre değişir, hamilelikte aktif hastalık, artan gebelik komplikasyonları riski ile ilişkilidir. Son ACR ve EULAR kılavuzları, hastalık aktivitesini kontrol etmek için hamilelikte kullanımı güvenli olan ilaçları detaylandırmaktadır. Gebelikte hastalığın stabil kalması ve komplikasyonların izlenmesi için obstetrik ve romatoloji arasındaki düzenli izleme ve iletişim esastır.

## KAYNAKÇA

1. Bramham K et al. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus*. 2012;21(12):1271-83.
2. Andreoli L et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85.
3. Østensen M. Preconception counseling. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(2):189-99.
4. Sammaritano LR et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-56.
5. Andreoli L et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85.
6. Clowse ME et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):514-21.
7. Soh MC, Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):572-87.
8. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:37-53.
9. Sammaritano LR. Contraception and preconception counseling in women with autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;64:11-23.
10. Sampson M et al. An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(9):944-52.
11. Nahal SK et al. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;93:16-23.
12. van den Brandt S et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):64.
13. Izmirly PM et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76-82.
14. Tektonidou MG et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304.

15. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res.* 2019;181(Suppl 1):S41-6.
16. Andreoli L et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):164-76.
17. van den Broe NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJog.* 2001;108(11):1164-7.
18. Pastore DEA et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: the challenge of improving antenatal care and outcomes. *Lupus.* 2019;28(12):1417-26.
19. Tedeschi SK et al. Specific systemic lupus erythematosus disease manifestations in the six months prior to conception are associated with similar disease manifestations during pregnancy. *Lupus.* 2015;24(12):1283-92.
20. Buyon JP et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus.* 1999;8(8):677-84.
21. Ruiz-Irastorza G et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):78-82.
22. Yee CS et al. The BILAG2004-Pregnancy index is reliable for assessment of disease activity in pregnant SLE patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(10):1877-80.
23. Smyth A et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8.
24. Gladman DD et al. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol.* 2010;37(4):754-8.
25. Imbasciati E et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):519-25.
26. Lightstone L, Hladunewich MA. Lupus nephritis and pregnancy: concerns and management. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):347-53
27. He X et al. Clinical features of new-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy in Central China: a retrospective study of 68 pregnancies. *Clin Rheumatol.* 2021;40(6):2121-31.
28. Zhang C et al. Clinical features of new-onset systemic lupus erythematosus in pregnant patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):234-40.
29. Izmirly PM et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1827-30



30. Clowse ME et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3640-7.
31. Mak A et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):281-8
32. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and Rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007 46(11):1634-40.
33. Erkan D, Petal S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, Lockshin MD. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers *Rheumatology (Oxford).* 2008 ;47 Suppl 3: iii23-7.
34. Carp HJA, Meroni PL, Y. Shoenfeld. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *J Rheumatology* 2008 47 (Supplement 3): iii6-iii8;-doi10.1093
35. Frank R. Witter. Management of the High-Risk Lupus Pregnant Patient. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 253-265
36. Keser G. Gebelik ve Romatolojik Hastalıklar. *Klinik Romatoloji.* Gümüş- dış G, Doğanavşargil E (ed), sf 673-674, 2003
37. Stankovic K, Hentgen V, Grateau G. Auto- inflammatory syndromes and pregnancy. *Presse Medicine* 2008: 37(11): 1676-82
38. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infection rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydroarthrosis. *Mayo Clinic Proc.* 1938;13:161-7.
39. Jethwa H et al. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2019;46(3):245-50.
40. Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(2):113-22.
41. de Man YA et al. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(3):329-33.
42. de Man YA et al. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):716-22.
43. Bermas BL et al. An evaluation of the patient-administered Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index for assessing disease activity during pregnancy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(12):2237-9.
44. Desai RJ et al. Brief report: patterns and secular trends in use of immunomodulatory agents during pregnancy in women with rheumatic conditions. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1183-9.

45. de Man YA et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):420-3
46. Förger F et al. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13644
47. Maguire S et al. Pregnancy in axial spondyloarthritis: A systematic review & meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(6):1269-79.
48. Ursin K et al. Psoriatic arthritis disease activity during and after pregnancy: a prospective multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(8):1092-100.
49. Østensen M et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1212-7
50. Østensen M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209.
51. Clark KE et al. Systemic sclerosis in pregnancy. *Obstet Med.* 2020;13(3):105-11.
52. Martin SR, Edwards A. Pulmonary hypertension and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;134(5):974-87.
53. Blagojevic J et al. Pregnancy in systemic sclerosis: results of a systematic review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2020;47(6):881-7.
54. Baethge BA, Wolf RE. Successful pregnancy with scleroderma renal disease and pulmonary hypertension in a patient using angiotensin converting enzyme inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(9):776-8.
55. Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A515-9.
56. Nguyen V et al. Pregnancy outcomes in women with primary systemic vasculitis: a retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019:1-7.
57. Machen L, Clowse ME. Vasculitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):239-47.
58. Sangle SR et al. Pregnancy outcome in patients with systemic vasculitis: a single-centre matched case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(9):1582-6.
59. Zhong Z et al. Pregnancy in polymyositis or dermatomyositis: retrospective results from a tertiary centre in China. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(8):1272-5.
60. Pinal-Fernandez I et al. "Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy": report from a cohort of myositis patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):234-40.

61. Munira S, Christopher-Stine L. Pregnancy in myositis and scleroderma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:59-67.
62. Hernandez-Dıaz S et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001;153(10):961-8.
63. Gotestam Skorpen C et al. The EULAR points to consider for use of anti-rheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.



## **BÖLÜM 2**

### **DIŞ ÇEKİMİNE BAĞLI OLUŞAN OROANTRAL AÇIKLIKLARIN FLEPSİZ TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

*Uğur GÜLŞEN<sup>1</sup>, Elif ASLI GÜLŞEN<sup>2</sup>*

1 Dr. Öğretim Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği  
Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD. ORCID İD:0000-0003-1282-2936

2 Dr. Öğretim Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği  
Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD. ORCID İD:0000-0002-8543-5171

### 1. Maksiller Sinüs Anatomisi

Sinüsler vokal rezonansa katkıda bulunduğu, başın toplam ağırlığında azalmaya katkıda bulunduğu, yüz travması durumunda beyni koruma görevi olan “çarpışma bölgeleri” olduğu düşünülen boş alanlardır (Bell, Joshi, & Macleod, 2011). Maksiller sinüs, paranasal sinüslerin en büyüğüdür. Bu fasiyal sinüs boşluğu solunum tipi epitel ile kaplıdır ve solunan havanın nemlendirilmesinde rol oynar. Maksiller sinüs, orbita altındaki maksiller kemiğin içinde yer alır ve tabanı mediale ve ucu lateral olarak zigomaya doğru bakacak şekilde kabaca bir piramit şeklindedir.

Sinüs çocukluk boyunca gelişir ve genellikle maksimum boyutuna 18-20 yaşlarında ulaşır. Hastalar arasında maksiller sinüslerin morfolojisi ve boyutu arasında belirgin bir değişkenlik vardır, ortalama olarak yetişkin maksiller sinüsün hacmi yaklaşık 15 ml'dir (Ariji, Kuroki, Moriguchi, Ariji, & Kanda, 1994; Lorkiewicz-Muszyńska et al., 2015).

Maksiller sinüs tabanının posterior dişlerin (özellikle azı dişlerinin) kökleriyle çok yakın ilişki içinde olması, minör dentoalveoler cerrahi prosedürlerdeki önemini ortaya koymaktadır. Eberhardt, 1992 yılında, maksiller sinüs tabanı ile maksiller premolar/molar dişlerin apeksleri arasındaki mesafeyi değerlendirmek için bir bilgisayarlı tomografi çalışması yapmıştır (Eberhardt, Torabinejad, & Christiansen, 1992) (Tablo1). Bukkal birinci premolar dişin sinüs tabanına en fazla uzaklık değerinin 6.18 mm (SD 1.60 mm) çıktığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, maksiller ikinci moların mesiobukkal kökünün maksiller sinüs tabanından sadece 0,83 mm (SD 0,49 mm) uzakta olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle özellikle bu alanda çalışırken dikkat edilmelidir.

**Tablo1.** Maksiller Dişlerin Köklerinin Maksiller Sinüs Tabanına Uzaklığı

Maksiller Dişlerin Köklerinin Maksiller Sinüs Tabanına Uzaklığı		
Kök	Uzaklık	SS
Bukkal birinci premolar	6.18	1.60
Lingual birinci premolar	7.05	1.92
İkinci premolar	2.86	0.60
Mesiobukkal birinci molar	2.82	0.59
Palatal birinci molar	1.56	0.77
Distobukkal birinci molar	2.79	1.13
Mesiobukkal ikinci molar	0.83	0.49
Palatal ikinci molar	2.04	1.19
Distobukkal ikinci molar	1.97	1.21

Maksiller azı dişlerinin köküyle olan bu yakın ilişki, sinüs ve ağız boşluğu arasında çoğu zaman yanlışlıkla akut oroantral açıklığa (OAA)

sebeplendir. OAA teşhis edilemezse veya öncelikli olarak tedavi edilmezse ve koşullar uygunsa spontan iyileşmeye uğrayabilir. Teşhis edilmeyen bir OAA iyileşmediğinde veya kapatma girişimi başarısız olduğunda, durum bir oroantral fistüle (OAF) dönüşür, bu da iletişim yolunun epitelizasyonunun meydana geldiği anlamına gelir. Genellikle, bu tür vakalar, hasta oronazal regürjitasyon fark ettiğinde, meydana geldikten sonraki 2-3 hafta içinde genel diş hekimliğinden çene cerrahına sevk edilir.

Orta ila büyük patolojilerin eksizyonu, ameliyat sonrası defektler, majör maksillofasiyal travma, ateşli silah/füze yaralanmaları, osteoradyonekroz ve gelişimsel ve konjenital deformitelerden kaynaklanan açıklıklar ve oluşmuş oroantral fistüller genellikle lokal/serbest flep transferleri ve/veya protetik rehabilitasyonlar gerektirebilir. Bu bölümde flep kullanılarak yapılan tedavilerden bahsedilmemektedir.

OAA/OAF'nin tedavisini amaçlayan cerrahi prosedürlerin çoğu, beklenen kapanmadan önce alttaki sinüs sağlıklı değilse başarısız olmaya mahkumdur. "Antral rejim prosedürleri", diş çekimi sonrası oluşacak OAA'nın beklenen elektif kapanmasından önce sinüs sağlığın sağlamayı amaçlar.

## 2.OAA Etiyolojisi

Dentoalveolar işlemler sırasında oroantral açıklık oluşmasının sebepleri şunlardır:

1-Sinüs tabanının küçük azı ve azı dişlerinin kökleri arasına dalmasına neden olan anormal anatomi/sinüs tabanı kemik kalınlığının azalması.

2-Sinüs tabanına/Schneiderian membranına yakın olan aşırı uzun kökler.

3- Zor çekimlere neden olan yoğun alveolar kemik

4- Kanal tedavili maksiller azı dişlerinin çıkarılması, dişin kırılma yapısı nedeniyle genellikle zordur. Bu tür dişlerde kırılma kök ucu kırıklarının çıkarılması girişimi, OAA olma şansının arttığını gösterir.

5-Diş elevatörlerinin kök ucunu çıkarmaya çalışırken yanlış kullanımı, kökleri sinüse itebilecek aşırı dikey kuvvetlere neden olabilir.

6- Yaş ilerledikçe sinüsün progresif pnömatizasyonu (özellikle tek kalmış azı dişleri çevresinde)

7-Progresif pnömatizasyon ayrıca, maksiller üçüncü molarların çıkarılması sırasında, özellikle tüber kırıkları ile ilişkili olduğunda OAA'nın bir nedenidir.

8- Periapikal patolojileri olan dişler sinüs tabanında kemik kaybı/erozyona neden olur ve çekim sonrası OAA'ya neden olma olasılığı daha yüksektir. Bu tür vakaların ameliyat öncesi tespit edilmesi, yeterli radyografik inceleme-

lerin yapılması, hastaların önceden uyarılması ve işlem sırasında ortaya çıkarsa OAA'nın kapatılması için gerekli önlemlerin alınması zorunludur.

9- Bazen odontojenik enfeksiyonlar/apse sinüse yayılabilir ve paranasal sinüs röntgenlerinde sinüste "Sıvı seviyeleri" ortaya çıkabilir. Bu tür dişlerin çıkarılması OAA oluşma olasılığını arttırabilir.

10-Atipik kök anatomisi, dilasasyon, hipersementoz ve ankilozu olan dişlerin tümü OAA gelişme riski altındadır.

### **3.Orontral Açıklıkların Klinik Özellikleri**

Bir OAA'dan şüphelendiğimizde izlenecek temel kural, asla mevcut açıklığı büyütmemek veya ağırlaştırmamaktır. Çoğu zaman OAA teşhis edilmez durumda olabilir ve çapı 3-5 mm'den küçükse kendiliğinden iyileşebilir(-VON, 1973). Daha büyük bir OAA teşhis edilmezse ve kapatma için yeterli önlemler alınmazsa, OAF'ye dönüşebilir. Belirgin bir OAA olmadığı sürece OAA'nın genişlemesini önlemek için, aşağıdaki doğrulayıcı testler yapılmaz.

1. Hasta kapalı bir burun deliğinden basınç uyguladığında (Valsalva manevrası) yuva açıklığında mukus veya kan kabarcıkları görülebilir.

2. Hasta ağızda su tutarsa oronazal yetersizlik veya burundan ağız sıvılarının sızdığını hissedebilir.

3. Etkilenen tarafta tek taraflı epistaksis olabilir.

4. Soket apeksinin doğrudan ışık altında yakından incelenmesi sinüs mukozasını veya sinüs perforasyonunu gösterebilir.

5. Sesin rezonansında değişiklikler olabilir.

6.Çekimden sonra kök ucuna sinüs tabanına ait kemik parçası takılırsa OAA'dan şüphelenilmelidir.

### **4.OAA'nın Radyolojik Özellikleri**

Sinüs ve soket arasında doğrudan bir iletişim olarak kendini gösterecek olan antral zeminde büyük bir kayıp veya antral zeminde bir gedik olmadıkça, rutin bir periapikal radyografide küçük bir OAA'nın radyolojik kanıtı olmayabilir.

OAA'yı büyütebileceğinden, sokete bir prob veya radyo opak işaretçi sokulması ve röntgen çekilmesi önerilmez.

### **5.OAA'nın Yönetilmesi**

Bir OAA'dan şüpheleniyorsanız, hastayı beklenen tedavi planı ve devamı hakkında bilgilendirmek akıllıca olacaktır. OAA kapatıldıktan sonra, çekim soketinde herhangi bir ayrılma veya pıhtı bozulmasını önlemek için hastanın ameliyat sonrası uyum durumu büyük önem taşıdığından, hastanın durumun farkında olması gerekir.



3-5 mm'den küçük açıklıklar, kendiliğinden iyileşme umuduyla herhangi bir müdahale olmaksızın bırakılabilir veya bireysel vaka senaryolarına bağlı olarak kapatma denenebilir(VON, 1973). Ancak klinik uygulamada OAA boyutunun belirlenmesi zordur. Bu nedenle herhangi bir müdahale olmaksızın OAA'nın kendiliğinden kapanması beklenmemelidir. Kronik sinüzit ve fistül gelişimini önlemek için tüm OAA'ların 24 ila 48 saat içinde kapatılması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Küçük perforasyonlarda pıhtıyı soket içinde tutacak çeşitli biyomateryaller (Emilebilir Hemostatik Jelatin Sünger, Kollajen Tıkaç, Okside Rejener Selülöz) kullanılarak, pıhtı oluşumunu teşvik edici tedavi uygulamak, OAF oluşmasını engelleyecek basit tedavi yöntemidir. Spontan iyileşmeye bırakılırsa, hastalara özellikle sinüs içi basıncı artırabilecek herhangi bir manevradan kaçınmaları talimatı verilir.

Normal koşullarda, maksiller dişlerin basit çekimi sırasında antrumun penetrasyonu sonucunda oluşan perforasyonun çekim soketi tarafını kapatan bir kan pıhtısı oluşumu meydana gelir. Pıhtı organize olur ve perforasyon sorunsuz bir şekilde iyileşir. Hastanın önerilere dikkat etmemesi ya da çekim yapılan bölgenin enfeksiyonuna bağlı olarak çeşitli sebeplerle pıhtı bozulabilir. İlgili bölgede önceden var olan periapikal enfeksiyondan, maksiller sinüzitten veya alveolar osteitisin devam etmesinden kaynaklı olarak iyileşme için gerekli olan kan pıhtısı enfekte olabilmektedir. Kan pıhtısı enfekte olursa parçalanır ve oroantral ilişki belli olur. Bu durumun sonucunda ortaya çıkan OAA fark edilmezse fistül oluşumuna yol açar. Diğer yandan bazen bir fistülü tıkayan pıhtı şiddetli burun sümkürmesi sonucu yerinden çıkarak ağza üflenebilir ya da kan pıhtısı ağzın kuvvetlice çalkalanmasıyla yıkanabilir ve pıhtı ortadan kaybolarak fistül oluşabilir.

### 5.1 Antral Rejim

Antral rejim genellikle yararlıdır ve genellikle beklenen operasyondan yaklaşık 5-7 gün önce başlanır(Bonanthaya, Panneerselvam, Manuel, Kumar, & Rai, 2021).

1. Sinüziti kontrol etmek için antibiyotikler.
2. Gerekirse anti-inflamatuvar ajanlar.
3. Öngörülen aralıklarla buhar inhalasyonu.
4. Sinüsün drenajını artırmak ve kapalı ostiumu açmak için nasal dekonjestan.
5. Sinüs basıncını artırabilecek ve kapatma başarısı üzerinde caydırıcı bir etkiye sahip olabilecek sinüs tıkanıklığını gidermek ve ayrıca hapşırma önlemek için antihistaminikler.

Antral rejim, sorunsuz bir iyileşme sağlamak için operasyondan sonra

birkaç gün (3-7 gün) daha devam ettirilebilir. Kapatmadan sonra, kapanmanın bozulmasını önlemek için hastaya ilk iyileşme aşamasında belirli kısıtlamalar tavsiye edilir,

Cerrahi kapatma sonrası alınması gereken önlemler

1.Şiddetli hapsirmaktan/öksürmekten/burun içinden üflemekten kaçınma

2.Öksürmek önlenemiyorsa ağzı açık öksürmek

3.Kontrollü hapsirme

4.En az 2 hafta sümkürmeme

5.Kuvvetli tükürmeme

6.Sigara içmeme

7.Sıvıları içmek için pipet kullanmaktan kaçınma

8.Ameliyat bölgesini dil hareketleriyle rahatsız etmeme

9.Bir hafta boyunca yüzme veya yorucu egzersiz yapılmaması

10.Şiddetli gargara yapılmaması

11.Yumuşak diyet.

Oroantral açıklıklar flep kaldırılarak ya da flep kaldırılmadan tedavi edilebilmektedir. Flep kaldırılarak yapılan tedavilerin dezavantajı bukkal sulkusta sığlaşma, keratinize dişeti miktarında azalma, post operatif ödem ve ağrı oluşumu, skar formasyonudur. Flepsiz tekniklerde amaç alveol socketin çeşitli biyomateryallerle kapatılıp, pıhtı oluşumunu teşvik etmek ve düzgün bir yara oluşumunu sağlayarak OAF oluşumunun engellenmesidir. Tekniğin avantajları; flep kaldırılmadığından post operative ağrı ve ödem oluşumu minimaldir, vestibül sulkus derinliği korunur, skar dokusu oluşmaz.

## 5.2 Flepsiz Oroantral Açıklık Kapatama Teknikleri

1. Cerrahi Doku Yapıştırıcıları Kullanarak OAA Kapatılması
2. Trombositten Zengin Fibrin Kullanarak OAA Kapatılması
3. Poliglaktin/Polidioksanon İmplant Kullanarak OAA Kapatılması
4. Biyobozunur Poliüretan Köpük Kullanılarak Oroantral İletişimin Kapatılması

5. Rezorbe Olabilen Kök Analoğu Kullanarak OAA Kapatılması

6. Üçüncü Büyük Azı Dişi Otoransplantasyonu ile OAA Kapatılması

### 5.2.1 Cerrahi doku yapıştırıcıları kullanarak OAA kapatılması.

Siyanoakrilat yapıştırıcı ilk olarak 1949'da Ardis tarafından üretildi ve ilk olarak 1959'da Coover vd. tarafından cerrahide kullanıldı(Coover, 1959). Siyanoakrilat yapıştırıcı, 1960'larda Vietnam Savaşı sırasında, ya-

ralı Amerikan askerleri üzerinde savaş alanındaki kanamayı durdurmak için acil bir araç olarak kullanıldı. Pıhtılaşma sürecini iyileştirmeye ve dokuların parçalandığı yerde mekanik bir bariyer oluşturmaya yönelik yapısal özelliği, yapışkanların, yapıştırıcıların ve sızdırmazlık maddelerinin sonraki yıllarda klinik uygulamada başarılı bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır(Y. Lee et al., 2001; Seewald et al., 2002). OAA'nın tedavisinde siyanoakrilat yapıştırıcıyı ilk olarak Buric ve ark uygulamıştır(Buric, 2013). Oroantral açıklık teşhis edildikten sonra granülasyon dokusu kaldırılır ve izotonik sodyum klorür ile irrije edilir. Çekim kavitesine cerrahi yapıştırıcı "damla damla" damlatılıp perforasyon üzeri örtülür, son derece dikkatli bir şekilde sürekli vakum aspirasyonu ile cerrahi yapıştırıcının ağız boşluğuna ve çevresindeki ağız mukozasına sızmasını önlenir. Cerrahi yapıştırıcı için polimerizasyon süresinin sona ermesinden sonra (60-90 saniye) kapatılmış OAA üzerine steril bir tampon uygulanır, hasta steril tamponu ısıtarak sonraki 15 ila 20 dakika boyunca yerinde tutar.

### 5.2.2 Trombositten zengin fibrin kullanarak OAA kapatılması.

Rejeneratif tıptaki son gelişmelerle ilgili olarak, trombositten zengin fibrin gibi biyoaktif düzenleyiciler (PRF) diş hekimliği ve ağız cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Trombositten zengin fibrin (PRF) ilk olarak Choukroun ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Büyüme faktörleri (transforme edici büyüme faktörü-b1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü-bb, insülin benzeri büyüme faktörü-1, vasküler endotelial büyüme faktörü), lökositik hücreler ve bunların sitokinleri (tümör nekroz faktörü-a, interlökinler-1b, 6 ve 4) ve PRF'nin içine yerleştirilmiş dolaşımdaki kök hücrelerini içeren, optimal iyileşmeyi sağlayan otolog biyomateryal olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PRF çekim yaralarının iyileşmesi, interosseöz defektlerin tedavisi, radiküler kistlerin tedavisi, bifosfonat ilişkili osteonekroz durumunda çene kemiklerinin rejenerasyonu vb. için kullanılır.

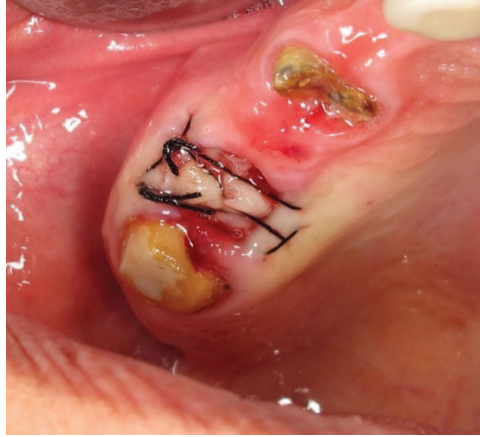
Çekim kavitesi iyice kürete edilip, granülasyon dokusu temizlenir (Resim1). TZF elde etmek için pıhtı aktivatörü içeren 10 ml plastik tüple kan alınır. Alınan kan 400g kuvvetle 10 dk santrifüj edilerek TZF elde edilir. Çekim defektinin hacmine göre 3-6 adet tüp kullanılarak TZF elde edilir. Elde edilen TZF eritrositten zengin kırmızı korpüskülden kibarca ayrılır. TZF'ler çekim soketine yerleştirilir, çekim kavitesi TZF ile doldurulur ve çapraz süturlarla TZF çekim soketine sabitlenir (Resim2). Daha büyük perforasyonlarda TZF sütur ile dişetine dikilerek TZF'nin sinüse kaçması engellenir ve dişeti kenarları çapraz süturlarla birbirine yaklaştırılır. Hastaya yirmi dakika tampon ısırtılır. Hastaya antibiyotik reçete edilmez, analjezik reçete edilebilir ve izotonik salin gargara reçete edilir. Bir hafta sonra dikişler alınır. Çekim soketi üç haftada epitelize olarak iyileşir (Resim3). TZF ile OAA kapatılması flepsiz OAA kapatma teknikleri ara-

sında en popüler tekniktir (Tablo2)

**Resim1.***OAA Klinik Görüntüsü*



**Resim2.***PRF ile kapatılan OAA Görüntüsü*



**Resim3.***Operasyondan Sonra 21.Gün Görüntüsü*



**Tablo2.***TZF ile OAA kapatılan çalışmalar ve içerikleri*

Yazar	Hasta Sayısı	OAA Etiyolojisi	Perforasyon Genişliği	Bulgular
(Gülşen, Şentürk, & Mehdiyev, 2016)	20	Diş Çekimi	>5 mm	Tüm hastalar sorunsuz iyileşti
(Iv, Neichev, Atanasov, & Dobreva, 2016)	6	Diş Çekimi	>3 mm	Minimal postoperative ödem ve ayrı Hızlı yumuşak doku iyileşmesi
(Assad, Bitar, & Alhajj, 2017)	2	Diş Çekimi	Belirtilmemiş	PRF ile sinüs kapatma ucuz ve basit bir tekniktir OAAların kapatılması için PRF başarıyla uygulanabilir
(Bilginaylar, 2018)	Total: 36 Grup I: 21 (PRF) Grup II: 15 (bukkal flep):	Diş Çekimi	4*8 mm	-Her iki grupta da ciddi bir komplikasyon yok -PRF grubu: önemli ölçüde daha düşük ağrı ve şişlik
(Demetoglu, Ocak, & Bilge, 2018)	21	Diş Çekimi	3-5 mm	Tüm hastalarda 3-5 hafta da tam epitelizasyon ve tam yumuşak doku iyileşmesi -Nükleotome yok -vestibüler sulkus derinliği korunur -daha az invaziv teknik
(Pandikanda, Singh, Patil, Sharma, & Shankar, 2019)	3	Diş Çekimi	>5 mm	- Sinüzit belirtisi yok -Vestibüler derinlik kaybı yok
(C. Y. Lee).	1	Diş Çekimi	> 5 mm	-Ameliyattan yedi gün sonra çekim yerinde granülasyon dokusu görülür -1. ayın sonunda: dişeti yumuşak dokularının yenilenmesine bağlı olarak OAA'nın tamamen kapanması
(Ramadan, 2020)	Total:12 Grup I: 6 (bukkal yağ dokusu) Grup II: 6 (PRF)	Diş Çekimi	>4 mm	-Her iki grupta da ameliyat sonrası enfeksiyon varlığı ve nüks yok -PRF grubundaki hastalarda takip döneminde belirgin şekilde daha az ağrı ve şişlik

### 5.2.3 Poliglaktin/Polidioksanon implant kullanarak OAA kapatılması.

Ethisorb (Ethicon, Norderstedt, Almanya), %97 Poliglaktin (Vicryl) ve %3 Polidioksanon'dan (PDS) oluşan sentetik emilebilir bir implanttır(-MERTEN, BECKER, WILTFANG, HOEPFFNER, & WIEDING, 1999). Kimyasal yapısı poliglikolik asit/poli-L-laktik asitten oluşan bir kopolimerdir (PGA/PLLA) (90/10). Her iki materyal termoplastik bir eritme işlemi kullanılarak bir malzemede birleştirilir, bu işlem sonucunda lifli ve elastik bir yapı kazanır. Oral ve maksillofasial cerrahide, Ethisorb ilk olarak hemorajik sendromlu hastalarda çekim sonrası hemostaz için

emilebilir implant materyalleri olarak ortaya çıktı. Diş çekildikten sonra dokunun doğru bir şekilde iyileşmesi için, periosteal-osteoblast hücreleri için uygun taşıyıcı olarak, orbita tabanı defektlerinin reonstrüksiyonu için ve anti fibrinolitiklerin ikamesi için hemofilili hastalığına sahip OAA'lı hastada kullanılmıştır(Jank et al., 2003; MERTEN et al., 1999).

Teknik, maksiller sinüzit veya antral yabancı cisim veya diğer sinüs patolojisi olmaksızın 7 mm çapa kadar değişen ekstraksiyon sonrası oluşan OAA'larda uygulanabilir. Bir veya iki silindir Ethisorb'un ekstraksiyon yuvasına yerleştirilmesi (5X7 mm boyutlarında); Ethisorb daha sonra doğrudan diş socketinin altındaki kemik perforasyonuna bastırılarak yerleştirilir ve OAA kapatılır. Diş socketinden gelen kanın, Ethisorb silindiri tarafından sünger gibi emilmesi sağlanır. Diş çekim socketi üzerine steril bir tampon uygulanır ve hasta tarafından 15-20 dakika boyunca ısırılarak yerinde tutulur. Klindamisin içerikli antibiyotik en az yedi gün 2X600 mg/gün ve nazal dekonjestan reçete edilir.

Buric ve ark. oniki hastada meydana gelen OAA'ları Ethisorb implantları ile tedavi etmişler. On hastada OAA kapanırken iki hastada oroantral fistül oluşumu bildirmişlerdir(Burić et al., 2012).

#### **5.2.4 Biyobozunur poliüretan köpük kullanılarak oroantral iletişimin kapatılması.**

OAA'ların kapatılması için biyolojik olarak parçalanabilen bir poliüretan köpük (Polyganics BV, Groningen, Hollanda) geliştirilmiştir. Poliüretan köpük, yaklaşık 5 mm çapında ve yaklaşık 7 mm yüksekliğinde silindirik şekilli bir köpüktür. Köpüğün gözenekliliği yaklaşık %95' tir. Köpük dayanıklılığını yaklaşık 2 hafta korur. Yüksek derecede birbirine bağlı gözenek yapısı, optimum doku büyümesi için tasarlanmıştır. Hayvan deneyleri, mukozanın büyümesine olanak sağladığını belirtilmiştir. Sonuçlar, poliüretan köpüğün biyolojik olarak parçalanabilen bir implant olarak güvenle kullanılabileceğini ve ticari olarak mevcut malzemelerle karşılaştırıldığında farklı bir biyoyumluluk göstermediği bildirilmiştir. OAA oluşmuş çekim socketi içine yerleştirilir ve üzerine sekiz süturu atılarak sabitletir. Visscher ve ark. on hastada meydana gelen OAA'yı poliüretan köpükle tedavi etmişlerdir(Visscher, van Minnen, & Bos, 2010). Hastalara antibiyotik ve dekonjestan reçete etmemişleridir. On hastanın yedisi sorunsuz iyileşmiştir. Üç hastada oluşan enfeksiyon ve fistül varlığı sebebiyle cerrahi kapama gerekmiştir. Bir hastada poliüretan köpük sinüs içine kaçmıştır.

### **5.2.5 Rezorbe olabilen kök analogu kullanarak OAA kapatılması.**

Oroantral açıklıklar, çekilmiş dişten elde edilen polilaktik asit (PLA) kaplı  $\beta$ -tricalcium phosphate (TCA) içeren kök analogu kullanılarak tedavi edilmektedir. Çekim kavitesi kürete edilip iltihabi granülasyon dokusu temizlendikten sonra izotonik sodyum klorür ile yıkayıp, hastaya tampon ısırtılır. Kök analogunu üretmek için, çekilmiş diş kökü ilk önce bir küret ile yumuşak dokudan temizlenir ve %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile ve daha sonra steril izotonik sodyum klorit ile durulanır. Temizlenmiş kökten analog elde etmek için bu işleme özel ölçü maddeleriyle kökün ölçüsü alınır. Ölçü boşluğu içine kök boyunun üçte ikisi kadar PLA kaplı  $\beta$ -TCA granülleri yerleştirilir. Granülleri içeren kalıp daha sonra 80°C'lik bir sıcaklığa ısıtılarak granüllerin PLGA yüzey filmi 70°C'de erir, böylece granüller soğutma sırasında kök şeklinde bir gövde oluşturmak üzere birbirine yapışır rezorbe olabilen kök analogu elde edilmiş olur. Elde edilen analogun yüzeyi Saf polilaktit tozundan oluşan ikinci bir bileşen kök analogunun yüzeyine ve koronal bölümü üzerine bütünleşmiş bir zar oluşturmak üzere dökülüp yoğunlaştırılır ve tekrar ısıtılıp soğutulur. Yüzeyi PLA ile kaplı kök analogu elde edilir. Çekim kavitesi izotonik sodyum klorür ile yıkandıktan sonra kök analogu yavaşça çekim soketi içine oturtulur. Thoma vd. rezorbe olan kök analogu kullanarak orotantral açıklıkları tedavi etmişlerdir(Thoma, Pajarola, Grätz, & Schmidlin, 2006). Yirmi hastanın çekim kavitesinde meydana gelen OAA genişliği 2-10 mm arasında değişen çekim soketlerinde uygulamışlardır. On dört hasta rezorbe olan kök analogu ile tedavi edilirken altı hasta çekim kavitesinde ciddi kemik kaybı olduğundan dolayı analogu yerleştirecek rezidüel kemik bulunmadığından cerrahi flep kaldırarak tedavi edilmiştir. On dört hastanın tamamında OAA iyileşerek iki hafta içinde kapanmıştır. İyileşme sırasında bir hastada beşinci günde analogun tamamında biyomateryal kaybı görülmüş, dört hastada analogun koronal üçte birlik kısımda biyomateryal kaybı görülmüştür. Hastalarda postoperatif ödem ve ağrı görülmemiştir. Tekniğin dezavantajı çekim kavitesinde analogun çekim yuvasına oturması için yeterli miktarda rezidüel kemik bulunması gerekmektedir, yeterli kemiğin bulunmadığı durumlarda uygulanamamaktadır. Tekniği uygulamak için özel bir biyomateryal gerektirmesi diğer bir dezavantajdır.

### **5.2.6 Üçüncü büyük azı dişi otoransplantasyonu ile OAA kapatılması.**

Eksik veya restore edilemeyen dişlerin için üçüncü azı dişlerinin kullanımı da dahil olmak üzere otojen diş nakli, köklü bir cerrahi prosedürdür(Tsukiboshi, 1993). Lokal anesteziden sonra alıcı bölgedeki



diş çekilir ve OAA doğrulanır. İyi vasküler beslenmeye zarar vermek için alıcı bölgenin mukoperiosteal flebi kaldırılmaz. Alıcı soket, bol izotonik sodyum klorür irrigasyonu ile yuvarlak frezler aracılığıyla dikkatlice hazırlanır. Donör dişin şekil ve boyutunu belirlemek için BT görüntüleri ve diğer radyografileri kullanılmalıdır. Donör üçüncü molar, kök yüzeyine en az zarar verecek şekilde dikkatlice çekilir ve hazırlanan kemik soketine aktarılır. Ekstraksiyon ve transplantasyon arasındaki minimum gecikme, periodontal membran canlılığının korunmasını sağlamak için önemlidir. Alıcı soket üzerinde daha fazla uyumlama gerekirse, donör diş orijinal soketine kolayca geri yüklenbilir. Üç boyutlu yazıcılar ile elde edilecek yirmi yaş dişi kopyası ile çekim soketi daya kolay uyumlandırılacak böylelikle süre kısalıp, periodontal ligament canlılığı korunmuş olacaktır. Nakledilen üçüncü büyük azı dişi, sert parmak baskısı ile alıcı yatağına oturtulur ve daha sonra dişe küçük bir çekiçle hafifçe vurularak hareketsiz hale getirilir. Gerekirse, nakledilen diş bir sütür ateli, yapışkan reçine veya diğer yaygın yöntemlerle stabilize edilebilir. Diş, çiğneme sırasında karşıt dişlerle temastan kaçınılacak şekilde hafif infraoklüzyonda olmalıdır. Hastaya perioperatif antibiyotik verilir. Her hastaya ameliyattan yaklaşık bir ay sonra başlayan endodontik tedavi ve ameliyattan beş ay sonra protetik tedavi uygulanır.

Kapalı kök apekslerine sahip matür üçüncü molarlarla ototransplantasyonun, immatür dişlerle ototransplantasyonun aksine düşük başarı oranı nedeniyle dezavantajlı olduğu düşünülmektedir, ancak son literatüre göre, uygun protokol izlendiğinde tam kök oluşumu ile üçüncü molarların transplantasyonu aynı zamanda aşağıdaki durumlarda tatmin edici bir başarı oranı ortaya çıkarmıştır OAA'nin kapatılması için apeksi kapalı üçüncü azı dişlerinin transplantasyonu zorlu bir prosedür olmaya devam etmektedir. OAA'nin kapatılması için diş transplantasyonunun başarısı, nakledilen diş desteklemek için kullanılan uygun bir alıcı soketin varlığına bağlıdır. Bu nedenle, alveolar sürece zarar vermemek için alıcı diş dikkatli bir şekilde çıkarılmalıdır. Ayrıca alıcı soket, verici dişe titizlikle uygun hale getirilmelidir. Kitagawa vd. iki adet OAA'lığı kök ucu gelişimini tamalamış yirmi yaş diş transplantasyonu ile tedavi ederek ilk olarak yayınlamıştır(Kitagawa, Sano, Nakamura, & Ogasawara, 2003). İki hastada da OAA başarıyla kapatılmıştır ve nakledilen dişler zamanla iyileşmiştir. Kök rezorpsiyonu oluşmamış ve herhangi bir komplikasyon olmaksızın iyi fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir. Assad vd. yaşları yirmi ile kırk arasında değişen yirmi hastanın diş çekimine bağlı yirmi adet OAA'sını üçüncü molar diş transplantasyonu ile kapatmışlardır(Assad, Alkhaled, & Alhadj, 2018). Bir yıllık takip sonucunda klinik ve radyografik olarak %95 oranında başarılı bulmuşlardır.



OAA'nın flep kaldırılmadan tedavi olabilmesi tekniğin avantajıdır. Böylelikle post-op ödem ve ağrı riski azalmaktadır. Operasyon sonrası hasta yeni bir diēe sahip olduğundan implant ve köprü restorasyonlarına gerek duyulmaması diğer avantajıdır. Anatomik olarak sadece birinci büyük azı diēleri uygun olduğundan limitli vakalarda uygulanabilmesi ve diē çekimi gibi ek cerrahi iēlemler gerektirmesi tekniğin dezavantajıdır.

## KAYNAKÇA

- Ariji, Y., Kuroki, T., Moriguchi, S., Ariji, E., & Kanda, S. (1994). Age changes in the volume of the human maxillary sinus: a study using computed tomography. *Dentomaxillofacial radiology*, 23(3), 163-168.
- Assad, M., Alkhaled, M., & Alhajj, M. N. (2018). Evaluation of a new surgical technique for closing oroantral fistula using auto-transplanted upper third molar: a 1-year follow-up study. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 17(1), 84-88.
- Assad, M., Bitar, W., & Alhajj, M. N. (2017). Closure of oroantral communication using platelet-rich fibrin: a report of two cases. *Annals of maxillofacial surgery*, 7(1), 117.
- Bell, G., Joshi, B., & Macleod, R. (2011). Maxillary sinus disease: diagnosis and treatment. *British dental journal*, 210(3), 113-118.
- Bilginaylar, K. (2018). The use of platelet-rich fibrin for immediate closure of acute oroantral communications: an alternative approach. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 76(2), 278-286.
- Bonanthaya, K., Panneerselvam, E., Manuel, S., Kumar, V. V., & Rai, A. (2021). *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician: Springer*.
- Buric, N. (2013). Use of N-butyl cyanoacrylate with metacryloxisulfolane (glubran 2) surgical glue for flapless closure of oroantral communication. *Implant dentistry*, 22(3), 238-243.
- Burić, N., Jovanović, G., Krasić, D., Tijanić, M., Burić, M., Tarana, S., & Spasić, M. (2012). The use of absorbable polyglactin/polydioxanon implant (Et-hisorb®) in non-surgical closure of oro-antral communication. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(1), 71-77.
- Coover, H. (1959). Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *J Soc Plast Eng*, 15, 413-417.
- Demetoglu, U., Ocak, H., & Bilge, S. (2018). Closure of oroantral communication with plasma-rich fibrin membrane. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(4), e367-e370.
- Eberhardt, J. A., Torabinejad, M., & Christiansen, E. L. (1992). A computed tomographic study of the distances between the maxillary sinus floor and the apices of the maxillary posterior teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 73(3), 345-347.
- Gülşen, U., Şentürk, M. F., & Mehdiyev, İ. (2016). Flap-free treatment of an oroantral communication with platelet-rich fibrin. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54(6), 702-703. doi:10.1016/j.bjoms.2015.09.037
- Iv, C., Neichev, D., Atanasov, D., & Dobreva, D. (2016). Oroantral Communication Repair Using Platelet-Rich Fibrin. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 15(10), 3.

- Jank, S., Emshoff, R., Schuchter, B., Strobl, H., Brandlmaier, I., & Norer, B. (2003). Orbital floor reconstruction with flexible Ethisorb patches: a retrospective long-term follow-up study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 95(1), 16-22.
- Kitagawa, Y., Sano, K., Nakamura, M., & Ogasawara, T. (2003). Use of third molar transplantation for closure of the oroantral communication after tooth extraction: a report of 2 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 95(4), 409-415.
- Lee, C. Y. Journal of Dental and Maxillofacial Surgery Closure of an Oroantral Communication Using Leucocyte-Platelet Rich Fibrin: A Novel Technique Using Regenerative Medicine.
- Lee, Y., Na, H., Suh, J., Park, I.-S., Chung, K., & Kim, N. (2001). Three cases of fistulae arising from gastrointestinal tract treated with endoscopic injection of histoacryl®. *Endoscopy*, 33(02), 184-186.
- Lorkiewicz-Muszyńska, D., Kociemba, W., Rewekant, A., Sroka, A., Jończyk-Potoczna, K., Patelska-Banaszewska, M., & Przysańska, A. (2015). Development of the maxillary sinus from birth to age 18. Postnatal growth pattern. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 79(9), 1393-1400.
- MERTEN, H.-A., BECKER, H.-J., WILTFANG, J., HOEPFFNER, H.-J., & WIEDING, J.-U. (1999). Synthetic absorbable tamponade (Ethisorb®) for intra-alveolar hemostasis in patients with hemorrhagic disorders. *Advances in science and technology*, 507-514.
- Pandikanda, R., Singh, R., Patil, V., Sharma, M., & Shankar, K. (2019). Flapless closure of oro-antral communication with PRF membrane and composite of PRF and collagen—a technical note. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 120(5), 471-473.
- Ramadan, N. (2020). The use of Buccal Pad of Fat Versus Leukocyte-Platelet Rich Fibrin for Closure of Oroantral Communication. *Egyptian Dental Journal*, 66(2-April (Oral Surgery)), 893-903.
- Seewald, S., Groth, S., Sriram, P. V., Xikun, H., Akaraviputh, T., Mendoza, G., . . . Soehendra, N. (2002). Endoscopic treatment of biliary leakage with n-butyl-2 cyanoacrylate. *Gastrointestinal endoscopy*, 56(6), 916-919.
- Thoma, K., Pajarola, G. F., Grätz, K. W., & Schmidlin, P. R. (2006). Bioabsorbable root analogue for closure of oroantral communications after tooth extraction: A prospective case-cohort study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(5), 558-564.
- Tsukiboshi, M. (1993). Autogenous tooth transplantation: a reevaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 13(2), 120-149.
- Visscher, S. H., van Minnen, B., & Bos, R. R. (2010). Closure of oroantral communications using biodegradable polyurethane foam: a feasibility study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 68(2), 281-286.

VON, W. (1973). CORRELATION BETWEEN THE DEVELOPMENT OF AN OROANTRAL FISTULA AND THE SIZE OF THE CORRESPONDING BONY DEFECT.



## **BÖLÜM 3**

# **ONKOLOJİ HASTALARINDA COVID-19 MRNA AŞI YAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

*Hasan Aldinç<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Orcid id: 0000-0002-4734-5319

## Giriş

Toplum sağlığının korunmasında modern tıbbın önerdiği en etkili yöntem aşılama değildir. 2019 yılında başlayan koronavirus (COVID-19) pandemisinde de aşının önemi gün geçtikçe artmaktadır. 2021 Ocak itibarıyla dünya genelinde 89 milyondan fazla hastanın COVID-19 enfeksiyonu geçirdiği tespit edilmiştir. Yaklaşık 2 milyon kişi de bu nedenle hayatını kaybetmiştir. Bu yoğunluk nedeniyle hastane kapasiteleri aşılmış, medikal malzeme yetersizliği yaşanmıştır. Birçok sağlık çalışanı da bu durumdan dolayı tükenmişlik sendromu yaşamışlardır. Hızlı bir aşı geliştirme süreci başlatılarak özellikle aşuların allerjik reaksiyon potansiyelleri incelenmiştir (Banerji ve Wickner, 2020; Fadlyana vd., 2021). Ciddi akut respiratuar sendroma yol açarak ciddi mortalite nedeni olan bu hastalık için ilk aşuların onaylanmasından sonraki 6 aylık süre içerisinde dünya çapında yaklaşık 3.4 milyar doz aşı uygulanmıştır (Barda vd., 2021; Voysey vd., 2021).

COVID-19 aşularını virus, protein, viral vektör ve nükleik asit olmak üzere dört grup halinde sınıflandırılarak geliştirilmeye başlandı (Figür 1). Viral vektörler genetik materyalin hücre içine sokulması için etkili bir şekilde kullanıldı ve adenoviruslar bu amaçla vektör olarak kullanıldı. DNA veya RNA virüslerinde ise virusa ait genetik materyalin hücre içine girmesi sağlanarak immün yanıt oluşturmak amaçlanmıştır. Bu aşı teknolojisinde aynı zamanda virus değil sadece genetik materyal kullanılarak humoral immün yanıt kadar hücrel immün yanıt oluşturulması da mümkün olmuştur. Dünya çapında iki firma, bu gen iletimi teknolojisi ile nükleik asitleri modifiye etmiş ve lipid nanopartiküller içinde kapsülleyici mRNA oluşturmayı başarmıştır (Nakagami vd., 2021).

Diğer aşı formları ile karşılaştırılırsa, mRNA aşularında çok yönlülük, kolay nakil şartları, konakçı protein translasyonu imkanı, kısa geliştirilebilme süresi gibi benzersiz avantajlar bulunmaktadır. Aşı geliştirme genellikle yıllar alan bir süreç olmasına rağmen bir yıldan kısa bir sürede mRNA aşularının etkinlik ve güvenlik testleri tamamlanmış, aşular onay alıp kullanıma hazır hale getirilmişlerdir (Park vd., 2021). Klinik araştırmalara göre tüm mRNA aşularını COVID-19'a karşı korumada yüksek düzeyde etkili ve güvenli bulunmuştur (Baden vd., 2021; Polack vd., 2020).

Kronik hastalık sahibi olanlar ve özellikli grupların aşılama sürecinin etkinliği ve güvenilirliği ayrı ayrı çalışmalarda ele alınmıştır. Örnek olarak diyalize giren hastalar ile ilgili bir çalışmada mRNA aşularının bu grupta güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir (Polewska vd., 2021; Zitt vd., 2021). Yine başka bir çalışmada adolesan yaş grubu incelenmiş ve bu grupta nadir görülen miyokardit vakaları dışında aşının hafif yan etkilerinin olduğu söylenerek yapılması tavsiye edilmiştir (Hause vd., 2021). Gebeler ile ilgili de ciddi güvenlik tehdidi saptanmamakla birlikte daha

fazla veriye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Shimabukuro vd., 2021; Nachega vd., 2022; Joubert vd.,2022). Çok merkezli bir çalışmada otoimmün inflamatuvar romatolojik hastalığı olanlarda aşının güvenli olduğu, ancak glukokortikoid, rituximab ve abatacept kullanan hastalarda aşıya karşı immün yanıtın düşük olduğu ifade edilmiştir (Banerji ve Wickner, 2020; Geisen vd., 2021).

Aşı yan etkilerinin ciddiyeti yanında bu yan etkiler nedeniyle işe gidememe, iş gücü kaybı da bir başlık olarak düşünülebilir. Hayatı tehdit etmese de yapılan bir çalışmada aşı yan etkisinden dolayı işe gidemeyen kişilerin oranı %37 olarak tespit edilmiştir (Cohen vd., 2022)

Aşıya karşı allerjik reaksiyon açısından bakılır ise; Amerikan Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezleri(CDC) raporlarına göre COVID-19 mRNA aşılara karşı allerjik reaksiyon gelişim ihtimali diğer aşılardan daha fazla olarak raporlanmıştır. Bu noktada özellikle allerji uzmanlarının hastaları allerji riskine göre sınıflamaları ve gerekli önlemleri alarak aşılama yapmaları önerilmektedir (Zitt vd., 2021). Bunun yanında bir çalışmada geçmişinde ciddi allerjik reaksiyon öyküsü olan ve COVID-19 mRNA aşısı yapılan 129 hastanın 128'inde allerjik reaksiyon gelişmediği tespit edilmiştir (Rojas-Pérez-Ezquerro vd., 2021). Miyeloproliferatif hastalıkları olan kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada da COVID-19 mRNA aşısının bu grup hastalarda güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Pimpinelli vd., 2021). Karaciğer nakilli hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada da hastaların çoğunlukla hafif yan etkiler raporladıkları ifade edilmiştir (Davidov vd., 2022; Manothumetha vd., 2022).

Kırılğan hasta gruplarının başında gelen onkoloji hastalarının COVID-19'a karşı aşılama ile ilgili bir derleme çalışmasında bu gruptaki hastaların aşılama için teşvik edilmesi ve öncelik tanınması gerektiği vurgulanmıştır. Anti-kanser tedavi almakta olsalar veya aktif hastalık döneminde de olsalar aşılama önerilmiştir (Corti vd., 2021; Hwang vd., 2021; Suzuki vd., 2022).

Biz çalışmamızda COVID-19 mRNA aşısı olmuş sıralı 50 onkoloji hastasının aşı sonrası şikayetlerini ve yan etkilerini prospektif olarak değerlendirdik.

### **Gereç ve Yöntem**

Çalışma Acıbadem Üniversitesi Özel Atakent Hastanesi'nde COVID-19 mRNA (BioNTech) aşısı olan sıralı 50 onkoloji hastası üzerinde 23 Haziran 2021 ve 10 Eylül 2021 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya 18-65 yaş arası onkoloji hastaları dahil edildi. Katılmak istemeyen hastalar ve aşı sonrası bir ay içinde COVID-19 geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar aşıdan 7 gün sonra telefon ile aranarak bu süre boyunca görülen yan etkiler, bu nedenle acil servise başvurup başvurmama durumu, tekrar gerektiğinde aşıyı yaptırap yaptırmayacakları yönünden sorgulandı. Hastalar ayrıca sahip oldukları kanser tipleri, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri yönünden incelendi.

### **Sonuçlar**

Çalışmaya alınan sıralı 50 onkoloji hastasının tümü çalışmaya katılmayı kabul etti. Çalışmaya alınan hastaların 41 tanesi (%82) 2. doz, 9 tanesi(%18) 1. doz aşılarını almıştı. Yaş ortalaması 58 (20-65) idi. Demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmadaki hastalarda en sık görülen yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı (%82), ardından yorgunluk (%52) ve kas ağrısı (%40) olarak tespit edildi. Aşı sonrası ilk yedi gün içinde görülen bu yan etkiler nedeniyle acil servise başvuranların oranı ise %24 idi. Bu bulgular Tablo 2'de gösterilmektedir. Hastalara bir daha gerekir ise COVID-19 aşısı olup olmayacakları sorulduğunda iki tanesi yan etkilerden dolayı bir daha olmayacaklarını ifade etmişlerdir.

### **Tartışma**

COVID-19 pandemisi ile mücadelede spesifik bir tedavinin henüz geliştirilememiş olması aşılamaı en önemli silah haline getirmektedir. Hızlı bir geliştirilme süreci ile kullanıma başlayan, etkinlik ve güvenilirliği faz çalışmaları ile doğrulanan aşıların diğerlerine göre daha hassas ve kırılğan olan onkoloji hastalarındaki olası yan etkileri, kar - zarar dengesi inceleme konusu olmuştur.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz mRNA aşısının yan etkileri birçok çalışmada incelenmiştir (Klein vd., 2021; Kadali vd., 2021; Anand ve Stahel, 2021; Mark vd., 2021; Cai vd., 2021). Slovakya'da yapılan bir Faz 4 çalışmasında genel popülasyon üzerinde mRNA aşısının yan etkileri incelenmiş, benzer yan etkilere farklı oranlarda rastlanmıştır (Riad vd., 2021). Bu çalışmada en sık görülen yan etki %87 ile enjeksiyon yerinde ağrı olmuştur. Bizim çalışmamızda benzer olarak bu oran %82 idi. %58 oranında tespit edilen yorgunluk bizim çalışmamızda %52 oranındaydı. Yaygın kas ağrısı bu çalışmada %29 oranında görülmekteyken bizim çalışmamızda %40 oranında tespit edildi. Kas ağrısı oranındaki farklılık onkoloji hastalarının normal hayatlarında da sıklıkla kas ağrıları çekmeleri ile açıklanabilir.

Başka bir çalışmada benzer şekilde onkoloji hastaları üzerindeki yan etkiler değerlendirilmiştir (Monin vd., 2021). Bu çalışmaya göre enjeksiyon yerinde ağrı şikayeti aşılğan onkoloji hastalarının sadece %35'inde görülmüştür. Yorgunluk görölme oranı da %14 ile yine çalışmamızın



%52'lik oranına göre düşük seviyede bulunmuştur. Bu çalışmada ortalama yaş bizim çalışmamıza göre yüksek olarak 73 bulunmuştur. Bunun nedeni çalışmaya alınan onkoloji hastalarının %37'sinin hematolojik onkoloji hastası olması olabilir. Bizim çalışmamızda bu oran %20 idi. CDC (Centers for Disease Control and Prevention)'nin Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı ile ilgili raporunda belirttiği yaş ile aşı yan etkisi arasındaki ilişki sonuçları bu farklılığı açıklayabilir. 55 yaş altı kişilerde enjeksiyon yerinde ağrı oranı %83 iken 55 yaş üstü grupta %71 bulunmuştur. Yine yorgunluk oranları sırası ile %47 ve %34 bulunmuştur (CDC, 2021).

Çalışmamızda iki hasta (%4) yan etkilerden dolayı bir daha COVID-19 aşısı olmayacağını belirtmiştir. Aynı zamanda hastaların %24'ü yan etkilerden dolayı acil servise başvurmuştur. Bu bulgular onkoloji hastalarının kırılğan yapısını da ortaya koymaktadır. Aşılar ve olası yan etkilerine karşı tereddütleri diğer gruplara göre daha yüksektir. Tunus'ta yapılan bir çalışmada COVID-19 aşısı olmak isteyen onkoloji hastalarının oranı sadece %50 bulunmuştur. Bunun sebepleri içinde aşının tedavilerini aksatma ihtimali, yan etkilerin mevcut zor hayatlarını daha da zorlaştırma ihtimalleri gelmektedir (Mejri vd., 2022). Bu gibi nedenlerden dolayı onkoloji hastalarının COVID-19 karşısında sahip oldukları riskler ve aşının güvenilirliği konusunda ayrıntılı bilgilendirilmeye ihtiyaçları vardır.

Allerji ve anafilaksi, ölümcül olma potansiyeliyle yan etkiler arasında en önemlilerinden kabul edilebilir. Bizim çalışmamızda sadece bir hastada (%2) allerjik reaksiyon görülürken anafilaksi vakası görülmedi. 2001 yılında yapılan bir meta analizde aşı sonrası anafilaksi oranının milyonda 7.91 olduğu belirtilmiştir (Greenhawt vd., 2021). Bu durumda yüksek riskli allerji öyküsü olan hastaların özellikle incelenmesi faydalı olabilir. 2021 yılında yüksek allerji riski olan hastaların COVID-19 mRNA aşısına verdikleri allerjik reaksiyonu inceleyen bir çalışma yapıldı (Shavit vd., 2021). Bu çalışmaya göre ilk dozda hastaların %97.9'unda ciddi allerjik reaksiyon görülmedi. İkinci doz aşısı olan yüksek allerji riskli hastaların da %98.2'sinde ciddi allerjik yanıt izlenmedi. Bu özellikli hasta grubunda bu kadar düşük oranda allerjik reaksiyon görülmesi umut vericidir.

Bunun yanında tek doz aşı yan etkisi ve güvenliği dışında tekrar dozların güvenilirliği ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (Ossato vd., 2021; Maruyama vd., 2022; Kong vd., 2021; Chu vd., 2022). Tek doz aşılamanın kalıcı bağışıklık sağlamadığı düşünüldüğünde, yan etki araştırmalarının da çoklu aşılınmış grupları içerecek şekilde planlanması daha uygun olabilir.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların mevcut aldıkları tedavi ve bunlardan oluşabilecek klinik semptomlar sonuçları etkileyebilir. Sadece yedi günlük sürede oluşan yan

etkilerin incelenmiş olması da limitasyonlardan biri sayılabilir.

### **Sonuç**

COVID-19 karşısında yüksek riskli grupta sayılan onkoloji hastalarında aşı sonrası sıklıkla görülen yan etkiler açısından uyarılıp semptom yönetiminin daha erken planlanması gerekmektedir. Hastalık ve aşı güvenliği konusunda yapılacak ayrıntılı açıklama bu riskli grubun pandemi ile mücadelesini kolaylaştıracaktır.

## KAYNAKÇA

- Anand, P., & Stahel, V. P. (2021). Review the safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient safety in surgery*, 15(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s13037-021-00291-9>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diekmert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., Gilbert, P., ... COVE Study Group (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Banerji, A., Wickner, P. G., Saff, R., Stone, C. A., Jr, Robinson, L. B., Long, A. A., Wolfson, A. R., Williams, P., Khan, D. A., Phillips, E., & Blumenthal, K. G. (2021). mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(4), 1423–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.047>
- Barda, N., Dagan, N., Ben-Shlomo, Y., Kepten, E., Waxman, J., Ohana, R., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Kohane, I., Netzer, D., Reis, B. Y., & Balicer, R. D. (2021). Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *The New England journal of medicine*, 385(12), 1078–1090. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>
- Cai, C., Peng, Y., Shen, E., Huang, Q., Chen, Y., Liu, P., Guo, C., Feng, Z., Gao, L., Zhang, X., Gao, Y., Liu, Y., Han, Y., Zeng, S., & Shen, H. (2021). A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(9), 2794–2805. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.08.001>
- CDC. Local Reactions, Systemic Reactions, Adverse Events, and Serious Adverse Events: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html> (accessed on 17 May 2021).
- Chu, D. K., Abrams, E. M., Golden, D., Blumenthal, K. G., Wolfson, A. R., Stone, C. A., Jr, Krantz, M. S., Shaker, M., & Greenhawt, M. (2022). Risk of Second Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 182(4), 376–385. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.8515>
- Cohen, D. A., Greenberg, P., Formanowski, B., & Parikh, P. D. (2022). Are COVID-19 mRNA vaccine side effects severe enough to cause missed work? Cross-sectional study of health care-associated workers. *Medicine*, 101(7), e28839. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028839>
- Corti, C., Crimini, E., Tarantino, P., Pravettoni, G., Eggermont, A., Delalogue, S., & Curigliano, G. (2021). SARS-CoV-2 vaccines for cancer patients: a call to action. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 148, 316–327. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.046>

- Davidov, Y., Tsaraf, K., Cohen-Ezra, O., Likhter, M., Ben Yakov, G., Levy, I., Levin, E. G., Lustig, Y., Mor, O., Rahav, G., & Ben Ari, Z. (2022). Immunogenicity and Adverse Effects of the 2-Dose BNT162b2 Messenger RNA Vaccine Among Liver Transplantation Recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 28(2), 215–223. <https://doi.org/10.1002/lt.26366>
- Fadlyana, E., Rusmil, K., Tarigan, R., Rahmadi, A. R., Prodjosoejojo, S., Sofiatin, Y., Khrisna, C. V., Sari, R. M., Setyaningsih, L., Surachman, F., Bachtiar, N. S., Sukandar, H., Megantara, I., Murad, C., Pangesti, K., Setiawaty, V., Sudigdoadi, S., Hu, Y., Gao, Q., & Kartasasmita, C. B. (2021). A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: An interim analysis in Indonesia. *Vaccine*, 39(44), 6520–6528. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.052>
- Furer, V., Eviatar, T., Zisman, D., Peleg, H., Paran, D., Levartovsky, D., Zisapel, M., Elalouf, O., Kaufman, I., Meidan, R., Broyde, A., Polachek, A., Wolman, J., Litinsky, I., Meridor, K., Nochomovitz, H., Silberman, A., Rosenberg, D., Feld, J., Haddad, A., ... Elkayam, O. (2021). Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(10), 1330–1338. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>
- Geisen, U. M., Berner, D. K., Tran, F., Sümbül, M., Vullriede, L., Ciripoi, M., Reid, H. M., Schaffarzyk, A., Longardt, A. C., Franzenburg, J., Hoff, P., Schirmer, J. H., Zeuner, R., Friedrichs, A., Steinbach, A., Knies, C., Markewitz, R. D., Morrison, P. J., Gerdes, S., Schreiber, S., ... Hoyer, B. F. (2021). Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(10), 1306–1311. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220272>
- Greenhawt, M., Abrams, E. M., Shaker, M., Chu, D. K., Khan, D., Akin, C., Alqurashi, W., Arkwright, P., Baldwin, J. L., Ben-Shoshan, M., Bernstein, J., Bingemann, T., Blumchen, K., Byrne, A., Bognanni, A., Campbell, D., Campbell, R., Chagla, Z., Chan, E. S., Chan, J., ... Golden, D. (2021). The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(10), 3546–3567. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.006>
- Hause, A. M., Gee, J., Baggs, J., Abara, W. E., Marquez, P., Thompson, D., Su, J. R., Licata, C., Rosenblum, H. G., Myers, T. R., Shimabukuro, T. T., & Shay, D. K. (2021). COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 Years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70(31), 1053–1058. <https://doi.org/10.1186/14752875>

org/10.15585/mmwr.mm7031e1

- Hwang, J. K., Zhang, T., Wang, A. Z., & Li, Z. (2021). COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01046-w>
- Joubert, E., Kekeh, A. C., & Amin, C. N. (2022). COVID-19 and novel mRNA vaccines in pregnancy: an updated literature review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 129(1), 21–28. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16973>
- Kadali, R., Janagama, R., Peruru, S., & Malayala, S. V. (2021). Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare workers. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 106, 376–381. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.047>
- Klein, N. P., Lewis, N., Goddard, K., Fireman, B., Zerbo, O., Hanson, K. E., Donahue, J. G., Kharbanda, E. O., Naleway, A., Nelson, J. C., Xu, S., Yih, W. K., Glanz, J. M., Williams, J., Hambidge, S. J., Lewin, B. J., Shimabukuro, T. T., DeStefano, F., & Weintraub, E. S. (2021). Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*, 326(14), 1390–1399. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072>
- Kong, J., Cuevas-Castillo, F., Nassar, M., Lei, C. M., Idrees, Z., Fix, W. C., Halverstam, C., Mir, A., Elbendary, A., & Mathew, A. (2021). Bullous drug eruption after second dose of mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccine: Case report. *Journal of infection and public health*, 14(10), 1392–1394. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.06.021>
- Manothummetha K, Chuleerarux N, Sanguankeo A, Kates OS, Hirankarn N, Thongkam A, Dioverti-Prono MV, Torvorapanit P, Langsiri N, Worasilchai N, Moonla C, Plongla R, Garneau WM, Chindamporn A, Nissaisorakarn P, Thaniyavarn T, Nematollahi S, Permpalung N. Immunogenicity and Risk Factors Associated With Poor Humoral Immune Response of SARS-CoV-2 Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e226822. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6822. PMID: 35412626; PMCID: PMC9006106.
- Mark, C., Gupta, S., Punnett, A., Upton, J., Orkin, J., Atkinson, A., Clarke, L., Heisey, A., McGovern, C., & Alexander, S. (2021). Safety of administration of BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech) COVID-19 vaccine in youths and young adults with a history of acute lymphoblastic leukemia and allergy to PEG-asparaginase. *Pediatric blood & cancer*, 68(11), e29295. <https://doi.org/10.1002/pbc.29295>
- Maruyama, A., Sawa, T., Teramukai, S., & Katoh, N. (2022). Adverse reactions to the first and second doses of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among healthcare workers. *Journal of infection and chemotherapy : official journal*

- nal of the Japan Society of Chemotherapy, 28(7), 934–942. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.03.015>
- Mejri, N., Berrazega, Y., Ouertani, E., Rachdi, H., Bohli, M., Kochbati, L., & Boussen, H. (2022). Understanding COVID-19 vaccine hesitancy and resistance: another challenge in cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 30(1), 289–293. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06419-y>
- Monin, L., Laing, A. G., Muñoz-Ruiz, M., McKenzie, D. R., Del Molino Del Barrio, I., Alaguthurai, T., Domingo-Vila, C., Hayday, T. S., Graham, C., Seow, J., Abdul-Jawad, S., Kamdar, S., Harvey-Jones, E., Graham, R., Cooper, J., Khan, M., Vidler, J., Kakkassery, H., Sinha, S., Davis, R., ... Irsahad, S. (2021). Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *The Lancet. Oncology*, 22(6), 765–778. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)
- Nachega, J. B., Sam-Agudu, N. A., Siedner, M. J., Rosenthal, P. J., Mellors, J. W., Zumla, A., Hermans, M. P., Ntakwinja, M. B., Mukwege, D. M., Langenegger, E., Mofenson, L. M., & African Forum for Research and Education in Health (AFREhealth) Research Collaboration on COVID-19 and Pregnancy (2022). Prioritizing Pregnant Women for Coronavirus Disease 2019 Vaccination in African Countries. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciac362. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac362>
- Nakagami, H., Hayashi, H., Shimamura, M., Rakugi, H., & Morishita, R. (2021). Therapeutic vaccine for chronic diseases after the COVID-19 Era. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 44(9), 1047–1053. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00677-3>
- Ossato, A., Tessari, R., Trabucchi, C., Zuppini, T., Realdon, N., & Marchesini, F. (2021). Comparison of medium-term adverse reactions induced by the first and second dose of mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) vaccine: a post-marketing Italian study conducted between 1 January and 28 February 2021. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*, ejhpharm-2021-002933. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002933>
- Park, J. W., Lagniton, P., Liu, Y., & Xu, R. H. (2021). mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *International journal of biological sciences*, 17(6), 1446–1460. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59233>
- Pimpinelli, F., Marchesi, F., Piaggio, G., Giannarelli, D., Papa, E., Falcucci, P., Pontone, M., Di Martino, S., Laquintana, V., La Malfa, A., Di Domenico, E. G., Di Bella, O., Falzone, G., Ensoli, F., Vujovic, B., Morrone, A., Ciliberto, G., & Mengarelli, A. (2021). Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. *Journal of hematology & oncology*, 14(1),

81. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01090-6>

- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr, Hammitt, L. L., Türeci, Ö., ... C4591001 Clinical Trial Group (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Polewska, K., Tylicki, P., Biedunkiewicz, B., Rucińska, A., Szydłowska, A., Kubanek, A., Rosenberg, I., Rodak, S., Ślizień, W., Renke, M., Dębska-Ślizień, A., & Tylicki, L. (2021). Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(7), 732. <https://doi.org/10.3390/medicina57070732>
- Riad, A., Hocková, B., Kantorová, L., Slávik, R., Spurná, L., Stebel, A., Havriřak, M., & Klugar, M. (2021). Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccine: Nationwide Phase IV Study among Healthcare Workers in Slovakia. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(9), 873. <https://doi.org/10.3390/ph14090873>
- Rojas-Pérez-Ezquerria, P., Crespo Quirós, J., Tornero Molina, P., Baeza Ochoa de Ocariz, M. L., & Zubeldia Ortuño, J. M. (2021). Safety of New mRNA Vaccines Against COVID-19 in Severely Allergic Patients. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 31(2), 180–181. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0683>
- Shavit, R., Maoz-Segal, R., Iancovici-Kidon, M., Offengenden, I., Haj Yahia, S., Machnes Maayan, D., Lifshitz-Tunitsky, Y., Niznik, S., Frizinsky, S., Deutch, M., Elbaz, E., Genaim, H., Rahav, G., Levy, I., Belkin, A., Regev-Yochay, G., Afek, A., & Agmon-Levin, N. (2021). Prevalence of Allergic Reactions After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination Among Adults With High Allergy Risk. *JAMA network open*, 4(8), e2122255. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.22255>
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., Marquez, P. L., Olson, C. K., Liu, R., Chang, K. T., Ellington, S. R., Burkel, V. K., Smoots, A. N., Green, C. J., Licata, C., Zhang, B. C., Alimchandani, M., Mba-Jonas, A., Martin, S. W., Gee, J. M., ... CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team (2021). Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *The New England journal of medicine*, 384(24), 2273–2282. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>
- Suzuki, H., Akiyama, T., Ueda, N., Matsumura, S., Mori, M., Namiki, M., Yamada, N., Tsutsumi, C., Tozaki, S., Iwamoto, H., Torii, S., Okubo, Y., & Ishiguro, K. (2022). COVID-19 Vaccination in Patients with Cancer. *Cancers*, 14(10), 2556. <https://doi.org/10.3390/cancers14102556>

- Voysey, M., Clemens, S., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C., Emary, K., ... Oxford COVID Vaccine Trial Group (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet (London, England)*, 397(10269), 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Zitt, E., Davidovic, T., Schimpf, J., Abbassi-Nik, A., Mutschlechner, B., Ulmer, H., Benda, M. A., Sprenger-Mähr, H., Winder, T., & Lhotta, K. (2021). The Safety and Immunogenicity of the mRNA-BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine in Hemodialysis Patients. *Frontiers in immunology*, 12, 704773. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.704773>



**Tablo 1.** Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler		Hasta Sayıları
Cinsiyet	Erkek	28
	Kadın	22
Kanser Tipi	Gastrointestinal	11
	Pulmoner	11
	Meme	12
	Genitoüriner	6
	Hematolojik	10
<b>Toplam</b>		<b>50</b>

**Tablo 2.** Hastalarda Aşı Sonrası Görülen Yan Etkiler ve Acil Servise Başvurma Oranı

Yan Etki	Hasta Sayısı	%
Ateş	6	12
Enjeksiyon Yerinde Ağrı	41	82
Yorgunluk	26	52
Baş ağrısı	9	18
Allerji	1	2
Anaflaksi	0	0
Bulantı-Kusma	8	16
İshal	4	8
Kas Ağrısı	20	40
Bu Şikayetlerle Acil Servise Başvurma	12	24

**Figür 1.** *Aşı Çeşitleri*

### Var olan Teknoloji

- Virus Aşısı
  - Canlı Virus
  - İnaktif Virus

### Antikor üretmeye uygun

- Protein Bazlı
  - Rekombinant Protein
  - Virüs Benzeri Partiküller
  - Peptidler

### Gen Teknolojisi

- Viral Vektör
  - Adenovirus Vektör Aşısı

### Hücresel İmmünite Aktivasyonu

- RNA Aşısı
- DNA Aşısı



## **BÖLÜM 4**

### **PERİODONTOLOJİDE PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN ÖNEMİ**

*Sevda Kurt-Bayraktar<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doç.Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye. E-mail: dt.sevdakurt@hotmail.com, Tel Numarası: 05058027550, ORCID ID: 0000-0002-3711-6520

## Periodontolojide Psikososyal Faktörlerin Önemi

Periodontal dokuların hasarı ile karakterize olan periodontal hastalıklar, dünyanın en yaygın görülen inflamatuvar hastalıklarından biridir. Etiyolojisi ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen akademik çalışmalar periodontal hastalıkların kompleks yapılı hastalıklar olduğunu ve multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Hayat kalitesini olumsuz etkileyen bu hastalıkların oluşumu ve ilerlemesinde stres, anksiyete, depresyon, distres, yalnızlık, düşük özgüven ve düşük beden imajı gibi çeşitli psikososyal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörlerin genel sağlık ve ağız sağlığına etkileri merak edilen konular arasında olmasına rağmen etki mekanizmalarının bir kısmı halen tam olarak anlaşılammıştır. Mevcut derleme çalışması bu faktörlerin ayrıntılı olarak ele alınmasını, periodontal sağlık-hastalık dengesindeki olası rollerinin anlaşılmasını ve olası etki mekanizmalarının güncel literatür ışığında sunulmasını amaçlamaktadır.

Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen periodontal ligament, sement, diş eti ve alveol kemiği dokularını ilgilendiren, etyolojisinde birçok etken rol alan multifaktöriyel hastalıklardır.<sup>1, 2</sup> Günümüzde periodontal hastalıkların basit bir mekanizmaya bağlı olmadığı, aksine subgingival mikrobiyota, çevresel faktörler, konağın immün ve inflamatuvar cevapları gibi birçok duruma bağlı kompleks hastalıklar olduğu bilinmektedir. Yani, her ne kadar hastalığın birincil etyolojik faktörünün mikrobiyal dental plak olduğu olsa bile, tek başına bakteriyel organizasyon bireylerdeki hastalık oluşumu, ilerlemesi ve şiddetlenmesinde yeterli değildir.<sup>3</sup> Sigara alışkanlığı, oral hijyen alışkanlığı, yaş ve sistemik durum gibi faktörler periodontal hastalık ve sağlık durumu için şekillendirici rol almaktadır.<sup>4, 5</sup> Bunların yanı sıra, bu hastalıkların oluşumunda ve şiddetindeki varyasyonların belirlenmesinde psikososyal faktörlerin önemi de büyüktür.<sup>5</sup>

Psikososyal faktörler; kişinin sosyal hayatı ile zihni arasındaki karşılıklı ilişkiyi ifade eden, bireyin davranış tiplerini, genel sağlığını ve hayat refahını etkileyen faktörleri tanımlamaktadır.<sup>6</sup> Depresyon, stres ve kaygı psikososyal faktörlerden bazılarıdır. Bu durumların kalp rahatsızlıkları, hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer rahatsızlıkları, kanser ve alzheimer gibi çeşitli hastalıkların oluşumunda rol aldığı ve genel sağlık durumu üzerinde etkilerinin olduğu bilinmektedir.<sup>7-10</sup> Bu faktörlerin sadece genel sağlık ile değil ağız hastalıkları ve dental sağlık ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Diş hekimliği alanında temporomandibular eklem rahatsızlıkları, çürük oluşumu, tükürük salınımı ile ilişkili rahatsızlıklar, periodontal hastalıklar gibi durumlar üzerinde etkilerinin olabileceği ileri sürülmüş ve olası etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>11</sup> Temporomandibular eklem rahatsızlıkları ile psikolojik ve psikososyal faktörlerin ilişkisinin olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmesine rağmen bu faktör-

lerin direkt olarak bu hastalıkların etyolojisinde rol aldığına dair kanıtlar sınırlıdır.<sup>12, 13</sup> Stres gibi psikososyal faktörlerin çürük oluşumu, tükürük ilişkili rahatsızlar, yanan ağız sendromu gibi durumlarla ilişkili olabileceği rapor edilmiş, doğrudan veya dolaylı birçok mekanizma ile yorumlanmaya çalışılmıştır. Buna rağmen etki mekanizmaları halen tam olarak anlaşılammıştır.<sup>6, 13</sup> Periodontal hastalıkların diğer birçok sistemik rahatsızlık ile ilişkisinin kanıtlanmış olması ve çoklu karmaşık bir mekanizmaya sahip olması<sup>14</sup> sebebiyle, bahsedilen diğer ağız hastalıklarının yanı sıra periodontal hastalıkların oluşumunda da psikososyal faktörlerin rol alabileceği düşüncesini akla getirmekte ve araştırmacıların bu konuya olan ilgisini arttırmaktadır.

Periodontal sağlık, klinik incelemede sondalamada kanamada mevcudiyeti olmayan ve periodontal dokuların anatomik yapılarında herhangi bir değişim izlenmeyen durumdur. Sağlıklı periodonsiyumun hasar görmesi ile dünyanın en yaygın hastalıklarından biri olan periodontal hastalıklar oluşur. Birer periodontal hastalık formu olan gingivitis ve periodontitis dişlerin etrafındaki mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasındaki denge nin bozulması ile oluşan enflamatuvar hastalıklardır.<sup>4,15</sup> Psikososyal faktörlerin periodontal hastalığıdaki rolü bu hastalığın oluşum mekanizmalarının herhangi bir aşamasındaki doğrudan veya dolaylı değiştirici etkisi ile anlaşılmaya çalışılmıştır. Aynı zamanda bir diğer olası görüş ise psikososyal faktörlerin bireylerin genel yaşayış ve alışkanlıklarını değiştirerek yetersiz ağız bakımına sebep olması ve periodontal hastalığa ek katkı sağlayacak bir ortam oluşturabilmesidir. Aslında, anksiyete ve stres gibi durumların nekrotizan ülseratif periodontal hastalıkların oluşumunda yatkinlaştırıcı bir faktör olduğuna dair kanıtlar çok eski tarihli çalışmalara dayanmaktadır ve günümüzde bu hastalıkların etyolojisinde çok önemli bir role sahip olduğu görüşü halen mevcuttur.<sup>5,16</sup> Yani ilk olarak akut nekrotizan ülseratif gingivitis ile ilişkilendirilmiş, peşi sıra gerçekleştirilen çalışmalar bu faktörlerin gingivitis ve periodontitis üzerindeki etkilerini de raporlamıştır.<sup>5, 17</sup>

Mevcut derleme çalışmasında bu ilgi çekici konu ayrıntılı olarak ele alınmaya çalışıldı. Ayrıca; stres, anksiyete, depresyon gibi faktörlerin periodontal hastalık ve sağlık dengesindeki olası rolünü açıklayabilecek etki mekanizmaları güncel literatür ışığında sunuldu. Gerçekleştirilecek yeni çalışmaların literatürdeki bu konuyla ilgili boşluğu dolduracağı aşıkardır. Böylece mevcut çalışmaların sonuçları ile birlikte hekimlerin ve araştırmacıların periodontal sağlık devamında ve periodontal tedavi başarısında psikososyal faktörlerin rolüne karşı farkındalıklarını arttıracaktır.

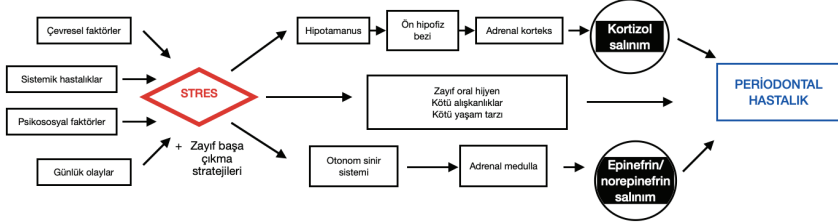
### **Psikososyal Faktörler ve Periodontal Sağlık:**

**Stres:** Bireyin çevresel faktörlerden kaynaklı olarak algıladığı zorluk ve tehdit durumu stres olarak tanımlanır. Aslında herkesin maruz kaldığı

ve hayatın zorlukları ile başa çıkmak için gerekli olan bir durumdur fakat çoğunlukla olumsuz uyananlarla eşleştirilmektedir.<sup>18</sup> Gün içerisinde strese sebebiyet veren durumlar bireylerde oluşturdukları etki miktarlarına göre ‘majör stresli yaşam olayları’ veya ‘minör günlük stres olayları’ olarak sınıflandırılabilirler.<sup>19</sup> Bu majör ve minör karakterli stres durumları doğası, etki süresi ve devamlılığına bağlı olarak vücutta farklı reaksiyonları doğurmaktadır. Stres maruziyeti eğer kişide kısa süreli ani ve geçici bir uyanan şeklinde oluşuyorsa akut stres, uzun süreli aralıklı olarak uyanan ve maruziyet oluşturuyorsa kronik stres olarak adlandırılır.<sup>20</sup> Aslında stresle karşılaşma durumu sonrası her bireyde alarm, direnç ve başa çıkma mekanizmaları devreye girer, fakat bazı durumlarda uyananın tehdidinden bağımsız olarak fazla miktarda olumsuz düşünce ve endişe oluşumu tetiklenebilir.<sup>20</sup> Bu yönü sebebiyle stres kişinin hem fiziksel hem de zihinsel sağlığı üzerinde etkili olabilecek yıkıcı bir kavram olarak ele alınır.<sup>21</sup> Bu bilgiyle uyumlu olarak stresin bir çok sistemik inflamatuvar hastalık ve periodontal hastalıktaki rolü gösterilmiştir.<sup>19</sup> Algılanan stres anketi, stresle başa çıkma anketi, depresyon anksiyete ve stres ölçeği, yetişkinler için stres belirtileri envanteri gibi birçok değerlendirici/anket ile bireyin stres düzeyi belirlenebilmektedir.<sup>22</sup> Stresle yetersiz başa çıkma da bir psikososyal faktör olarak değerlendirilebilir. Stresle başa, çıkma stresin olumsuz etkilerinden kaçınarak normal düzeylere getirebilmesi yetisidir. Stresle başa çıkarken problemi çözerek pratik olarak stres ile başa çıkma veya duygu odaklı bir şekilde kaçınma veya kaçma davranışı ile başa çıkma gerçekleştirilebilmektedir. Kaçma ve kaçınma davranışına sahip bireylerin daha fazla periodontal hastalığa sahip olabileceği görüşü hakimdir. Bunun sebebi alkol, madde kullanımı gibi kötü alışkanlıklara daha yatkın olma olasılıklarıdır.<sup>23</sup> Problem odaklı başa çıkma davranışı gözlenen bireylerde ise daha az periodontal doku hasarları olduğu rapor edilmiştir.<sup>23</sup>

Literatürdeki çok sayıda derleme, stresin periodontal hastalık üzerindeki etki mekanizmaları açıklanmaya çalışmıştır.<sup>24, 25</sup> Bu çalışmalarda etki mekanizması olarak, stresin hipokampusun uyarılması ve vücuttaki çeşitli hormonal süreçleri başlatması etken olarak görülmektedir. Bu hormonların etkisi ile adrenal korteks uyarımı gerçekleşmekte ve kortizol salınımı artmaktadır. Böylece azalmış inflamatuvar cevap ve kanda glikoz miktarı artışı gerçekleşmektedir. Ayrıca, bazı spesifik sitokin seviyeleri ve büyüme faktör seviyeleri de artmaktadır. Tüm bu olaylar zinciri periodontal hastalıkların oluşumuna davetiye çıkarmaktadır. Bir diğer etki mekanizması olarak ise stres tarafından otonom sinir sisteminin uyarılması sonrası epinefrin ve norepinefrin salımının meydana gelmesi ve böylece bireylerin periodontal hastalığa yakalanma olasılığının artmasıdır.<sup>24, 25</sup> Ayrıca, tüm diğer psikososyal faktörlerde olduğu gibi psikolojik sağlığı tehdit eden durumlarda bireylerin kişisel bakımı ve oral hijyen alışkanlıklarını aksattığı

bilinmektedir. Bu durumun da kaçınılmaz son olarak stresli bireylerdeki periodontal hastalık oluşumu miktarını arttırabileceği düşünülmektedir.<sup>24, 25</sup>(Şekil 1)



Şekil 1. Periodontal hastalık ve stres ilişkisi [Khan ve ark. (2013)'den uyarlandı]<sup>24</sup>

Bu konudaki mevcut çalışmalar incelendiğinde stresin periodontal hastalık için bir risk artışına sebebiyet verdiği görülmektedir. Ayrıca, bu psikososyal faktörün klinik periodontal parametreler üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu da görülmektedir. Fenol ve ark. (2017) bu ilişkiyi değerlendirmek amacıyla gerçekleştirdikleri bir klinik çalışmada, depresyon anksiyete ve stress ölçeğini kullanmış ve klinik olarak bireylerin periodontal kayıtlarını almışlardır. Bu çalışmanın sonucunda stres skorlarının artışı ile birlikte ölçülen periodontal cep derinliklerinde arttığını göstermiştir.<sup>26</sup> Jaiswal ve ark. (2016) ise çalışmalarına dahil ettikleri 40 bireye stresle başa çıkma anketi uygulamıştır. Elde edilen anket skorları ile bireylerin klinik periodontal parametrelerini karşılaştırdıklarında kronik periodontitis hastalarında daha yüksek stres skorları olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>21</sup> Benzer şekilde, Seraphim ve ark (2016) 96 gebe hasta üzerinde yaptıkları çalışmaya 46 sağlıklı, 26 gingivitisli ve 24 periodontitisli hastayı dahil etmişlerdir. Kesitsel olarak gerçekleştirdikleri çalışmanın sonucunda periodontal hastalık varlığında stres skorlarının artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Seraphim ve ark. (2016) gebe hasta gruplarında periodontitisle başa çıkabilmek için stresten kaçınılması gerekliliğine değinmişlerdir.<sup>27</sup> Manem ve ark. (2012) ise bir anket uygulayarak çalışmaya dahil ettikleri 111 kişinin stres düzeylerini ölçmüş ve periodontal klinik parametrelerini kayıt altına almışlardır. Bu çalışmanın sonucunda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak stresin periodontal hastalık için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerekliliği görüşü desteklenmiştir.<sup>28</sup>

**Depresyon:** Depresyon, kişilerin günlük hayatını ve insanlar ile ilişkilerini etkileyen ve dünyada en sık gözükten psikiyatrik bozukluklar içerisinde yer alır.<sup>29, 30</sup> Bu psikiyatrik bozuklukta hastalar bir şeylerin ters gittiğini kabullenmemektedirler. Depresyondaki bireylerin hastalığı reddetmesi ve yeterli tedaviyi kabul etmemesi durumunda diğer birçok psikiyatrik hastalı-

ğın, yeni depresyon ataklarının ve anksiyetenin, sosyal fobi gibi durumların oluşması kaçınılmazdır.<sup>29</sup> Bu hastalığın motor, bilişsel, sosyal ve biyolojik birçok belirtisinin olduğu bilinmektedir. Bu semptomlardan bazıları; motor yavaşlama, intihar girişimi, umutsuzluk, saldırganlık, olumsuz değerlendirme yatkınlığı, kilo değişimleri (kilo alma/verme), uyku alışkanlığı değişimleri (sürekli uyku/uykusuzluk), kas eklem ağrıları, huzursuzluk, üzüntü halidir.<sup>12</sup> Tanı konulurken bu semptomların yoğunluğu, sıklığı ve süresi baz alınarak karar verilir.<sup>12</sup> Klinisyenler tarafından değerlendirilen Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, hasta tarafından derecelendirilen Beck depresyon envanteri, hasta tarafından derecelendirilerek klinisyenler tarafından uygulanan depresif semptomatoloji envanteri gibi çeşitli anketler/değerlendiriciler depresyon kararında kullanılmaktadır.<sup>31</sup> Ayrıca geriatrik depresyon ölçeği ve Hasta sağlık ölçeği-9 gibi bazı ölçekler de bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>29</sup> Depresyonun kadınlarda erkeklerle oranla 3 kat daha fazla gözüktüğü tahmin edilmektedir.<sup>32</sup> Bu yüzden gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hasta seçimi ve cinsiyet dağılımının dengeli olmasına özen gösterilmeli, mevcut çalışmalar yorumlanırken de hormonal değişim sebebiyle oluşabilecek bu duruma dikkat edilmelidir.

Dumitrescu (2016) gerçekleştirdiği bir derleme çalışmasında depresyon ve periodontal sağlık/hastalık ilişkisi ele almış ve bu ilişkinin çift yönlü birçok mekanizmaya bağlı olduğunu belirtmiştir.<sup>33</sup> Bu bilgi doğrultusunda depresyon durumu periodontal doku yıkımı tetikleyebileceği gibi periodontal hastalıkların da depresyona sebebiyet verebileceği veya şiddetlendirebileceği söylenebilir. Açıkladığı mekanizmalardan biri aslında stresin etki mekanizmalarından biri ile ortaktır. Depresyon tanısı konmuş, depresif davranış içerisindeki bireylerin daha az vücut bakımı ve oral hijyen uygulamaları yaptığı; bununla birlikte, bu bireylerde sigara kullanımı ve alkol kullanımı gibi kötü alışkanlıkların daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu hazırlayıcı faktörlerin strese durumunda olduğu gibi periodontal hastalık riskini arttırabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, depresyonun kronik düzensiz hipotalamik-hipofiz adrenal eksenine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu mekanizma üzerinden kortizol ve adrenal bozukluklara sebebiyet vererek immün sistem disfonksiyonu ve aşırı proenflamatuvar sitokin salınımı yaptırabileceği ve böylece depresyonun periodontal doku yıkımında rol alabileceği düşünülmektedir. Depresyonda kullanılan ilaçların (antidepresan türevlerinin) ağız kuruluğu yaptığı ve tükürük yapısını değiştirdiği unutulmamalı, bu etkileri ile periodontal hastalık oluşumunda hızlandırıcı etki gösterebileceğinin de altı çizilmelidir.<sup>33</sup>

Deminde bahsettiğimiz gibi aslında depresyon tek taraflı olarak periodontal durum değişikliklerine sebep olmaz. Yani, periodontal sağlığın bozulması dolaylı yollardan depresyonun şiddetlenmesine neden olabilir. Bunun bir sebebi periodontal hastalık durumunda periodontopatojenlerin



saldığı endotoksinlerin proinflamatuvar sitokin salınımı arttırması ve böylece depresyonun daha belirgin ve hızlı ortaya çıkışını tetiklemesidir. Ya da periodontal hastalığı olan bireylerde daha sık rastlanan ağız kokusu, dişsizlik, kötü oral hijyen, estetik problemlerin bireyin toplum ilişkilerini bozması ve daha depresif bir hal alması sebep olarak gösterilebilir.<sup>33</sup> (Şekil 2)

Literatürde periodontal hastalık ile depresyon ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Genco ve ark. (1999) gerçekleştirdikleri kesitsel çalışmaya 741 kadın ve 685 erkek (toplamda 1426 kişi) dahil etmişlerdir. Bu çalışmada klinik periodontal indekslerin kayıt altına alınmasının yanı sıra radyografik değerlendirmeler de gerçekleştirilmiştir. 1426 bireyde depresyon durum değerlendirmesi için hayat olayları anketi doldurulmuş, kronik stress ölçümü, depresyonla başa çıkma ölçeği gibi değerlendirmeler yapılmıştır. Depresyonlu bireylerde klinik ataşman kayıpları emosyonel olarak sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuş ve bu iki durum arasındaki olası ilişkiye değinilmiştir.<sup>23</sup> Benzer şekilde, Ng ve Leung (2006) Çin’de 531 kadın ve 469 erkek ile yani toplamda 1000 kişi ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, depresif hastalardaki klinik ataşman kayıplarının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>34</sup> Ayrıca, Johannsen ve ark. (2007), Rosania ve ark. (2009), Moss ve ark. (1996) gibi birçok araştırmacı da çalışmalarında bu olası ilişkiyi destekleyen sonuçlar bulmuşlardır.<sup>35-37</sup> Herhangi bir ataşman kaybı olmayan gingivitis durumunda da değerlendirilen klinik periodontal indekslerin depresyon durumunda artış gösterdiği bildirilmiştir.<sup>38</sup> Açıkcası, tüm bu bulguların aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Solis ve ark. (2004) gerçekleştirdikleri çalışmada Beck depresyon anketi kullanarak 153 kişiyi değerlendirmiş ve çalışmaya dahil edilen bireylerden 47’sine depresyon tanısı konmuştur. Depresyon tanısı konulan hastaların klinik periodontal indeksleri incelendiğinde periodontal hastalık ve depresyon ilişkisinin çok da yüksek olmadığı rapor edilmiştir.<sup>39</sup> Benzer şekilde, Persson ve ark. (2003) 414 kadın ve 287 erkek toplamda 701 kişide (geriatrik hastalarda) gerçekleştirdikleri çalışmada hastaların sondalama derinliği ölçümlerini, ağızdaki diş sayılarını ve radyografik görüntülerini birlikte değerlendirmişlerdir. Depresyon skorlaması için geriatrik depresyon ölçeği kullanmışlardır. Çalışmanın sonucunda periodontitis ile depresyon arasında bir ilişki bulamamaları bile depresyonun diş kaybı gibi durumlarda etkili olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>40</sup> Literatürde bu şekilde çelişkili sonuçların mevcudiyeti çok daha geniş popülasyonlarda daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekliliğini göstermektedir. Depresyon ve periodontal durumla birlikte proinflamatuvar sitokin, büyüme faktörü, kortizol salınımı gibi durumların da biyokimyasal olarak değerlendirildiği çalışmaların sayısı arttırılmalıdır.



Daha sonra bireylerin klinik periodontal indeksleri ile anksiyete skorlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda periodontal hastalık durumunda daha yüksek anksiyete skorları rapor etmişlerdir.<sup>44</sup> Laforgia ve ark. (2015) 108 bireyin klinik periodontal değerlendirmelerini ve radyografik incelemelerini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarında depresyon, stres ve anksiyete durumlarının herbirinin periodontal hastalıklı bireylerde daha yüksek olduğunu, bu psikososyal faktörlerin periodontal hastalık başlamasında ve ilerlemesinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>45</sup> Ng ve Leung (2006) da gerçekleştirdikleri çalışmada, depresyon anksiyete ve stres ölçüğü ve klinik periodontal indeksleri karşılaştırmış ve benzer sonuçlar rapor etmişlerdir.<sup>34</sup> Refulio ve ark. (2013) ve Rong-ji ve ark. (2010) benzer şekilde periodontal durum ile bir anksiyete değerlendirme ölçüğü'nin verilerini karşılaştırmış ve anksiyete skorları yüksek grubun periodontal parametelerinin daha kötü olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>46,47</sup>

**Diğer psikososyal faktörler:** Yalnızlık, düşük özgüven ve beden imajı gibi faktörler de psikososyal faktörlerin içerisinde incelenebilir.<sup>48</sup>

Yalnızlık hemen her insanın hayatında en az bir kez deneyimlediği ve yaşamaktan kaçındığı bir durumdur. Bazen yalnızlık hissi ve isteği patolojik noktalara erişebilir.<sup>49</sup> Bilindiği üzere tatmin edici sosyal ilişkiler iyi bir zihinsel ve fiziksel sağlık için vazgeçilemezdir ve bu durumun patolojik noktalara evrilmesi genel sağlık için de endişe verici bir durum olarak değerlendirilebilir.<sup>50</sup> Aslında kişinin sahip olmak istediği kişilerarası ilişkilere ulaşamadığı, sahip oldukları ilişkilere karşı tiksindirici ve uzaklaşıcı bir tavır almadığı durum patolojik olarak kabul edilebilir.<sup>50</sup> Yalnızlığın ölçümünü sağlayan çeşitli klinik indeksler mevcuttur ve bunlar arasında en sık kullanılanı UCLA yalnızlık ölçeğidir. Bu durumun yeme bozukları, obezite, alkol ve madde kullanımı gibi fiziksel sağlığı olumsuz etkileyecek durumlara, ayrıca daha zayıf bağışıklık sistemi, zayıf kardiyovasküler işlev gibi durumlara sebebiyet verebileceği rapor edilmiştir.<sup>50</sup> Singh ve ark. (2020) 421 kişi üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada yalnızlık ve ağız hastalıkları (içerisinde periodontal hastalığın da bulunduğu) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yalnızlığın ağız bakımını olumsuz etkilediği ve oral hijyen uygulamalarının yetersiz kalması sebebiyle bu hastalarda periodontal hastalık ve erken diş kayıplarının daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>51</sup> Monterio da Silva ve ark. (1996) 150 kişi üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada periodontitisli bireylerde yalnızlık ölçeklerinin daha yüksek seyrettiğini<sup>52</sup> bildirmişlerdir. Bir diğer klinik çalışma ise plak indeks oranlarının yalnızlık durumundaki hastalarda daha yüksek seyrettiğini göstermiştir.<sup>53</sup> Yalnızlık ve periodontal sağlık arasındaki ilişkinin incelendiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışma sonuçları ise bu iki durum arasındaki ana etki mekanizmasının sosyal iletişim problemi olan bireylerin eksik oral hijyen uygulamalarına sahip olması kaynaklı ola-

bileceğini akla getirmektedir.

Beden imajı kişinin kendi bedeni ve dış görünüşü hakkında sahip olduğu içselleştirilmiş fikridir.<sup>54</sup> Beden memnuniyetsizliği ve düşük beden imajı ise kişinin kilosu, görünümü ve fiziksel şekli ile ilgili memnuniyetsizliğini ifade etmektedir. Bu memnuniyetsizlik düşük benlik saygısı ve özgüveni ile ilişkili olabilmektedir. Düşük benlik saygısı ve özgüveninde kişi kendi değeri, yeterliliğine ve uygunluğuna dair karşı olumsuz bir tutum içerisinde. Bu psikososyal faktörler de antisosyal davranışa sebebiyet veren psikolojik faktörler içerisinde ele alınmaktadır.<sup>55</sup> Periodontitis ve periodontal hastalık sonrasında estetik kaygının oluşturduğu (erken diş kayıpları, periodontal problemlili dişler, kötü gülüş sebebiyle) düşük beden imajı ve benlik saygısı ortaya çıkabilmektedir.<sup>56</sup> Ayrıca düşük özgüven, düşük imaj ve mükemmeliyetçilik gibi psikososyal faktörler ağız sağlığı ve bakım davranışlarının değişimine sebebiyet verebilmektedir. Hijyen alışkanlıklarının bırakılması veya azaltılması ise periodontal hastalık riskinin artmasına sebebiyet vermektedir. Aslında, iki yönlü bir etki ile periodontitis durumu bu psikososyal faktörlerin doğmasına sebebiyet vermekte, bir yandan da bu faktörlerin mevcudiyeti yetersiz bakım ile birlikte daha belirgin periodontal problemlere zemin hazırlamaktadır.<sup>57</sup>

**Sonuç:** Literatürdeki bilgiler ışığında stres, depresyon, anksiyete, yalnızlık, düşük beden imajı, düşük benlik saygısı gibi durumların hangi mekanizmalar aracılığı ile periodontal hastalıklar ile ilişkilendirildiği özetlenmeye çalışılırsa bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir (iki yönlü olarak):<sup>18, 53, 58</sup>

- Stres, depresyon, anksiyete gibi psikososyal faktörler bireylerin yetersiz oral hijyen uygulamalarına sebebiyet vermekte, bu durum periodontal hastalık için risk oluşturmaktadır.
- Duygusal ve psikolojik durum değişiklikleri bireylerin yeme alışkanlıklarını değiştirmektedir. Karbonhidrat ağırlıklı beslenmeye dönüşüm ile periodontal sağlık olumsuz etkilenmektedir.
- Psikolojik durum kötüye gittiğinde bireylerin sigara, uyuşturucu madde, alkol kullanımı gibi kötü alışkanlıkları artabilmektedir. Bu alışkanlıklar da periodontal dokularda hasar artmasına sebebiyet verebilmektedir.
- Bruksizm ve tırnak yeme gibi alışkanlıkların stres gibi psikososyal durumlarda artışı gösterdiği bilinmektedir. Bu alışkanlıkların periodontal dokular üzerindeki olumsuz etkileri mevcuttur.
- Sürekli stres hissi ve bireyin psikolojik olarak olumsuz duygudurumu kan damarları üzerinde olumsuz etkiler gösterir. Böylece, periodontal dokuların beslenmesi azalır ve periodontal hastalıklara yatkınlık artar.

- Emosyonel durum değişimleri ve psikolojik rahatsızlıklarda kullanılan bazı ilaçlar tükürük akışının azalmasına sebebiyet verebilmektedir. Bu da periodontal hastalık riskini arttıran bir etkidir.

- Psikososyal faktörlerin etkisiyle endokrin sistemde değişiklikler meydana gelebilmektedir. Özellikle stres gibi durumlarda kortizol salımı artmakta ve buna bağlı olarak periodontal hastalık oluşumu için uygun ortam oluşmaktadır.

- Psikososyal faktörlerin (özellikle stres) adrenalin ve noradrenalin salımı üzerinde etkileri mevcuttur. Bu durum kan akışında azalmaya sebebiyet verebilir. Bu değişimler, biyokimyasal araçlar ile inflamatuvar periodontal hastalık ve doku yıkımı için zemin oluşturur.

- Tüm psikososyal faktörlerin etki mekanizmaları dolaylı ve doğrudan yollarla yara iyileşmesi ve periodontal tedaviye cevabı da modifiye etmekte ve yavaşlatmaktadır.

- Periodontal hastalıklar hem proinflamatuvar sitokin salınımlarının hazırlayıcı etkileri, hem de bireyde utanma, yalnızlık, düşük benlik saygısı ve beden imajı gibi hisler yaratması sebebiyle psikososyal problemlerin ortaya çıkmasına veya problemlerin artmasına sebebiyet verebilmektedir (yani iki yönlü ilişki mevcuttur).

Bu konuda gerçekleştirilen mevcut çalışmalar psikososyal faktörlerin periodontal sağlık üzerindeki şekillendirici etkilerini kanıtlar niteliktedir. Halen netliğe kavuşmamış kısımları olsa bile bu faktörlerin etki mekanizmaları ayrıntılı olarak incelenmiş ve günden güne çalışmaların sayısı artmaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Cho MI, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000* 2000;24:9-27.
2. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018;89 Suppl 1:S159-s172.
3. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* 2007;78:1491-1504.
4. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol* 2018;89 Suppl 1:S9-s16.
5. da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. *J Clin Periodontol* 1995;22:516-526.
6. da Silva AN, Alvares de Lima ST, Vettore MV. Protective psychosocial factors and dental caries in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent* 2018.
7. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res* 2017;39:573-580.
8. Varghese T, Hayek SS, Shekiladze N, Schultz WM, Wenger NK. Psychosocial Risk Factors Related to Ischemic Heart Disease in Women. *Curr Pharm Des* 2016;22:3853-3870.
9. Burke SL, Cadet T, Alcide A, O'Driscoll J, Maramaldi P. Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease: the associative effect of depression, sleep disturbance, and anxiety. *Aging Ment Health* 2018;22:1577-1584.
10. Kisely S, Sawyer E, Siskind D, Lalloo R. The oral health of people with anxiety and depressive disorders - a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;200:119-132.
11. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal medicine: BC Decker*; 2000.
12. Bernard J. Depression: A review of its definition. *MOJ Addict Med Ther* 2018;5:6-7.
13. Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, et al. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Clujul Med* 2015;88:473-478.
14. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med* 2018;130:98-104.
15. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for

- the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res* 2003;82:82-90.
16. Moulton R, Ewen S, Thieman W. Emotional factors in periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1952;5:833-860.
  17. Green LW, Tryon WW, Marks B, Hury J. Periodontal disease as a function of life events stress. *J Human Stress* 1986;12:32-36.
  18. Goyal S, Gupta G, Thomas B, Bhat K, Bhat G. Stress and periodontal disease: The link and logic!! *Industrial psychiatry journal* 2013;22:4.
  19. LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol* 2000 2002;30:91-103.
  20. Gunepin M, Derache F, Trousselard M, Salsou B, Risso J-J. Impact of chronic stress on periodontal health. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery* 2018;24:44-50.
  21. Jaiswal R, Shenoy N, Thomas B. Evaluation of association between psychological stress and serum cortisol levels in patients with chronic periodontitis - Estimation of relationship between psychological stress and periodontal status. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20:381-385.
  22. Decker A, Askar H, Tattan M, Taichman R, Wang HL. The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2020;24:1-12.
  23. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70:711-723.
  24. Khan R., Khan MH., Goel P., HS. J. Stress and periodontal disease - an insight into the association. . *World Research Journal of Critical Care* 2013;1:24-26.
  25. Akcali A, Huck O, Tenenbaum H, Davideau J-L, Buduneli N. Periodontal diseases and stress: a brief review. *Journal of oral rehabilitation* 2013;40:60-68.
  26. Fenol A, Jebi S, Krishnan S, et al. Association of stress, salivary cortisol level, and periodontitis among the inmates of a central prison in Kerala. *Dent Res J (Isfahan)* 2017;14:288-292.
  27. Seraphim AP, Chiba FY, Pereira RF, Mattera MS, Moimaz SA, Sumida DH. Relationship among Periodontal Disease, Insulin Resistance, Salivary Cortisol, and Stress Levels during Pregnancy. *Braz Dent J* 2016;27:123-127.
  28. Mannem S, Chava VK. The effect of stress on periodontitis: A clinicobioc-chemical study. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16:365-369.
  29. Matijasevich A, Munhoz TN, Tavares BF, et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for screening of major depres-

- sive episode among adults from the general population. *BMC Psychiatry* 2014;14:284.
30. Rakel RE. Depression. *Prim Care* 1999;26:211-224.
  31. Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating scales for depression. *Handbook of clinical rating scales and assessment in psychiatry and mental health* 2009:7-35.
  32. Campbell J, Kub JE, Rose L. Depression in battered women. *JAMWA* 1996;51:106-111.
  33. Dumitrescu AL. Depression and Inflammatory Periodontal Disease Considerations—An Interdisciplinary Approach. *Frontiers in Psychology* 2016;7.
  34. Ng SK, Keung Leung W. A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006;34:252-266.
  35. Johannsen A, Rydmark I, Söder B, Asberg M. Gingival inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. *J Periodontal Res* 2007;42:546-552.
  36. Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania DA. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *J Periodontol* 2009;80:260-266.
  37. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, et al. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol* 1996;67:1060-1069.
  38. Cirkel LL, Jacob L, Smith L, López-Sánchez GF, Konrad M, Kostev K. Relationship between chronic gingivitis and subsequent depression in 13,088 patients followed in general practices. *J Psychiatr Res* 2021;138:103-106.
  39. Solis AC, Lotufo RF, Pannuti CM, Brunheiro EC, Marques AH, Lotufo-Neto F. Association of periodontal disease to anxiety and depression symptoms, and psychosocial stress factors. *J Clin Periodontol* 2004;31:633-638.
  40. Persson GR, Persson RE, MacEntee CI, Wyatt CC, Hollender LG, Kiyak HA. Periodontitis and perceived risk for periodontitis in elders with evidence of depression. *J Clin Periodontol* 2003;30:691-696.
  41. Karamustafaloğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2011;45:65-74.
  42. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S467-472.
  43. Hamer M, Chida Y, Molloy GJ. Psychological distress and cancer mortality. *Journal of psychosomatic research* 2009;66:255-258.



44. Kesim S, Unalan D, Esen C, Ozturk A. The relationship between periodontal disease severity and state-trait anxiety level. *J Pak Med Assoc* 2012;62:1304-1308.
45. Laforgia A, Corsalini M, Stefanachi G, Pettini F, Di Venere D. Assessment of psychopathologic traits in a group of patients with adult chronic periodontitis: Study on 108 cases and analysis of compliance during and after periodontal treatment. *International journal of medical sciences* 2015;12:832.
46. Refulio Z, Rocafuerte M, de la Rosa M, Mendoza G, Chambrone L. Association among stress, salivary cortisol levels, and chronic periodontitis. *Journal of periodontal & implant science* 2013;43:96-100.
47. Rong-ji W, Cheng-zhi G, Xu-guang G, Yong-jie L. Clinical investigation of the correlation between anxiety/depression and moderate-severe periodontitis [J]. *Chinese Journal of Conservative Dentistry* 2010;10.
48. Halawany H, Abraham N, Jacob V, Al Amri M, Patil S, Anil S. Is psychological stress a possible risk factor for periodontal disease. A systematic review *J Psychiatry* 2015;18:2.
49. Perlman D, Peplau LA. Toward a social psychology of loneliness. *Personal relationships* 1981;3:31-56.
50. Heinrich LM, Gullone E. The clinical significance of loneliness: A literature review. *Clinical psychology review* 2006;26:695-718.
51. Singh A, Purohit BM, Taneja S. Loneliness and disability as predictors of oral diseases among 2 groups of older adults in central India. *J Am Dent Assoc* 2020;151:427-437.
52. Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996;23:789-794.
53. Monteiro da Silva AM, Newman HN, Oakley DA, O'Leary R. Psychosocial factors, dental plaque levels and smoking in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1998;25:517-523.
54. McLean SA, Paxton SJ. Body Image in the Context of Eating Disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2019;42:145-156.
55. Fortes Lde S, Cipriani FM, Coelho FD, Paes ST, Ferreira ME. [Does self-esteem affect body dissatisfaction levels in female adolescents?]. *Rev Paul Pediatr* 2014;32:236-240.
56. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol* 2015;42 Suppl 16:S71-76.
57. Drisko CL. Periodontal self-care: evidence-based support. *Periodontol* 2000 2013;62:243-255.
58. Gundala R, Chava V, Reddy RB. Role of stress in periodontal disease. *Indian J Dent Adv* 2012;4:763-771.





## ***BÖLÜM 5***

### **MAST HÜCRELERİ**

*Sema USLU<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı 58140 Kampüs- Sivas, [semauslu@cumhuriyet.edu.tr](mailto:semauslu@cumhuriyet.edu.tr), ORCID ID: 0000-0002-2239-7841

## GİRİŞ

Mast hücreleri ilk kez 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından keşfedilmiştir. Ehrlich (1) bu hücrelerin metakromatik granüllü hücreler olduğunu bildirmiştir. Bu hücreler orijinini kemik iliği kök hücrelerinden alan bağ dokusu hücreleridir (1). Holmgren ve Willander (2) ise Mast hücrelerinden zengin dokuların heparin açısından da zengin olduğunu bildirmişlerdir.

Mast hücreleri yağ hücrelerinden sonra bağdokunun en iri hücreleridir. Çapları yaklaşık olarak 20-30 µm olan hücrelerdir. İsimlerini de bu özelliklerinden dolayı almışlardır (Mastosit=Semiz Hücre) (3).

### 1. Mast Hücrelerinin Genel Özellikleri

Mast hücreleri özellikle akciğer, deri, bağırsak, nazal mukoza, uterus, tuba uterina, meme derisi, meme paransimi, aksillar lenf düğümleri ve midede bulunmaktadır (4). Daha çok kan damarları ve sinirlerin yakınlarında gruplaşan hücrelerdir (4,5). Mast hücreleri gevşek bağ dokuda yuvarlak ya da oval, kollagen ipliklerin yoğun bulunduğu kompakt bağ dokuda ise genellikle mekik şeklindedirler (6). Ördeklerde yaklaşık 6-9 µm çapında ovalimsi, yuvarlak, mekik şeklinde ve segmentsiz görülürler (7). Hücrenin şekline uygun olarak çekirdek genellikle küçük, solgun, ovoid, merkezi ya da ekzantrik yerleşimli olabilir (6,8). Tavuklarda bu hücrelerin çekirdeği oval şekilli ve çift zarlıdır (9). Mast hücresi çekirdeği bazı türlerde segmentli, çentikli ve ekzantrik yerleşimli görülebilmektedir (8). Mast hücresinin stoplazmasında bol miktarda ribozom, az miktarda mitokondriyon ve Golgi kompleksi, nadiren de endoplazma retikulumu bulunur (3, 6, 9). Genel olarak bu hücrelerdeki ribozomlar stoplazmaya yayılmış olarak bulunmaktadır. Diğer organeller iyi gelişmemiştir (5). Bu hücrelerin elektron mikroskopik incelemelerinde hücre membranına paralel çok sayıda villus benzeri uzantılara sahip oldukları belirlenmiştir (8). Tavukta da villüs benzeri bu uzantılar birkaç adet olarak tespit edilmiştir (9,10). Mast hücrelerinin stoplazması bazofilik granüllerle doludur. Mast hücre granülleri elektron mikroskopunda 0,3-0,5 µm çapında ve unit membranla sarılı oldukları görülmektedir (3,6,9). Bu granüllerin sayısı ördekte 30 ile 50 arasında, homojen ve tanecikli görünümüdür (7). Koyun ve sığırlarda mast hücresi granülleri homojen olarak belirlenmiştir (11, 12,13).

Mast hücreleri buldukları yere göre mukozal mast hücreleri (Mucosal Mast Cell- MMC), bağ doku mast hücreleri (Connective Tissue Mast Cell- CTMC), serozal mast hücreleri (Serozal Mast Cell- SMC), peritoneal mast hücreleri (Peritoneal Mast Cell- PMC) gibi isimler alabilirler. SMC'ler tunica serozada, PMC'ler ise peritonda bulunurlar (14).

Solunum sistemi mast hücreleri özellikle trakeya ve bronşlarda subepitelyal yerleşimde, akciğerlerde ise bronş submukozası, tunika adventisyası ve peribronşial bağ doku alanlarında olduğu belirtilmiştir. Ayrıca

primer ve sekonder bronşların lamina propriyasında rastlanan BALT'a ait lenf foliküllerinin periferinde de belirlenmiştir (15).

Mast hücreleri birçok yönüyle bazofilik lökositlere benzemelerine karşın bunların ayrı kök hücreleri vardır ve bağ dokusunda bulunan bazofillerden farklıdırlar. Mast hücrelerinin yaşam süreleri de bazofilik lökositlerden daha uzundur. Mast hücrelerinin yüzeyinde ve bazofillerde plazma hücreleri tarafından üretilen bir tip immunglobulin olan IgE için spesifik reseptörler bulunmaktadır. Mast hücreleri stoplazmalarındaki glikozaminoglikan içeren granüllerinden dolayı anilin boyaları ile mor boyanırlar, yani metakromazi gösterirler. Fakat bazofillerde bu özellik yoktur (16).

## 2. Mast Hücrelerinin Tespit ve Boyanma Özellikleri

Mast hücrelerinin heterojenitesini belirlemek amacıyla Carnoy, BLA gibi tespitlere ihtiyaç vardır. Formol içeren tespit solusyonları ise MMC'lerin belirlenmesine olumsuz etki etmektedirler. Fakat CTMC'ler formol içeren tespit solusyonlarıyla da tespit edilebilmektedirler. MMC ve CTMC'ler, Carnoy gibi her iki tür hücreyi tespit edebilen solusyonlarla tespit edildikten sonra Alcian blue / Safranin O (AB / SO) boyamasıyla AB ile hem MMC, hemde CTMC'ler AB (+) boyanmakta fakat SO ile sadece CTMC'ler SO (+) boya almaktadırlar (17). Heterojenite yalnızca boyanma türü ve tespit türü ile değil, hücrenin bulunduğu yer ile de belirlenebilmektedir (18). Heterojeniteyi belirlemede insanlarda mast hücrelerinde bulunan kimaz ve triptazın varlığı da etkili olmaktadır. Bronşial epitel ve akciğer alveollerinde bulunan mast hücrelerinin yalnızca triptaz taşıdığı belirlenmiştir (19). Triptaz içeren mast hücreleri akciğerde yoğundur fakat, her iki tür mast hücresi de bu bölgede bulunmaktadır (20).

Mast hücreleri formaline olan duyarlılıkları esas alınarak sınıflandırılabilirler (21). Heterojeniteyi belirlemede, kullanılan tespit ve boyanın önemli olduğu bildirilmektedir. Carnoy tespiti kullanılarak yapılan bir çalışmada CTMC'ler ve MMC'lerin her ikisinde tespit olmuş fakat AB / SO boyamasında CTMC'ler SO ile kırmızıya, MMC'ler ise AB ile maviye boyanmışlardır (22, 17).

Formaline duyarlı olan mukozal mast hücrelerinin rat ince bağırsak mukozasında bağ dokusu mast hücrelerinin ise rat ince bağırsak submukozası, deri ve peritonda buldukları bildirilmiştir (4).

Mast hücrelerinin boyanma özellikleri kullanılan tespit solusyonunun türüne bağlı olarak değişmektedir. Carnoy, BLA ve IFAA gibi tespit solusyonları kullanmak mast hücreleri için birçok tespit solusyonundan daha iyi sonuçlar vermektedir (22). Mast hücre granülleri toluidine blue (TB), azure A, bismarck brown ve thionin ile metakromatik olarak boyanırlar (4). Ayrıca astra blue, alcian blue, safranin ve metilen mavisi ile de kolaylıkla

demonstre edilebilirler. Boyamalarda tespit solusyonunun pH değerinin etkili olduğu da bildirilmektedir (5, 17).

TB ile boyamalarda boyanın konsantrasyonu ve boyama süresi etkili olmaktadır. Yapılan bir çalışmada thiazin grubu boyaların CTMC'lerin MMC'lere göre daha iyi sonuç verdiği ortaya konmuştur (17).

Metakromazinin varlığı ve derecesi tespitlere göre değişmektedir. Örneğin kobaylarda tespit işlemi alkol veya BLA ile yapılmadıkça mast hücrelerinde metakromazinin görülemeyeceği bildirilmiştir (23). BLA, IFAA ve Carnoy tespitlerinde mast hücreleri TB boyamasında daha iyi boyanmakta ve daha iyi metakromazi göstermektedir (22). Boyanın konsantrasyonu, boyanma süresi ve pH da metakromazi etkilemektedir (17).

Yine yapılan bir çalışmada %10'luk formolde tespit edilen dokularda mast hücreleri TB boyamasında metakromazi göstermemişlerdir (9). AB / SO boyamasında da CTMC'ler birçok tespitte boyanmasına rağmen MMC'ler Carnoy, BLA ve IFAA gibi tespitlerde (+) olarak boyanabilmektedirler (17; 24).

Kanatlı hayvanlara ait solunum sistemi mast hücrelerinde de heterojenite memeli hayvanlarda olduğu gibi CTMC ve MMC olarak ortaya koyulabilmektedir. Alt solunum yolları mast hücrelerinin heterojenitesi maymunlarda, tekparmaklılarda, koyunlarda, sığırlarda ve tavuklarda belirlenmiştir (12, 13; 15). Solunum sisteminde heterojenitesi belirlenen mast hücrelerinin yerleşim yerleri de hayvan türlerine göre farklılık göstermektedir. Mair ve ark. (25) tek tırnaklılarda, Chen ve ark. (12, 13) da koyun ve sığırdaki yaptıkları çalışmalarda AB (+) hücrelerin trakeyada lamina propriyada, akciğerde interalveoler septumda yerleştiklerini, SO (+) hücrelerin trakeyada submukozada, tunika adventisyada; akciğerde ise peribronşial alanlarda ve subplöyral alanlarda yerleştiğini bildirmişlerdir.

### 3. Mast Hücrelerinin Görevleri ve Önemi

Mast hücrelerinin önemi; granüllerinden salgılanan, heparin, histamin, prostaglandin, nötral proteaz,  $\beta$ -glukuronidaz, aryl sülfataz, triptaz, anafaksinin euzonofil kemotaktik faktörü (ECF-A), anafaksinin yavaş reaksiyon maddesi olan (SRS-A) gibi hayati öneme sahip faktörleri içermeleridir (3; 4).

Solunum sistemindeki mast hücreleri de granül içeriklerinden ötürü çeşitli hastalıklarda ve alerjik reaksiyonlarda görev alırlar (26). Mast hücrelerinin çoğu hava yolu ile gelen allerjenlere karşı oluşturulan cevapta etkin olması sebebiyle, organların dış ortamla temas halinde olan kısımlarında daha fazla olarak bulunur (27). Birçok hayvanda bronş mukozası ve alveol duvarı mast hücrelerinin özellikle yerleştiği yerlerdir (28). Solunum yollarındaki mast hücreleri homeostazisin korunmasında önemlidirler (29).

Bronş ve alveol duvarında bulunan mast hücreleri astım gibi solunum sistemi hastalıklarının patogeneğinde görev alırlar (26). Akciğer mast hücreleri kronik hipoksi, pulmoner hipertansiyonda (12,13), pulmoner fibrosiste etkili olduğu bildirilmektedir (30). Yapılan çalışmalarda bronkospazmın başlatılmasına öncülük eden mast hücrelerinin epitel hücreleri arasındaki bağlantıları gevşeten bir salgı salgılayarak antijen nitelikteki maddelerin BALT dokusunu aktive ettikleri belirlenmiştir (31).

Mast hücre granüllerinde depolanmış kimyasal araçların serbestlenmesi ile ani aşırı duyarlılık reaksiyonları adı verilen alerjik reaksiyonlar ortaya çıkar. Bu reaksiyon daha önce aynı ya da benzer bir antijenle karşılaşmış ve duyarlılaşmış bir bünyeye girdikten birkaç dakika sonra başlar. Ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarına birçok örnek verilebilir, ama en çarpıcı olanı anafilaktik şoktur (32; 33). Mast hücresi yüzeyinde IgE reseptörleri yoğun bir şekilde bulunur. Prostaglandin E reseptörleri, histamin reseptörleri ve IgG reseptörlerinin de bulunduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla immun yanıtta da görev alırlar. Histamin ve SRS-A küçük kan damarlarının geçirgenliğini artırırken, heparin antikoagülandır. ECF-A, mast hücrelerinin olduğu kısımlara eozinofillerin göç etmesini uyarır, eozinofiller SRS-A ve histamin etkilerine zıt etki ederler (4). Histamin vücutta astım gibi alerjik hastalıkların gelişmesinde, bağdokuların onarımında, yara iyileşmesinde etkilidir (17, 24). Heparin lokal çevrede fibrinojenin fibrine dönüşmesini önler. Ayrıca, heparin lipoprotein lipaz enzimi için de bir kofaktördür (8).

Rat ve fare gibi kemirgenlerde mast hücrelerinde ayrıca serotonin adı verilen madde de bulunmaktadır. İnsan mast hücresinde serotonin bulunmamıştır (34; 24). Serotonin solunum ve sindirim kanallarının düz kasları üzerinde etkilidir. S1 ve S2 diye bilinen iki reseptörü vardır. Serotonin tarafından uyarılan reseptörler hücre zarından iyon akımının oluşmasına veya kalsiyum ya da siklik nükleotidler gibi hücre içi ikincil habercilerin yoğunluklarının değişmesine sebep olur, böylelikle bronş kaslarının tonusunun düzenlenmesini sağlar (35; 36).

İnsan mast hücrelerinde triptaz, kimaz gibi nötral proteazlar saptanmıştır. Triptaz pozitif veya kimaz pozitif hücreler yerleşim yerlerine göre farklılıklar gösterirler (24).

Mast hücreleri taşıdıkları heparin sayesinde kanın pıhtılaşmasını sağlayan fibrinojenin fibrine dönüşmemesinde, yani dolaylı olarak kanın pıhtılaşmamasında da görevlidirler. Karın ve göğüs boşluğu gibi bölgelerin ıslak kalmasını sağlarlar. Eklem bölgesindeki mast hücreleri de eklem sıvısının pıhtılaşmamasını sağlarlar (3).

Yapılarındaki histamin düz kasların kasılmasına neden olarak kılcal kan damarlarını genişletir ve bunların geçirgenliğini artırır. Mast hücreleri lokal olarak görev yapan farmakolojik maddeleri açığa çıkaran hücrelerdir.

relere tipik örnektirler. Bu özelliklerinden dolayı parakrin hücreler olarak da sınıflandırılırlar (37). Solunum sistemi mast hücrelerindeki histaminin önemli görevleri vardır. Histamin solunum sistemi düz kaslarında ve damarların duvarında bulunan H1 ve H2 reseptörlerine bağlanarak etkili olur. Solunum sistemindeki H1 reseptörleri bronşlarda daralmaya, H2 ise genişlemeye sebep olur. Damar yakınlarındaki histamin reseptörlerinin ise her ikisi de damarlarda genişlemeye yol açar. Histamin damar geçirgenliğinde gösterdiği etki pro inflamatuvar bir etki olarak plazma proteinleri ve lökositlerin çıkışını sağlayan bir ön hazırlık evresidir. Bu evrede kan basıncı düşer ve kapillar damarlarda geçirgenlik artar. Burada H1 reseptörlerinin katkısı daha fazladır, çünkü bunlar histamine daha duyarlıdır ve daha küçük miktarda histamin ile uyarılabilir. Histaminin anti inflamatuvar etkisi H2 reseptörleri ile olmaktadır. Damarlardaki genişleme daha yavaş gelişir ve daha uzun sürer (38).

#### **4. Mastositoz**

Mastositoz, mast hücrelerinin sayısının ve ürünlerinin deri, gastrointestinal sistem, kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf düğümleri gibi organlarda klonal birikimi ile karakterize bozukluklardır (39).

#### **5. Kalp ve Damar Hastalıklarında Mast Hücreleri**

Koroner kalp hastalıklarında kardiyak mast hücreleri ateroskleroz, koroner inflamasyon ve kardiyak iskemi gelişimine katılır (40). Mast hücrelerinin kalp spazmı sırasında koroner arterlerin adventisyal tuniğinde daha belirgin olduğu (41) ve aterosklerotik plaklarda biriktiği bildirilmektedir (42, 43). Mast hücrelerinin sentezlediği kimaz, koroner konstriktör anjiyotensin II'yi üreten dönüştürücü enzimin ana kaynağıdır. Mast hücreleri tarafından salınan hem kimaz hem de triptaz, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) partiküllerinde proteolitik değişikliklere de neden olan köpük hücrelerinin oluşumuna yol açan makrofajlar tarafından kolesterolün dışı akımı ile problemler ortaya çıkmaktadır (44, 45).

#### **6. Kanser ve Mast Hücreleri**

Kanser ve mikroçevresi, fibroblastlar, miyofibroblastlar, ECM, mevcut ve yeni oluşan kan damarları ve inflamatuvar hücrelerden oluşur. Mast hücreleri, inflamasyon ve kanser arasındaki ilişki çelişkilidir ve hem tümör progresyonunun desteklenmesini hem de ona karşı korunmayı içerir. Mast hücre birikimi kemirgen ve insan tümörleri çevresinde gözlenir. Bu birikim, çeşitli kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilidir ve tümör gelişiminde mast hücrelerinin rol oynadığı düşünülür (46). Ancak bazı meme kanserlerinde bunun tam tersi gözlenmiştir (47). Mast hücreleri, tümör kaynaklı faktörler tarafından toplanır. Bu faktörlerden biri olan SCF, mast hücre infiltrasyonunu ve aktivasyonunu indükler ve bunun sonucunda doku ye-



niden şekillenmesine ve immün baskılanmasına katılan inflamatuvar mediatörlerin serbest bırakılmasını sağlar (48). Mast hücrelerinin kanser teşvi-kindeki rolü, immünosupresyonu, pro-anjiyojenik ve mitojenik faktörlerin salınımını ve ECM'nin bozulmasını içerir (49). Tümör histamin içeriği, meme karsinomlarında mast hücre sayıları ile pozitif korelasyon gösterir (50). Histamin, histamin H1 reseptörleri ile etkileşim yoluyla eş zamanlı olarak tümör proliferasyonunu uyurabilir ve H2 reseptörleri aracılığıyla bağışıklık sistemini baskılayabilir, böylece karsinogeneze katkıda bulunabilir (46). Histamin, IL-10 ve TNF- $\alpha$  salınımı yoluyla immün yanıtın mast hücre modülasyonu, tümör büyümesine katkıda bulunur. Kolorektal karsinomda mast hücreleri, düzenleyici T hücrelerinin anti-inflamatuvar işlevine karşı koyabilir ve mast hücre aracılı immünosupresyon, bazal hücreli karsinomun gelişimine katkıda bulunabilir (51).

Mast hücrelerinin tümör oluşumuna katıldığı düşünülmektedir. Heparin, anjiyopoetin-1, TNF, FGF-2, VEGF ve IL-18 gibi pro-anjiyojenik faktörlerin ve ayrıca ECM bozulmasına ve ardından tümör istilasına yardımcı olan mast hücresine özgü proteazların salınımı yoluyla anjiyogenezin uyarılması, muhtemelen tümör büyümesinin desteklenmesi mast hücrelerinin en önemli işlevidir (52, 53).

VEGF, FGF-2, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-18'in tümü güçlü pro-anjiyojenik faktörlerdir. Mast hücresine özgü proteazların da birçok görevi olduğu bildirilmiştir (54).

Son yıllarda, mast hücrelerinin, spesifik proteazlarının etkisi ile tümör büyümesinin ilk fazlarında ve ayrıca tümör ilerlemesinin sonraki aşamalarında vasküler büyümeyi modüle etmede yer aldığı gözlemlenmiştir (55). Mast hücreleri ayrıca, ECM'yi sindiren ve heparin ile birlikte, tümör mikroçevresinde heparin bağlayıcı pro-anjiyojenik faktörleri uyaran, böylece tümör progresyonunu ve metastazı etkileyen MMP-2 ve MMP-9 gibi proteazlar salgılar (56).

Mast hücresi eksikliği olan farelerde, tümör indüksiyonuna, azalmış anjiyogenez ve metastatik kapasite eşlik etmiştir (57).

Mast hücrelerinin anti-neoplastik etkileri arasında hücre büyümesinin inhibisyonu, artırılmış bir inflamatuvar anti-tümör reaksiyonu, apoptoz indüksiyonu ve hücre hareketliliğinin azalması yer alır. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'nın melanom büyümesini baskıladığı ve histamine yanıt olarak endotel hücreleri tarafından üretilen prostasiklinin güçlü bir anti-metastatik faktör olduğu bildirilmiştir. TLR-2 aktivasyonuna yanıt olarak IL-6 üretimi ve salınımının hem in vivo hem de in vitro olarak tümör büyümesini engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, sırasıyla mast hücre triptaz ve IL-5 tarafından desteklenen eozinofil alımı ve hayatta kalması, tümör gerilemesine yol açar (52, 58).

Mast hücresi/tümör ilişkisinin klinik önemi henüz keşfedilmeyi beklemektedir. Bununla birlikte, mast hücrelerinin çeşitli kanser türlerinde tümör progresyonu ve neoanjiyogenezde rol oynadığı gösterilmiştir (59, 60).

Sonuç olarak mast hücreleri uzun zaman önce tanımlanmasına rağmen birçok güncel hastalıkta ve fizyolojide özellikleri ortaya konulabilecek hücrelerdir. Yerleşimleri, hastalıkta yangıda özellikleri ve yeni tekniklerle mediatör değişimleri bu hücrelere olan ilgiyi devam ettirmektedir. Mast hücresi heterojenitesi, patojenlere karşı uyarınları tanıma yeteneği ve bu oluşturulan cevaptaki mikro çevre etkisi günümüzde daha belirgin hale gelmektedir. Mast hücrelerinin çok yönlülüğü ve farklı tepkileri yalnızca bağışıklık sisteminde değil, çeşitli biyolojik süreçlerde ve homeostaziste ayrıcalıklı bir konumda olmalarını sağlar. Mast hücrelerinin bağışıklıkta görevli diğer hücreler ile olan ilişkisi şu anda kabul edilmektedir.

Mast hücreleri, aracılar, yüzey molekülleri ve yardımcı uyarıcı moleküller dizisi aracılığıyla bağışıklık tepkilerini modüle edebilir. Bir mast hücresinin yaşam süresi boyunca, çok sayıda faktör tarafından etkilenip oluşturacağı cevapta patofizyolojik olarak değişiklik yapabilir. Bu özel hücrelerin mikro çevre ile etkileşime girme yeteneği sağlayan özelliklerin yetersizliği ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Birçok hastalık, fizyolojik metabolizma da mast hücresi sürekli odak noktasıdır.

## KAYNAKÇA

1. Ehrlich, P. (1878). Beiträ"ge zur Theorie und Praxis der histologischen Fa"rbung. Leipzig University.
2. Holmgren, H., & Willander, O. (1937). Beitrag zur kenntnis der chemie und funktion der ehrlichschen mastzellen. *Ztscher Mikr-Anat Forsch*, 42, 242-278.
3. Sağlam, M. (1997). Genel Histoloji, Genişletilmiş 5. Baskı, Yorum Matbaacılık Sanayi, Ankara.
4. Canpolat, L. (1997). Mast hücreleri. *Fırat Tıp Derg*, 1, 4, 267-274.
5. Wang, T. (1991). Mast cells in the chick digestive tract. II. Fixation, distribution, histochemistry and ultrastructure. *The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 16(1), 27-32.
6. Eren, Ü., Aştı, R. N., Kurtdede, N., Sandıkçı, M., & Sur, E. (1999). İnek uterusunda mast hücrelerinin histolojik ve histokimyasal özellikleri ve mast hücre heterojenitesi. *Tr J Vet Anim Sci*, 23, 193-201.
7. Valsala, K. V., Järplid, B., & Hansen, H. J. (1986). Distribution and ultrastructure of mast cells in the duck. *Avian Diseases*, 653-657.
8. Banks, W. J. (1986). Applied Veterinary Histology, Second Edition, Williams and Wilkins Co Baltimore.
9. Wight, P. A. L., & Mackenzie, G. M. (1970). The mast cells of Gallus domesticus. *Cells Tissues Organs*, 75(2), 263-275.
10. Kurtdede, N., & Yörük, M. (1996). Tavuk ve bıldırcın derisinde mast hücrelerinin morfolojik ve histometrik incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Vet Fak Derg.*, 42, 1, 77-83.
11. Yörük, M. (1994). Koyun ve keçi derisinde mast hücreleri üzerinde morfolojik ve histometrik araştırmalar. Doktora Tezi, AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara.
12. Chen, W., Alley, M. R., Manktelow, B. W., & Davey, P. (1990). Mast cells in the ovine lower respiratory tract: heterogeneity, morphology and density. *International Archives of Allergy and Immunology*, 93(2-3), 99-106.
13. Chen, W., Alley, M. R., Manktelow, B. W., & Slack, P. (1990). Mast cells in the bovine lower respiratory tract: morphology, density and distribution. *British Veterinary Journal*, 146(5), 425-436.
14. Kitamura, Y., Kanakura, Y., Sonoda, S., Asai, H., & Nakano, T. (1987). Mutual phenotypic changes between connective tissue type and mucosal mast cells. *International Archives of Allergy and Immunology*, 82(3-4), 244-248.
15. Koçak-Harem, M. (2001). *Tavukların alt solunum yollarındaki mast hücreleri üzerine histolojik araştırmalar*. Doctoral dissertation, Doktora Tezi. AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

16. Junquiera, L. C., Carneiro, J., Robert, O., & Kelley, R. (1988). *Basic Histology*. Eight Edition, New York.
17. Enerback, L. (1966b). Mast cells in the rat gastrointestinal mucosa II. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Path Microbiol Scandinav*, 66, 303-312.
18. Fritz, F. J., & Pabst, R. (1989). Numbers and heterogeneity of mast cells in the male genital tract of the rat. *International Archives of Allergy and Immunology*, 88(3), 360-362.
19. Schwartz, L. B. (1989). Heterogeneity of mast cells in humans. *Mast cell and basophil differentiation and function in health and disease*, 93-105.
20. Galli, S. J. (1990). Biology of disease: new insights into "the riddle of the mast cells": microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Laboratory Investigation*, 62, 5-33.
21. Irani, A. A., Schechter, N. M., Craig, S. S., DeBlois, G., & Schwartz, L. B. (1986). Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(12), 4464-4468.
22. Enerback, L. (1966a). Mast cells in the rat gastrointestinal mucosa: I. Effects of fixation. *Acta Path Microb Scandinav*, 66, 298-302.
23. Benditt, E. P., & Lagunoff, D. (1966). The mast cell: Its structure and function. *Prog Allergy*, 8, 195-223.
24. Irani, A. M. A., & Schwartz, L. B. (1989). Mast cell heterogeneity. *Clinical & Experimental Allergy*, 19(2), 143-155.
25. Mair, T. S., Stokes, C. R., & Bourne, F. J. (1988). Distribution and ultrastructure of mast cells in the equine respiratory tract. *Equine veterinary journal*, 20(1), 54-58.
26. Warton, A., Papadimitriou, J. M., Goldie, R. G., & Paterson, J. W. (1986). An ultrastructural study of mast cells in the alveolar wall of normal and asthmatic lung. *Australian journal of experimental biology and medical science*, 64(5), 435-444.
27. Van Overveld, F. J., Houben, L. A., Schmitz du Moulin, F. E., Bruijnzeel, P. L., Raaijmakers, J. A., & Terpstra, G. K. (1989). Mast cell heterogeneity in human lung tissue. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 77(3), 297-304.
28. Bachelet, C. M., Bernaudin, J. F., & Fleury-Feith, J. (1988). Distribution and histochemical characterization of pulmonary mast cells in the rat and guinea pig. *International archives of allergy and applied immunology*, 87(3), 225-229.
29. Pesci, A., Rossi, G. A., Bertorelli, G., Aufiero, A., Zanon, P., & Olivieri, D. (1994). Mast cells in the airway lumen and bronchial mucosa of patients with chronic bronchitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 149(5), 1311-1316.

30. Fox, B., Bull, T. B., & Guz, A. (1981). Mast cells in the human alveolar wall: an electronmicroscopic study. *Journal of clinical pathology*, 34(12), 1333-1342.
31. Xaubet, A., Moises, J. A., Agusti, C., Martos, J. A., & Picado, C. (1991). Identification of mast cells in bronchoalveolar lavage fluid: comparison between different fixation and staining methods. *Allergy*, 46(3), 222-227.
32. Bienenstock, J. (1988). An update on mast cell heterogeneity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 81(5), 763-769.
33. Puxeddu, I., Piliponsky, A. M., Bachelet, I., & Levi-Schaffer, F. (2003). Mast cells in allergy and beyond. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 35(12), 1601-1607.
34. Schulman, E. S., Kagey-Sobotka, A., MacGlashan, D. W., Adkinson, N. F., Peters, S. P., Schleimer, R. P., & Lichtenstein, L. M. (1983). Heterogeneity of human mast cells. *The Journal of Immunology*, 131(4), 1936-1941.
35. Schwartz, L. T., & Austen, K. F. (1984). Structure and function of the chemical mediators of mast cells. *Mast cell activation and mediator release*, 34, 271-321.
36. Ersoy, E., & Bayşu, N. (1986). Biyokimya. Ankara Üniversitesi Vet Fak Yayınları, Ankara.
37. Huntley, J. F. (1992). Mast cells and basophils: a review of their heterogeneity and function. *Journal of comparative pathology*, 107(4), 349-372.
38. Şanlı, Y., & Kaya, S. (1994). Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri. 2. Baskı. Medisan-Ankara.
39. Horny, H. P., Sotlar, K., Valent, P., & Hartmann, K. (2008). Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105(40), 686.
40. Patella, V., Marinò, I., Lampärter, B., Arbustini, E., Adt, M., & Marone, G. (1995). Human heart mast cells. Isolation, purification, ultrastructure, and immunologic characterization. *The Journal of Immunology*, 154(6), 2855-2865.
41. Forman, M. B., Oates, J. A., Robertson, D., Robertson, R. M., Roberts, L. J., & Virmani, R. (1985). Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *New England Journal of Medicine*, 313(18), 1138-1141.
42. Constantinides, P. (1995). Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*, 92(5), 1083-1083.
43. Kaartinen, M., Penttilä, A., & Kovanen, P. T. (1994). Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation*, 90(4), 1669-1678.
44. Lee, M., Kovanen, P. T., Tedeschi, G., Oungre, E., Franceschini, G., & Calabresi, L. (2003). Apolipoprotein composition and particle size affect HDL degradation by chymase: effect on cellular cholesterol efflux. *Journal of lipid*

*research*, 44(3), 539-546.

45. Lee, M., Calabresi, L., Chiesa, G., Franceschini, G., & Kovanen, P. T. (2002). Mast Cell Chymase Degrades ApoE and ApoA-II in ApoA-I-Knockout Mouse Plasma and Reduces Its Ability to Promote Cellular Cholesterol Efflux. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22(9), 1475-1481.
46. Conti, P., Castellani, M. L., Kempuraj, D., Salini, V., Vecchiet, J., Tetè, S., Mastrangelo, F., Perrella, A., De Lutiis, M. A., Tagen, M., & Theoharides, T. C. (2007). Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci* 37:315-322
47. Dabiri, S., Huntsman, D., Makretsov, N., Cheang, M., Gilks, B., Badjik, C., ... & Hayes, M. (2004). The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Modern Pathology*, 17(6), 690-695.
48. Huang, B., Lei, Z., Zhang, G. M., Li, D., Song, C., Li, B., ... & Feng, Z. H. (2008). SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 112(4), 1269-1279.
49. Ch'ng, S., Wallis, R. A., Yuan, L., Davis, P. F., & Tan, S. T. (2006). Mast cells and cutaneous malignancies. *Modern pathology*, 19(1), 149-159.
50. Bowrey, P. F., King, J., Magarey, C., Schwartz, P., Marr, P., Bolton, E., & Morris, D. L. (2000). Histamine, mast cells and tumour cell proliferation in breast cancer: does preoperative cimetidine administration have an effect? *British journal of cancer*, 82(1), 167-170.
51. Blatner, N. R., Bonertz, A., Beckhove, P., Cheon, E. C., Krantz, S. B., Strouch, M., ... & Khazaie, K. (2010). In colorectal cancer mast cells contribute to systemic regulatory T-cell dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(14), 6430-6435.
52. Maltby, S., Khazaie, K., & McNagny, K. M. (2009). Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1796(1), 19-26.
53. Dyduch, G., Kaczmarczyk, K., & Okoń, K. (2012). Mast cells and cancer: enemies or allies? *Polish Journal of Pathology*, 63(1), 1-7.
54. Yoshii, M., Jikuhara, A., Mori, S., Iwagaki, H., Takahashi, H. K., Nishibori, M., & Tanaka, N. (2005). Mast cell tryptase stimulates DLD-1 carcinoma through prostaglandin- and MAP kinase-dependent manners. *Journal of pharmaceutical sciences*, 98(4), 450-458.
55. de Souza Jr, D. A., Toso, V. D., Campos, M. R. D. C., Lara, V. S., Oliver, C., & Jamur, M. C. (2012). Expression of mast cell proteases correlates with mast cell maturation and angiogenesis during tumor progression. *PLoS One*, 7(7), e40790.
56. Norrby, K. (2002). Mast cells and angiogenesis. *Apmis*, 110(5), 355-371.

57. Ribatti, D., Vacca, A., Nico, B., Crivellato, E., Roncali, L., & Dammacco, F. (2001). The role of mast cells in tumour angiogenesis. *British Journal of Haematology*, 115(3), 514-521.
58. Oldford, S. A., Haidl, I. D., Howatt, M. A., Leiva, C. A., Johnston, B., & Marshall, J. S. (2010). A critical role for mast cells and mast cell-derived IL-6 in TLR2-mediated inhibition of tumor growth. *The Journal of Immunology*, 185(11), 7067-7076.
59. Johansson, A., Rudolfsson, S., Hammarsten, P., Halin, S., Pietras, K., Jones, J., ... & Bergh, A. (2010). Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *The American journal of pathology*, 177(2), 1031-1041.
60. Ribatti, D., Tamma, R., & Vacca, A. (2019). Mast cells and angiogenesis in human plasma cell malignancies. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 481.





## **BÖLÜM 6**

### **SUBMAKSİMAL EGZERSİZLER SIRASINDA KULLANILAN CERRAHİ MASKENİN ALGILANAN EGZERSİZ ZORLUK DERECESESİ NABIZ VE KAN OKSİJEN SATURASYONUNA ETKİSİ<sup>1</sup>**

*Makbule KARAARSLAN<sup>2</sup>, Çağrı ÇELENK<sup>3</sup>,  
Soner AKKURT<sup>4</sup>, Funda İPEKTEN<sup>5</sup>*

1 Bu çalışma "Submaksimal Egzersizler Sırasında Kullanılan Cerrahi Maskenin Algılanan Egzersiz Zorluk Derecesi Nabız ve Kan Oksijen Saturasyonuna Etkisi" isimli Yüksek Lisans tezinden üretilmiştir.

2 Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kayseri/Türkiye, 0000-0001-9700-2042, karaarslan.makbulee@gmail.com.

3 Erciyes Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi Kayseri/Türkiye, 0000-0003-2448-3011, celenkc@erciyes.edu.tr

4 Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kayseri/Türkiye, 0000-0002-7564-3532, sonerakkurt@erciyes.edu.tr.

5 Erciyes Ün, Tıp Fak. Biyoistatistik AD, doktora öğrencisi, Kayseri/Türkiye, 0000-0002-6916-9563, fundaipekten@gmail.com.

## GİRİŞ

Covid-19 pandemisi toplumsal hayatın her kesiminde büyük değişikliklere yol açmıştır (Epstein ve ark., 2021). Bu değişikliklerden en önemlisi insanların egzersiz yapma alışanlıklarını kısıtlamasıdır (Chen ve ark., 2020). Normal zamanda olduğu gibi, salgın süresince de fiziksel aktivite veya düzenli egzersiz yapmak sağlığı korumak için önemlidir (Cheng ve ark., 2020).

Hastalığın yayılımını azaltmak için maske takmak bilimsel çevrelerce önerilmektedir (Akgül, 2021). Gündelik hayatta maske kullanmak, virüsün yayılımını engellemek açısından önemlidir (Gontjes ve ark., 2020). Tempolu yürüyüş, bisiklete binme ya da koşma gibi aerobik aktiviteler esnasında virüsün yayılımını azaltmak için önlem alınması da önemlidir. Çünkü bazı ön araştırmalar saçılan küçük damlacıkların 4 km/s hızla yürürken 5 metreye kadar yayılabileceğini, 14,4 km/s hızla koşu yaparken 10 metre mesafeye kadar yayılabileceğini göstermektedir (Epstein ve ark., 2021).

Covid 19 pandemisi sonrasında hastalığın yayılımını önlemek için birçok ülkede sokağa çıkma yasağı ilan edilmiştir. Bu durum toplumun büyük bölümünün fiziksel olarak hareketsiz kalmasına yol açmıştır. Ancak yaz aylarının gelmesi ile katı tedbirler gevşetilmeye başlanmış, spor salonları, parklar ve halı sahalar açılmaya başlanmıştır. Covid 19'a karşı çeşitli aşilar geliştirilmiş olsa da hala kesin tedavisi bulunamamıştır.

Egzersiz, sağlığın korunması ve geliştirilmesi için birçok etkisinin olduğu bilinmektedir (Schuler ve ark., 2013). Pandemi sürecinde Çin'de maske takarak koşu yaparken ölen iki öğrencinin bildirilmesi (<https://ny-post.com>, 2020 05/06) ve koşu yaparken bir kişinin pnömotoraks geçirmesi spor yaparken maske takmak riskli midir? sorusunu akla getirmiştir (<https://nypost.com>, 2020 05/15). Bilimsel literatüre bakıldığında maske ile egzersiz yapmak konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bir makalede N95 maskesi yerine cerrahi maske takılması gerektiği, nefes almada zorluk çekildiğinde maskenin çıkartılarak derin nefes alınması, mümkün olduğunca açık alanlarda spor yapılması, buralarda da yürürken en az 5 m, koşarken 10 m mesafe bırakılması, yan yana en az 1,5 m mesafe bırakılması gerektiği belirtilmektedir (Nyenhuis ve Sharmilee M., 2020).

Sonuç olarak egzersiz sırasında maske kullanmanın sağlık yönünden herhangi bir risk oluşturup oluşturmayacağı konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Dünya sağlık örgütü maske takmanın rahat şekilde nefes alıp verme kabiliyetini azaltabileceği, egzersiz yaparken ter ile birlikte ıslanan maskenin nefes alıp vermeyi zorlaştıracağı ve mikroorganizmaların üremesini arttıracığından yola çıkarak maske kullanmak yerine sosyal mesafeyi korumayı tavsiye etmiştir (WHO 2020). Maske ile fiziksel aktivite yapmanın zorlaştığını çünkü akciğerlere aynı düzeyde hava alımı için daha

fazla oksijen alınması gerektiğini ifade etmişlerdir (Lipman ve ark., 2015; Eijsvogels ve ark., 2015). Bütün bu söylenenlerin aksine bir başka çalışmada, egzersiz sırasında maske kullanımının güvenli olduğu, özellikle orta ve şiddetli düzeyde yapılan egzersizlerin kalp atım hızını, solunum frekansını, koroner arter hastalığı (KAH), kan basıncı, O<sub>2</sub> seviyesi ve egzersiz tükenme sürelerini etkilemediğini belirtmişlerdir (Epstein ve ark., 2021).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya haftada en az bir gün 60 dakika spor yapan, yaşları 18-24 arası olan toplam 20 sağlıklı erkek (yaş  $18,20 \pm 0,41$  yıl, vücut ağırlığı  $75,80 \pm 11,78$  kg, BMI  $13,95 \pm 6,01$  kg/ m<sup>2</sup> ) gönüllü olarak katıldı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik kurulundan 18.11.2020 tarihinde 2020/588 no'lu karar numarası ile çalışmanın gerçekleşmesinde herhangi bir etik sakınca bulunmadığına dair karar alındı. Katılımcıların BMI ve vücut ağırlıkları bioimpedans prensibi ile çalışan segmental vücut analiz monitörüyle ölçüldü (Tanita BC 418 MA, Japonya). Her katılımcı aynı zamanda kendi kontrolünü oluşturdu. Tüm katılımcıların öncelikle dinlenik kalp atım sayıları (KAS) ölçülerek maksimal rezerv kalp atım hızları bulundu. Sonrasında maksimal rezerv kalp atım hızının %80'i hesaplandı. Ayrıca direnç egzersizi uygulanacak cihazlarda her bölge için bir kerede kaldırabilecekleri maksimum ağırlık bulunarak %80'i hesaplandı.

İlk olarak tüm deneklere maske kullanmadan dayanıklılık testi uygulandı. Sonrasında direnç egzersizleri yaptırılarak kalp atım sayısı, algılanan zorluk düzeyi (AZD) ve O<sub>2</sub> saturasyonu değerleri kaydedildi. Bu değerler maskesiz grup olarak adlandırıldı. 1 hafta sonra aynı testler 3 katlı CE standartlarında üretilmiş cerrahi maske kullanılarak tekrar ölçüldü. Bu değerler maskeli grup olarak adlandırıldı.

### Dayanıklılık Egzersiz Testi

Dayanıklılık egzersiz testi bisiklet ergometresinde yapıldı. Teste başlamadan önce gönüllülerin dinlenik kalp atım hızları belirlendi. Hedef şiddeti belirlemek için karvonen metodu kullanılarak katılımcıların maksimal kalp atım rezervinin %80'i hesaplandı. Testin 2. Dakikasından itibaren ölçümler kaydedildi. Her 1 dakikada 1 kg ağırlık artışı yapılarak dakikada 20 RPM olacak şekilde katılımcı pedal çevirdi. Gönüllü maksimal rezerv kalp atımının %80'ine ulaştığında teste son verildi.

### Direnç Egzersiz Testi

Direnç egzersizlerini uygulamadan önce; gönüllülerin 15 dakikalık açma germe egzersizleri yapmaları istendi. Sonrasında her çalışma bölgesi için bir kerede kaldırabilecek maksimal ağırlık belirlendi. Belirlenen ağırlığın %80'i hesaplandı ve egzersizler bu ağırlıkta yaptırıldı. Egzersizler dırasıyla bir alt ekstremitte bir üst ekstremitte şeklinde 8 tekrarlı 2 set olarak

yaptırıldı. Setler arasında 2 dk dinlenme verildi. Deneklere leg press, leg adduction, leg abduction, leg curl, bench press, butterfly, dumbell lateral raise ve shoulder press hareketleri uygulandı. Her set sonunda kan oksijen saturasyonu ve kalp atım hızı değerleri pulse oksimetre cihazıyla ölçüldü.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler TURCOSA istatistik programı ile analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ve Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Maskeli ve maskesiz grupların karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  alındı.

### BULGULAR

**Tablo 1:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz bisiklet ergometre testi sırasındaki  $O_2$  saturasyonu değerleri ( $N=20$ )

$O_2$ Saturasyonu	Maskeli $\bar{X} \pm Ss$	Maskesiz $\bar{X} \pm Ss$	<i>P</i>
2.dk	97,45 $\pm$ 0,76	97,35 $\pm$ 0,93	,681
3.dk	97,30 $\pm$ 1,08	97,15 $\pm$ 0,99	,614
4.dk	97,55 $\pm$ 0,83	97,00 $\pm$ 1,12	,053
5.dk	97,55 $\pm$ 1,19	97,45 $\pm$ 0,95	,716
6.dk	97,20 $\pm$ 1,06	97,00 $\pm$ 0,92	,560
7.dk	97,00 $\pm$ 1,09	96,63 $\pm$ 0,72	,188
8.dk	97,10 $\pm$ 0,88	97,30 $\pm$ 0,95	,678
9.dk	97,80 $\pm$ 1,48	97,20 $\pm$ 1,09	,208

Tablo 1’de maskeli ve maskesiz ölçülen değerler incelendiğinde,  $O_2$  saturasyonunun 2.dakikasından 9.dakikaya kadar olan ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).

**Tablo 2:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz bisiklet ergometre testi sırasındaki KAS değerleri (N=20)

KAS	Maskeli $\bar{X} \pm Ss$	Maskesiz $\bar{X} \pm Ss$	P
2.dk	109,60 ± 12,27	105,35 ± 20,12	,325
3.dk	122,45 ± 15,77	124,35 ± 17,66	,650
4.dk	134,55 ± 11,62	135,35 ± 14,96	,835
5.dk	141,15 ± 17,55	143,25 ± 14,87	,546
6.dk	154,75 ± 16,63	154,75 ± 14,34	1,000
7.dk	161,38 ± 12,39	164,25 ± 8,01	,340
8.dk	165,80 ± 16,22	168,60 ± 9,07	,463
9.dk	174,40 ± 6,99	172,20 ± 7,22	,629

Tablo 2’de maskeli ve maskesiz ölçülen değerler incelendiğinde, KAS 2.dakikasından 9.dakikaya kadar olan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmemiştir (P>0,05).

**Tablo 3:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz bisiklet ergometre testi sırasındaki AZD değerleri (N=20)

AZD	Maskeli $\bar{X} \pm Ss$	Maskesiz $\bar{X} \pm Ss$	P
2.dk	9,05 ± 2,06	8,10 ± 1,86	,111
3.dk	11,45 ± 1,70	9,90 ± 1,59	<b>,001**</b>
4.dk	12,25 ± 1,52	11,65 ± 1,56	,090
5.dk	13,60 ± 1,73	13,45 ± 1,47	,697
6.dk	14,85 ± 1,78	15,15 ± 1,63	,474
7.dk	16,31 ± 1,66	16,13 ± 2,0	,617
8.dk	17,00 ± 1,63	16,30 ± 1,57	,066
9.dk	18,20 ± 1,30	17,40 ± 0,55	,242

\* P&lt;0,05 \*\* P&lt;0,001

Tablo 3’de maskeli ve maskesiz ölçülen değerler incelendiğinde, AZD 3. dakikasında anlamlı fark gözlenmiştir ( $P<0,05$ ). AZD 2. dakika, 4. dakika, 5. dakika, 6. dakika, 7. dakika, 8. dakika, 9. dakikadaki ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $P>0,05$ ).

**Tablo 4:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz leg press testi sonrasındaki  $O_2$  saturasyonu ve KAS değerleri ( $N=20$ )

Leg press	Maskeli	Maskesiz	<i>p</i>
	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	
$O_2$ sat. 1	97,65 ± 0,75	97,85 ± 0,99	,385
KAS 1	107,65 ± 10,04	109,15 ± 9,30	,481
$O_2$ sat. 2	97,85 ± 0,67	98,05 ± 0,83	,330
KAS 2	108,45 ± 12,50	113,35 ± 11,26	,149

Tablo 4’de maskeli ve maskesiz ölçülen Leg Press direnç egzersiz ölçümlerinde  $O_2$  saturasyonu ve KAS ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $P>0,05$ ).

**Tablo 5:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz leg adduction testi sonrasındaki  $O_2$  saturasyonu ve KAS değerleri ( $N=20$ )

Leg Adduction	Maskeli	Maskesiz	<i>p</i>
	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	
$O_2$ sat. 1	97,45 ± 0,89	97,80 ± 1,00	,201
KAS 1	108,30 ± 13,32	108,05 ± 8,58	,921
$O_2$ sat. 2	97,70 ± 0,73	98,05 ± 0,76	<b>,049*</b>
KAS 2	105,75 ± 11,17	113,10 ± 8,96	<b>,001**</b>

\*  $P<0,05$  \*\* $P<0,001$

Tablo 5’de maskeli ve maskesiz ölçülen Leg Adduction direnç egzersiz ölçümlerinde  $O_2$  saturasyonu 2. ve KAS 2. ölçümünde anlamlı fark bulunmuştur. ( $P<0,05$ ).  $O_2$  saturasyonu 1. ve KAS 1. ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $P>0,05$ ).

**Tablo 6:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz leg abduction testi sonrasındaki O<sub>2</sub> saturasyonu ve KAS değerleri (N=20)

Leg Abduction	Maskeli	Maskesiz	p
	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	
O <sub>2</sub> sat. 1	97,60 ± 0,82	97,85 ± 0,99	,330
KAS 1	113,05 ± 17,25	109,90 ± 11,44	,304
O <sub>2</sub> sat. 2	97,70 ± 0,73	97,90 ± 0,97	,447
KAS 2	111,85 ± 15,06	115,15 ± 12,59	,341

Tablo 6’da maskeli ve maskesiz ölçülen Leg Abduction direnç egzersiz ölçümlerinde O<sub>2</sub> saturasyonu ve KAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (P>0,05).

**Tablo 7:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz leg curl testi sonrasındaki O<sub>2</sub> saturasyonu ve KAS değerleri (N=20)

Leg Curl	Maskeli	Maskesiz	P
	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	
O <sub>2</sub> sat. 1	97,25 ± 0,79	98,00 ± 0,86	<b>,004**</b>
KAS 1	110,80 ± 14,47	116,40 ± 12,91	<b>,048*</b>
O <sub>2</sub> sat. 2	97,50 ± 0,95	97,80 ± 1,06	,368
KAS 2	116,05 ± 16,16	121,75 ± 11,87	,083

\* P<0,05 \*\* P<0,001

Tablo 7’de maskeli ve maskesiz ölçülen leg Curl direnç egzersiz ölçümlerinde O<sub>2</sub> saturasyonu 1. ve KAS 1. ölçümünde anlamlı fark bulunmuştur. (P<0,05). O<sub>2</sub> saturasyonu 2. ve KAS 2. ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (P>0,05).

**Tablo 8:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz bench press testi sonrasındaki O<sub>2</sub> saturasyonu ve KAS değerleri (N=20)

Bench Press	Maskeli	Maskesiz	p
	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	
O <sub>2</sub> sat. 1	97,60 ± 0,75	97,65 ± 1,04	,867
KAS 1	104,30 ± 14,73	111,45 ± 11,92	<b>,022*</b>
O <sub>2</sub> sat. 2	97,90 ± 0,79	97,65 ± 1,04	,412
KAS 2	105,75 ± 17,21	116,60 ± 11,86	<b>,003*</b>

\* P<0,05 \*\* P<0,001

Tablo 8’de maskeli ve maskesiz ölçülen bench press direnç egzersiz ölçümlerinde KAS 1. ve KAS 2. ölçümünde anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05). O<sub>2</sub> saturasyonu 1. ve O<sub>2</sub> saturasyonu 2. ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (P>0,05).

**Tablo 9:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz butterfly testi sonrasındaki O<sub>2</sub> saturasyonu ve KAS değerleri (N=20)

Butterfly	Maskeli	Maskesiz	p
	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	
O <sub>2</sub> sat. 1	97,85 ± 0,88	98,00 ± 0,97	,545
KAS 1	111,05 ± 15,85	110,60 ± 9,09	,878
O <sub>2</sub> sat. 2	97,75 ± 0,85	98,05 ± 0,76	,249
KAS 2	113,30 ± 18,24	117,30 ± 11,67	,270

Tablo 9’da maskeli ve maskesiz ölçülen butterfly direnç egzersiz ölçümlerinde O<sub>2</sub> saturasyonu ve KAS ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P>0,05).



**Tablo 10** Katılımcıların maskeli ve maskesiz dumbell lateral raise testi sonrasında  $O_2$  saturasyonu ve KAS değerleri (N=20)

Dumbell Lateral Raise	Maskeli	Maskesiz	P
	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	
$O_2$ sat. 1	97,35 $\pm$ 0,93	97,50 $\pm$ 0,89	,603
KAS 1	115,20 $\pm$ 13,28	122,00 $\pm$ 12,29	<b>,049*</b>
$O_2$ sat. 2	97,80 $\pm$ 1,00	97,35 $\pm$ 0,93	,154
KAS 2	119,40 $\pm$ 14,82	124,95 $\pm$ 11,70	,101

\* P<0,05 \*\* P<0,001

Tablo 10'da maskeli ve maskesiz ölçülen dumbell Lateral Raise direnç egzersiz ölçümlerinde KAS 1. ölçümünde istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir.  $O_2$  saturasyonu 1. ve 2. ölçüm, KAS 2. ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P>0,05).

**Tablo 11:** Katılımcıların maskeli ve maskesiz shoulder press testi sonrasında  $O_2$  saturasyonu ve KAS değerleri (N=20)

Shoulder Press	Maskeli	Maskesiz	P
	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	
$O_2$ sat.1	97,75 $\pm$ 0,91	97,70 $\pm$ 1,08	,874
KAS 1	128,80 $\pm$ 18,09	127,00 $\pm$ 14,43	,534
$O_2$ sat.2	97,15 $\pm$ 0,59	97,70 $\pm$ 0,80	<b>,012*</b>
KAS 2	131,75 $\pm$ 20,44	134,10 $\pm$ 15,84	,478

\* P<0,05 \*\* P<0,001

Tablo 11'de maskeli ve maskesiz ölçülen shoulder press direnç egzersiz ölçümlerinde  $O_2$  saturasyonu 2. ölçümünde istatistiksel olarak fark bulunmuştur (P<0,05).  $O_2$  saturasyonu 1. KAS 1. ve 2. ölçüm değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (P>0,05).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışma; dünyanın içerisinde geçtiği pandemi sürecinde submaksimal düzeyde dayanıklılık ve direnç egzersizleri sırasında maske kullanımının kalp atım sayısı, kan oksijen saturasyonu ve egzersizin algılanan zorluk düzeyine etkisini belirlemek için yapılmıştır.

Covid-19 pandemisinin güncel bir konu olması sebebiyle bu zamana kadar yapılan çalışmalarda daha çok egzersiz sırasında maske kullanımının sağlık yönünden zararlı olup olmadığı konusunda araştırmalar yapılmış ancak bu konu ile ilgili net bir sonuç bulunamamıştır (Akgül ve ark.2021). Ancak bu çalışmada maske takmanın performans üzerine etkileri tespit edilmeye çalışılmıştır ve bu açıdan çalışmanın alana yeni bilgiler kazandıracığı düşünülmektedir.

Çalışmada gönüllülerin aerobik güçleri, maskeli ve maskesiz olarak yapılan bisiklet ergometresi testi ile tespit edilmiştir ve  $O_2$  saturasyonu, kalp atım hızı ve algılanan zorluk düzeyi parametresinin 3. dakikasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

Epstein ve ark. (2021) 16 sağlıklı erkek bireye kısa süreli orta-yoğun şiddette aerobik olarak yaptırılan fiziksel aktivite esnasında cerrahi maske ve N95 maskenin etkisinin araştırıldığı çalışmada, bisiklet ergometre testi uygulamış ve kalp atım hızında,  $O_2$  saturasyonunda ve algılanan zorluk düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Maske kullanılarak kısa süreli, orta-yoğun aerobik şiddette fiziksel aktivite yapılabileceğini, yalnızca fizyolojik parametrelerde küçük değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir.

Egger ve ark.(2021) antrenmanlı 16 atlet sporcuda yüz maskesinin performans üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, cerrahi maske, FFP2 maskesi ve maskesiz olarak bisiklet ergometre testi uygulamış, test verileri karşılaştırıldığında kalp atım hızı ve algılanan zorluk düzeyi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir.

Mapelli ve ark.(2021) koruyucu maske kullanımındaki farklılıkları belirlemek için cerrahi maske, FFP2 maskesi ve maskesiz olarak 12 sağlıklı erkek bireye istirahat ve maksimum efor sırasında uygulanan kardiyopulmoner egzersiz testlerinde maskenin etkilerini inceledikleri çalışmada,  $O_2$  saturasyonu değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Yoğun egzersiz sırasında cerrahi maskede ve FFP2 kullanımında daha yüksek algılanan zorluk düzeyi değerine ulaşıldığını belirtmişlerdir.

Orhan (2005) farklı aerobik aktivitelerde tüketilen  $O_2$  miktarının incelendiği çalışmada cinsiyetler arası karşılaştırmada aerobik güç bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır.

Porcari ve ark. (2016) yükseklik antrenman maskesi takmanın aerobik kapasite ve akciğer fonksiyonlarına etkisini inceledikleri çalışmada orta düzey antrenmanlı 24 katılımcıya uygulanan 6 hafta yüksek yoğunluklu bisiklet ergometresi antrenmanında  $O_2$  saturasyonu ve kalp atım hızı parametrelerinde deney ve kontrol grupları test değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir.

Sellers ve ark. (2016) yedek subay öğrencilerinin anaerobik ve aerobik uygunluğunu geliştirmek için antrenman maskeli ve maskesiz olarak yaptıkları yüksek yoğunluklu 6 haftalık çalışmada ön-son test aerobik kapasite,  $VO_2$  max. değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Deney ve kontrol grupları arasında  $VO_2$  max. değerinde anlamlı fark bulunmamış olsa da 6 haftalık antrenman sonrası ölçümlerde artış olduğu görülmüştür.

Shaw ve ark.(2020) 7 erkek ve 7 kadın katılımcıya cerrahi maske, bez maske ve maskesiz olarak farklı şiddette yaptırılan egzersiz testlerinde kalp atım hızında, algılanan zorluk düzeyinde ve oksijen saturasyonunda istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirlemişlerdir. Cinsiyetler arasında da anlamlı fark bulamamışlardır. Egzersiz sırasında maske kullanımının performansı olumsuz etkilemediğini, yoğun egzersiz sırasında maske takmanın sakıncası olmadığını belirtmişlerdir.

Nugraha ve ark.(2021) egzersiz sırasında cerrahi maske kullanımının kalp atım hızı ve  $VO_2$  max. değerleri üzerine etkisini belirlemek için 12 sağlıklı erkek bireye maskeli ve maskesiz olarak uyguladıkları cooper testi sonuçlarına bakıldığında aerobik dayanıklılık ve  $VO_2$  max. değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Egzersiz esnasında maske kullanımının güvenli ve mümkün olduğunu bildirmişlerdir.

Tornero-Aguilera ve ark.(2021) 72 sporcuya anaerobik koşu performansı üzerinde cerrahi maske kullanımının etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada maskeli ve maskesiz ölçüm değerlerinde kalp atım hızı test değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişler, ancak  $O_2$  saturasyonu ve algılanan zorluk düzeyi test sonuçlarında istatistiksel olarak pozitif yönde fark bulmuşlardır.

Otsuka ve ark.(2020) cerrahi maske kullanımının kardiyopulmoner egzersiz üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada 6 sağlıklı erkek bireye maskeli ve maskesiz bisiklet ergometre testi uygulamış ve algılanan zorluk düzeyi parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Maske takılarak yapılan egzersizin normal aerobik egzersizle aynı etkiye sahip olduğunu ve submaksimal düzeyde egzersiz yapmanın sakıncası olmadığını belirtmişlerdir.

Literatürde egzersiz yapılırken maske kullanımının etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde bu çalışmaların birçoğunda istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Bu sonuçlar sunulan çalışma bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Reychler ve ark.(2021) submaksimal egzersiz testleri sırasında 20 yetişkin bireye uygulanan cerrahi maske ve bez yüz maskesinin etkisinin incelendiği çalışmada, kalp atım hızında istatistiksel olarak fark tespit etmişlerdir. O<sub>2</sub> saturasyonu parametresinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Jesus ve ark. (2021) cerrahi maske kullanımının farklı yoğunluk alanlarında gerçekleştirilen sabit iş hızı döngüsüne verilen tepkilerin incelendiği çalışmada bisiklet ergometresi kullanılarak orta ve şiddetli egzersizler sırasında maskeli ve maskesiz ölçüm değerlerinde O<sub>2</sub> saturasyonu test değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğunu belirlemişlerdir. Kalp atım hızı parametresinde her iki şiddetteki egzersiz test değerlerinde de istatistiksel olarak fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Akgül ve ark.(2021) 30 sağlıklı gönüllü kişiye orta ve düşük şiddette tempolu yürüyüşte cerrahi yüz maskesi takmanın fizyolojik etkisinin incelendiği çalışmada ön test-son test değerlerine bakıldığında O<sub>2</sub> saturasyonu ölçüm değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir. Kalp atım hızı parametresinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir.

Fikenzer ve ark.(2020) maskesiz, cerrahi maske ve N95/FFP2 kullanılarak 12 sağlıklı erkek katılımcıya maskenin kardiyopulmoner egzersiz kapasitesine etkisini inceledikleri çalışmada 3 kademeli efor testi yaptırılmış, solunum parametrelerinde ve VO<sub>2</sub> max. değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişlerdir. Cerrahi maskeye göre N95/FFP2 maskesi kullanıldığında performansta azalma olduğu görülmüştür.

Lassing ve ark. (2020) cerrahi yüz maskesinin egzersiz sırasında kardiyopulmoner parametrelere etkisini incelediği çalışmada 14 sağlıklı erkek katılımcıya haftada en az 4 saat antrenman uygulamış ve bisiklet ergometresinde 30 dk sabit yükte sürekli çalışma yaptırılarak belirlenen test değerleri sonucunda kalp atım hızında ve O<sub>2</sub> tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Bu değişikliklere rağmen dayanıklılık performansında ve algılanan zorluk düzeyinde değişiklik tespit etmemişlerdir.

Özel (2016) 21-19 yaş erkek futbolculara uygulanan antrenman maskesinin dayanıklılık aktivitesi sırasında bazı fizyolojik parametreler üzerine etkisini incelediği çalışmada kalp atım sayısı, O<sub>2</sub> saturasyonu ve algılanan zorluk düzeyi test değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmiştir.

Rapor edilen çalışmaların sonuçları ile, yaptığımız çalışmanın sonuçları arasında benzerlik gösterenler olduğu gibi daha düşük ve daha yüksek değerlerin olduğu çalışmalarda mevcuttur. Bunun farklı maske çeşitleri (FFP1, FFP2, N95 vb.) uygulanan egzersizlerin şiddeti, uygulanan tekrar sayısı, antrenman süreci, cinsiyet farklılığı, denek sayısı, antrenmanlı kişilere uygulanması, egzersiz sayısı vb. parametrelerin değişkenlik göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada direnç antrenmanı maskeli ve maskesiz test değerlerinde leg adduction hareketi O<sub>2</sub> saturasyonu ve KAS ölçümünde, leg curl hareketi O<sub>2</sub> saturasyonu ve KAS ölçü münde, bench press hareketi KAS maskeli-maskesiz ölçümünde, dumbell lateral raise hareketi KAS maskeli-maskesiz ölçümünde, shoulder press hareketi O<sub>2</sub> saturasyonu son test değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmada direnç antrenmanı maskeli ve maskesiz test değerlerinde kalp atım hızı ve O<sub>2</sub> saturasyonu parametrelerinde leg press hareketi, leg abduction hareketi, butterfly hareketi ön test-son test ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

Literatür sonuçları ile yapılan çalışmanın sonuçları benzerlik göstermemektedir. Bu farklılıkların yapılan çalışmalarda cerrahi maske kullanılmamış olması, antrenman süreci, egzersiz şiddeti, uygulanan egzersizin sıklığı, dinlenme aralıkları, uygulan ağırlık vb. kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Literatürde direnç egzersizleri yapılırken cerrahi maske kullanımının etkisinin araştırıldığı benzer çalışmalara rastlanmamıştır.

Bu bilgilere dayanarak maske kullanımının bisiklet ergometre testi kullanılarak kalp atım hızı, O<sub>2</sub> saturasyonu ve algılanan zorluk düzeyi 3. dakika test değeri haricinde istatistiksel olarak etkisi olmadığı ancak maske kullanımının deneklerde algılanan zorluk düzeyinde daha yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmadan elde edilen verilerde submaksimal egzersizler sırasında kalp atım hızının %80'ine kadar cerrahi maske kullanımının herhangi bir zararlı etkisi yoktur. Direnç egzersizleri esnasında leg adduction, leg curl, bench press, dumbell lateral raise ve shoulder press hareketlerinde maksimum ağırlığın %80'ine kadar cerrahi maske kullanıldığında O<sub>2</sub> saturasyonunda bir miktar düşme, kalp atım hızında bir miktar yükselme tespit edilmiştir.

## KAYNAKÇA

- Akgül M. N, Baltacı S, Yıldız K.C, Özcan N, Akgül M.Ş. Covid-19 Pandemisinde Pilates Egzersizi Sırasında Cerrahi Yüz Maskesi Takmanın Etkilerinin BORG Skalası Özelinde Değerlendirilmesi. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*, 2021; 4(2): 221-228.
- Akgül M. Ş, Ozcan N, Uzun M.E, Gurses V.V, Baydil B. Physiological impact of wearing a surgical face mask during walking in the COVID-19 pandemic. *Pedagogy of Physical Culture and Sports*, 2021; 25(4): 202-207.
- Chen L, Liu H.G, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, ... & Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 2020; 43.
- Cheng K.K, Lam T.H, ve Leung C.C. Wearing face masks in the community during the COVID-19 pandemic: altruism and solidarity. 2020; *Lancet*,1-2.
- Egger F, Blumenauer D, Fischer P, Venhorst A, Kulenthiran S, Bewarder Y, Zimmer A, Böhm M, Meyer T, Mahfoud F. Effects of face masks on performance and cardiorespiratory response in well-trained athletes. 2021.
- Eijsvogels T.M, Molossi S, Lee D.C, Emery M.S, Thompson P.D. (2016). Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016; 67(3): 316-329
- Epstein, D., Korytny, A., Isenberg, Y., Marcusohn, E., Zukermann, R., Bishop, B., ... & Miller, A. Return to training in the COVID-19 era: the physiological effects of face masks during exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 2021; 31(1): 70-75.
- Fikenzer S, Uhe T, Lavall D, Rudolph U, Falz R, Busse M, Hepp P, Laufs U. Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity. *Clinical Research in Cardiology*, 2020; 109(12): 1522–1530.
- Gontjes K.J, Gibson K.E, Lansing B, Cassone M, ve Mody L. Contamination of common area and rehabilitation gym environment with multidrug-resistant organisms. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020; 68(3): 478-485.
- Jesus J.P, Gomes M, Dias-Gonçalves A, Correia J. M, Pezarat-Correia P, Mendonca G.V. Effects of surgical masks on the responses to constant work-rate cycling performed at different intensity domains. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2021; 42(1): 43-52.
- Lässig J, Falz R, Pökel C, Fikenzer S, Laufs U, Schulze A, ... & Busse M. Effects of surgical face masks on cardiopulmonary parameters during steady state exercise. *Scientific Reports*, 2020;10(1): 1-9.
- Lipman G.S, Kanaan N.C, Phillips C, Pomeranz D, Cain P, Fontes K, ... & Walsh, D. Study looking at end expiratory pressure for altitude illness decrease

- (SLEEP-AID). *High Altitude Medicine & Biology*, 2015;16(2): 154-161.
- Mapelli M, Salvioni E, Martino FD, Mattavelli I, Gugliandolo P, Vignati C, Farina S, Palermo P, Campodonico R, Maragna R, Russo GL, Bonom A, Sciomer S, Agostoni P. “You can leave your mask on”: effects on cardiopulmonary parameters of different airway protection masks at rest and during maximal exercise. *European Respiratory Journal* 2021; 58(1).
- Nugraha A.D, Yudanto Y, Bahri S. The impact of using surgical masks and non-masks when exercising on heart rate, calories and VO2max during the Covid-19 pandemic. *Jurnal Sportif* 2021;7(1): 84-92
- Nyenhuis S.M, Greiwe J, Zeiger J.S, Nanda A, Cooke A. Exercise and fitness in the age of social distancing during the COVID-19 pandemic. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2020; 8(7): 2152-2155.
- Orhan İ. Farklı aerobik aktivitelerde kalp atım sayısı, algılanan zorluk derecesi ve tüketilen oksijen miktarının incelenmesi. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden eğitimi ve spor öğretimi Ana Bilim dalı, Yüksek lisans tezi, 2005.
- Otsuka A, Komagata J, Sakamoto Y. Wearing a surgical mask does not affect the anaerobic threshold during pedaling exercise. *Journal of Human Sport and Exercise*, in press, 2020.
- Özel M.S. Dayanıklılık aktivitesinde antrenman maskesi kullanımının akut etkilerinin incelenmesi. Gedik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, 2016.
- Porcari J.P, Probst L, Forrester K, Doberstein S, Foster C, Cress ML, Schmidt K. Effects of wearing the elevation training mask on aerobic capacity, lung function and hematological variables. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2016;15(2):379-386.
- Reychler G, Vander Straeten C, Schalkwijk A, Poncin W. Effects of surgical and cloth facemasks during a submaximal exercise test in healthy adults. *Respiratory medicine*, 2021; 186, 106530.
- Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *European heart journal*, 2013; 34(24): 1790-1799.
- Sellers J.H, Monaghan T.P, Schnaiter J.A, Jacobson B.H, Pope Z.K. Efficacy of a ventilatory training mask to improve anaerobic and aerobic capacity in reserve officers’ training corps cadets. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 2016; 30(4): 1155-1160.
- Shaw K, Butcher S, Ko J, Zello G. A, Chilibeck P. D. Wearing of cloth or disposable surgical face masks has no effect on vigorous exercise performance in healthy individuals. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020; 17(21).
- Tornero-Aguilera J. F, Rubio-Zarapuz A, Bustamante-Sánchez A, Clemente-Suá-

rez V.J. The effect of surgical mask use in anaerobic running performance. *Applied Sciences*, 2020; 11(14): 6555.

World Health Organization (2020). Q&A on coronaviruses (COVID-19). Erişim adresi:

World Health Organization. Novel coronavirus situation report-2. January 22,2020. <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep22019-ncov.pdf> (Erişim Tarihi : 15-07-2020).



## **BÖLÜM 7**

### **ET TÜKETİMİNDE TÜKETİCİ ALGISI**

*Melek DEMİRCAN<sup>1</sup>, Ümit GÜRBÜZ<sup>2</sup>*

1 Gıda Mühendisi. Metro Grosmarket Ümraniye/ İstanbul.  
Orcid:0000000395963410

2 Prof.Dr. S.Ü Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı,  
Konya/Türkiye. Orcid:0000000209800181

## 1. GİRİŞ

Et ve et ürünleri insan beslenmesinde en önemli protein kaynağı olarak kabul edilmektedir. Et ve et ürünlerinin tüketimleri sosyo-ekonomik faktörlere, ahlaki ve dini inanışlara ve geleneklere bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Et ve et ürünlerinde tüketici algısı bu ürünlerin tercih edilmesi ve tüketilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu durum aynı zamanda üretici açısından karlılığı etkilediğinden kritik bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Gıda ürünlerinde tüketici algısının karmaşık, dinamik ve tanımlanmasının oldukça zor olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, tüketici algısını geliştirmek için bilim ve teknolojinin bu algı üzerindeki olumlu yönlerinin ortaya çıkarılması ve uygulanması gerekmektedir. Birçok bilimsel çalışma gıda endüstrisi tarafından kullanılmaktadır ve bu durum özellikle ürün güvenliği, kalite ve sürdürülebilirlik açısından et ve et ürünlerinde tüketicilerin algısını geliştirmektedir.

Son yıllarda bilimsel veriler dikkate alındığında, tüketici algısı üzerinde gıda güvenliği, kalite ve sürdürülebilir üretim önemli bir etken olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum et ve et ürünlerinde tüketici algısını olumlu yönde etkileyerek bir baskı grubu oluşumuna neden olmuştur. Buna bağlı olarak üretici firmalar tüketici algısı noktasında hareket etme zorunluluğu ile karşı karşıya kalmışlardır. Tüketiciler üretim zincirinin son basamağını oluşturmaktadırlar. Bu nedenle tüketici tutumlarını etkileyen faktörlerin anlaşılması ve irdelenmesi gerekmektedir.

## 2. TÜKETİCİ ALGISI

Bireylerin herhangi bir durum karşısındaki tutum ve davranışları kategorize edilememektedir. Davranışlar/tutumlar ve durumlar birbirini etkileyen faktörlerdir. Yani davranışlar bireylerin ihtiyaçları ve bu ihtiyaçların nasıl/ne şekilde karşılandığıyla şekillenmektedir.

Tüketicilerin ürün algısındaki davranış şekillerinin kategorize edilemeyeceği belirtilmektedir (Font-i-Furnols ve Guerrero , 2014). Tüketici davranışları bir ürüne ihtiyaç olup olmadığıyla direkt ilgilidir. Çünkü ihtiyaç bulunup bulunmaması psikolojik durum ile yakından ilişkilidir.

Korzen ve Lassen (2010), tüketicilerin et kalitesi üzerindeki algılarının nasıl ve ne şekilde farklılık gösterebileceklerini tanımlamaktadırlar. Araştırmacılar, et, kalite ve tüketim algısının iki temel noktada oluşabileceğini açıklamışlardır. Bunlardan birincisi “gündelik tüketim” olarak sınıflandırılan satın alma, hazırlama ve etin tüketilmesi; diğer sınıflandırma ise birincil üretim, kesim ve et işleme proseslerini içeren “*üretim safhaların*”-dan oluşmaktadır.

Algı zihin ve/veya duyuvar yoluyla yakalama eylemi olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle algı, sadece duyuvar olarak tanımlanan görünüş, lezzet ve tat gibi niteliklerin yanı sıra, süreç içerisinde öğrenme veya deneyimlerle de şekillenmektedir. Algı, hem doğuştan gelen yetenekler ve sonradan öğrenilen becerilerin birleşimi, hem de doğuştan gelen yeteneklerin öğrenme ile şekillenerek gelişmesi olarak tanımlanabilmektedir (Arkonaç, 1998).

Şartlanma ve taklit etme gibi biliş dışı öğrenme mekanizmalarımızdan bazıları, gıda tüketimindeki alışkanlıklarımızın oluşumunda baskındır. Bu nedenle, tüketici algıları öğrenme, motivasyon ve içsel faktörleri içeren karmaşık bir yapıya sahiptir. Tüketici algısının sabit olmadığı ve değişiklik gösterebildiği, bu durumun çeşitli model ve teorilerle geliştirilebildiği ve tartışılabilirliği belirtilmiştir. Tüketicilerin gıda kalitesini algı yönünden tanımlamak oldukça zordur. Çünkü algının oluşumunda çok sayıda dinamik olarak tanımlanabilecek faktörler ve ölçülmesi zor olan parametreler bulunmaktadır (Font-i-Furnols ve Guerrero 2014).

Geçmişte ‘gıda kalitesi’ ifadesi gıda güvenliği, gıdanın duyuvar niteliği ve raf ömrü ile ilişkilendirilmekteydi. Geçen süreç içerisinde gıda kalitesi; beslenme, refah ve sağlıkla ilişkilendirilmeye başlandı. Gıda ile ilgili olarak kalite tanımı; gıdanın insan tüketimi için uygunluğu veya ihtiyaçları karşılayabilmesiyle ilişkilendirilebilir. Rekabetin oldukça yoğun yaşandığı et endüstrisinde tüketicinin gıdalardaki kalite beklentisi sektörel açıdan kritik faktör olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sektörel fırsatların oluşturulması ve geliştirilmesi için tüketici beklentisi ve ihtiyaçlarının tüm zamanlarda süreklilik sağlanarak ölçülmesi gerekmektedir. Gıda kalitesinin tanımlanması için çeşitli modeller önerilmiştir. Gıda kalitesi modellemesinde ürün ‘gıda’ ve ‘ticari bir obje’ olarak sınıflandırılarak kalite kavramının geliştirilebileceği belirtilmektedir. Gıda kalitesinin gıda olarak güvenlik, beslenme, duyuvar nitelikler ve etik kurallar açısından; ticari bir nesne olarak ise belgelendirme, izlenebilirlik, uygunluk ve fiyat açısından tanımlanabileceği ifade edilmektedir (Font-i-Furnols ve Guerrero 2014).

Kalitenin birçok tanımı olmakla birlikte en çok tercih edileni; “Kalite, bir ürünün bireysel birimlerini farklılaştıran ve o birimin kullanıcı tarafından kabul edilebilirlik derecesini belirlemede önemi olan özelliklerin bileşimidir” tanımlamasıdır (Groom 1990). Ancak et endüstrisi için et kalitesi, fiziksel, kimyasal, morfolojik, biyokimyasal, mikrobiyal, duyuvar, teknolojik, hijyenik, beslenme ve mutfak özelliklerini içeren genel et özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Ingr 1989). Et kalitesinin artırılmasına önem verildiği bilinen bir gerçektir. Görünüm, renk, doku, sululuk, koku ve lezzet bir et ürününü satın almadan önce ve sonra tüketicilerin ilk ve nihai kalite değerlendirmesini etkileyen en önemli ve algılanabilir et özellikleri olarak kabul edilmektedir (Cross ve ark. 1986). Buna ilave ola-

rak üretici açısından değerlendirildiğinde katma değerli et ürünleri imalatı, su tutma kapasitesi, kesme kuvveti, damlama kaybı, pişirme kaybı, pH, raf ömrü, kolajen içeriği, protein çözünürlüğü ve yağ bağlama kapasitesi gibi etin ölçülebilir özellikleri önem arz etmektedir (Allen ve ark, 1998).

Grunert ve ark (2004), satış öncesi ve satış sonrası değerlendirmeleri baz alarak kalite tanımının yapılabileceğini belirtmişlerdir. Bu modellemede satış öncesi değerlendirmede maliyet, iç ve dış kalite parametreleri; satış sonrası ise etin tüketime hazırlanması, tüketici deneyimi ve ürünü duysal nitelikleri dikkate alınmıştır. Diğer taraftan Steenkamp (1990), kalite algısını ürünün değer yargısıyla birlikte, diğer ürünlerle karşılaştırılması ve tüketim özelliğinin ortaya konulması gibi üç boyutlu bir yapının var olduğunu ileri sürmüştür. Yukarıda ortaya konulan kalite modellerinde, tüketicinin kalite ipuçlarını bütün yönleriyle tespit edebileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği, bu bağlamda tüketicinin ürünü satın almasında bu durumun seçimini etkileyebileceği var sayılmalıdır.

Bütün bu modellemelere ilave olarak Grunert ve ark (2004), et ile ilgili toplam gıda kalitesi modellemesini detaylandırarak, tüketici tarafından algılanan çeşitli iç ve dış kalite ipuçlarını tanımlamışlardır. Araştırmacılar, içsel kalitenin, ürünün doku ve rengi gibi fiziksel nitelikleri kapsadığını, dışsal kalite parametrelerinin ise ürünün fiyatı ve orijininden oluştuğunu ifade etmişlerdir. Tüketicilerin satın alma tercihlerinin temelini, ürünün sahip olduğu kalite ipuçları belirlemektedir. Bu nedenle et endüstrisi aşağıdaki sorular üzerinde yoğunlaşmalıdır. a) Bu ipuçları nelerdir ve en önemlileri hangileridir? b) Et endüstrisinde rol alan hammadde ve son ürün üreticileri ile perakendeciler mevcut veya yeni ürünlerde bu ipuçlarını geliştirmek ya da korumak amacıyla ne yapabilir? c) Et endüstrisi sektörel uygulayıcıları bilimsel veriler ışığında ve teknolojiyi en iyi şekilde kullanarak tüketici algısını nasıl geliştirebilir (Toy ve Kerry 2010).

### 3. TÜKETİCİ TERCİHLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Genel anlamda tüketici tercih, tutum ve davranışlarını etkileyen üç önemli faktörün var olduğu belirtilmektedir (Font-i-Furnols ve Guerrero 2014). Bunlar; duysal, psikolojik ve çevresel faktörlerdir. Duyusal faktörler ürüne özgü nitelikleri; psikolojik faktörler, bireysel tercih ve özellikleri; çevresel faktörler ise pazarlama ve satış özelliklerini içermektedir. Bu üç temel faktör birbirleri ile oldukça yakın ilişkili olmakla beraber, tüketicilerin et ve et ürünleri tüketiminde karar vermelerini etkileyen, üç temel faktörün alt faktörler ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Modelin bileşenlerinin önemi tüketiciye, şartlara/ortama, kültüre ya da kullanılabilir/mevcut bilgiye bağlı olarak farklı derecelerde bireysel davranışları etkileyebilmektedir.

### 3.1. Duyusal Faktörler

Etin duysal beğenisi aşağıda tanımlanan birkaç nitelik ile ilgilidir. Bunlar; ürünün görünüşü, tekstürü, tadı ve yeme kalitesinden oluşmaktadır. Bu kalite nitelikleri tür, genotip, beslenme, yaş, *ante mortem* ve *post mortem* muameleler/işlemler, kesim prosedürleri, depolama şartları ve olgunlaştırma süresi gibi çeşitli iç ve dış faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Channon ve ark 2004).

#### 3.1.1. Dış görünüş

Dış görünüş karakteristikleri (renk, yağ içeriği, mozaik yapı), yüksek oranda et kalitesinin tüketici beklentileriyle ilgili olan kendine özgü kalite ipuçlarını sağlamaktadır. Bu karakteristikler gıda kalitesinin belirlenmesinde kullanıldığından satın alma noktalarında tüketicilerin seçimlerini de olumlu yönde etkilemektedir (Verbeke ve ark 2005)

Et rengi tüketici tercihlerinde önemli düzeyde rol oynamaktadır. Etin rengi içermiş olduğu pigmentlerin belirli dalga boyundaki ışığı absorbe etme ve yansıtma niteliğinden kaynaklanmaktadır. Et miyogloblin ve hemogloblin pigmentleri içermektedir. Miyogloblin kas pigmenti, hemogloblin ise kan pigmentidir. Etin rengi ise sarkoplazmik proteinlerden myogloblinin çeşitli formlarıyla yakından ilişkilidir. Pigment miktarı; türe, cinsiyete, yaşa, kas tipi ve beslenmeye göre değişim göstermektedir. Bu nedenle etler birbirinden farklı tonlarda açıktan koyuya değişen kırmızımsı renklere sahip olmaktadır (Gürbüz 2009). Muhtemelen tüketiciler yetersiz buldukları et rengini, bozulmanın ve sağlıksız olmanın belirleyicisi olarak değerlendirdiklerinden dolayı, renk satın alma noktasında en önemli taze et karakteristiklerinden biri olarak bildirilmiştir (Verbeke ve ark 2005, Ngapo ve ark 2007). Tüketicilerin kırmızı mor rengi tazeliğe, kahverengi rengini ise taze olmayanla ilişkilendirdikleri ileri sürülmüştür (Carpenter ve ark 2001). Her ne kadar yeme memnuniyeti her zaman renkle ilişkili olmasa da (Carpenter ve ark 2001), et tüketimine alışkın olan müşteriler deneyimsel olarak duysal kaliteyi kendine özgü belirleyici bir ipucu olarak değerlendirmektedirler.

Etin kabul edilebilirliği kültürel yapıya, deneyime ya da tüketici alışkanlıklarına bağlıdır. Renk tercihleri bu nedenle ülkeler arasında ve içinde değişiklik göstermekte ve kültürel olarak belirlenmektedir. Örneğin; uluslararası çalışmaların birinde (Ngapo ve ark 2007) açık renk domuz eti tercih eden ülkelerin, koyu renk domuz eti tercih eden ülkelerin ve açık ve koyu renk domuz etini hemen hemen eşit şekilde tercih eden ülkelerin olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle sığır etinde, temel olarak teknolojik ve güvenlik sorunlarını da gösteren DFD'li (koyu renkli, sert, kuru) etin meydana geldiği üretim zincirinin farklı zamanlarındaki başlıca yönetim uygulamalarından kaynaklanan koyu renkli etler bir problemdir. Koyu

renkli sığır eti kabul edilebilirlik problemlerini doğurduğu ve bazı çalışmalarda açık renkli sığır etinin daha koyu renge sahip olanlara tercih edildiği bildirilmiştir (Bello Acebrón ve Calvo Dopico 2000). Bundan başka Carpenter ve ark (2001), kırmızısız renkli etlerin, en fazla tercih edildiğini, bunu mor ve son olarak kahverengi renge sahip olan etlerin takip ettiğini gözlemlemişlerdir. Bazı araştırmacılar ise (Realini ve ark 2014), kırmızı rengin içinde sırasıyla parlak kırmızı, soluk kırmızı ya da koyu kırmızı etlerin tercih edildiğini belirtmişlerdir. Corcoran ve ark (2001), etlerin tercih edilmesi aşamasında ülkelere göre kırmızı rengin yoğunluğu ve tonlaması arasında farklılıklar olduğunu, bununla birlikte, kuzu eti için, rengin tazelikle kıyasladığında tüketiciler tarafından çok az öneme sahip görünüyorsa da bazı tüketicilerin daha açık renkli kuzu etini tercih ettiklerini bildirmişlerdir.

### 3.1.2. Tekstür

Etin yeme kalitesini oluşturan özellikler içinde gevreklik ve tekstür (yapı) en başta gelmektedir. Etin tekstürü; kas demetleri, lifleri ve sahip olduğu bağ doku miktarıyla sıkı ilişkilidir. Tekstür, tüketici tarafından ilk anda fark edilen bir özelliktir. Etin tekstürü ile gevrekliği çok yakın ilişkilidir. Tekstürün kaba olduğu bir ette gevrekliğin iyi olması söz konusu değildir. Gevreklik ağızda fark edilen bir kalite etmenidir. Gevrekliği değerlendirirken etin tekstürü ile birlikte, dişlerin ete kolaylıkla işleyebilmesi, etin parçalara bölünme kolaylığı ve çiğneme sonrası ağızda kalan miktarı dikkate alınmalıdır (Gürbüz 2009).

Et ve et ürünlerinde kıvam ve tekstür çok parametrelili duyu niteliklerdir. Bu nedenle, et ve et ürünlerinde yumuşaklık ve sululuğun tüketici algısı bakımından kabul edilebilirliği birçok araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Yumuşaklık ve sululuğun, domuz (Aaslyng ve ark 2007), sığır (Bello Acebrón ve Calvo Dopico 2000) ve kuzu etinde (Font-i-Fortnols ve ark 2009) çoğu tüketicinin tercihlerini az veya çok olumlu yönde etkileyen yeme kalitesi özelliklerinden olduğu ileri sürülmüştür.

Farklı hayvanlara ait etlerin yumuşaklığı ve sululuğunun tüketici tercihlerini nasıl etkilediği konusunda yapılan araştırmalarda, domuz (Straadt ve ark 2013), sığır (Font-i-Fortnols ve ark 2009) ve kuzu etinde (Pannier ve ark 2014) tüketicilerin daha yumuşak ve daha sulu etleri tercih ettikleri belirlenmiştir. Bazı hayvanların beslenme şekli ve genetik özelliklerinin uygun hale getirilmesi, etin yumuşaklığının geliştirilmesi açısından mümkün olmakla birlikte, bazı araştırmacılar (Maltin ve ark 2003) kesim sonrası faktörlerin etin yumuşaklığı ve gerekliliğinin belirlenmesinde oldukça önemli olduğunu, eğer kesim sonrası uygun şartlar oluşturulmazsa canlı hayvanlarda (*in vivo*) uygulanan stratejilerin, etin bu kalite parametreleri üzerinde yeterli etkisinin olmayacağını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar,

kesim sonrası karkasın soğutulması, sıcak karkas aşımı, olgunlaştırma süresi, pişirme metodu ve pişirme sıcaklığının etin yumuşaklığını, kuvvetli şekilde etkileyen faktörler olarak belirlemiştirlerdir.

Etin yumuşaklığı ve sululuğunun kaslar arası yağ miktarı ve yağın türü ile ilişkili olduğu gibi cinsiyetle de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ngapo ve ark 2007; Straadt ve ark 2013, Pannier ve ark 2014). Buna ilave olarak etlerin dinlendirme yöntemlerinin ve sürelerinin de etlerin yumuşaklığı ve sululuğu üzerine olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Kahraman ve Gürbüz 2019).

### 3.1.3. Lezzet

Lezzet tat ve kokunun oluşturduğu bir duyuşsal kalite karakteristiğidir. Etin pişirilmeden sonra ortaya çıkan ve kalitenin belirlenmesinde önemli rolü olan bir özelliktir. Ancak lezzet karmaşık bir duygudur. Tat ve kokunun yanında tekstür, etin pH değeri ve sıcaklığı etkili olmaktadır. Tüm etlerin temel etsi lezzeti, yağsız dokunun suda çözünen bileşiklerinden etin ısıtılmasıyla meydana gelmektedir. Genel olarak bu maddeler; inosinik asit, inorganik fosfat, hipoksantin ve mukoproteinlerdir (Gürbüz 2009).

Mottram (1998), etin tadının karmaşık olduğunu ve bu tadın esasen ısıtma işlemi uygulandıktan sonra ortaya çıktığını bildirmiştir. Araştırmacı, çiğ etin sadece kanlı bir tadı bulunduğunu ve çok az aroması olduğunu belirtmiştir. Ete ısıtma işlemi uygulandığında lipitler ve suda çözünebilir bileşenler, degradasyon (indirgeme) ve maillard reaksiyonları vasıtasıyla veya bunların ara ürünleri arasındaki reaksiyonlar ile bir takım uçucu bileşikler oluşturmaktadırlar. Ortaya çıkan bu uçucu bileşiklerin ise etin tadına katkı sağlayan temel bileşenler olduğu belirtilmektedir. Buna ek olarak, et ve et ürünlerinin saklanması ve servis edilmesi süreçlerindeki farklılıkların da etin tadını etkilediği ileri sürülmektedir.

Çiğ etin yetersiz aroma ve lezzetinin uygulanan işlemlere bağlı olarak değiştiği bilinmektedir. Etlerin dinlendirilmesi, olgunlaştırılması veya farklı pişirme tekniklerinin uygulanması etin duyuşsal niteliklerini etkilemektedir. Bu süreçte ette meydana gelen enzimatik ve biyokimyasal değişiklikler nedeniyle et kendine has duyuşsal niteliklerini kazanmaktadır. Proteinlerin ve yağların parçalanması yoğun lezzet üretmekte, bu da tüketicilerin tercihlerini olumlu yönde etkilemektedir (Gürbüz ve ark 2022).

Tat ve aromanın duyuşsal tanımı oldukça karmaşıktır ve çok sayıda parametre ile ilişkilidir. Tat, tür, genetik, cinsiyet gibi iç; beslenme şekli ve işletme yönetimi gibi dış faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir ((Font-i-Furnols ve Guerrero, 2014).

Kuzu eti, tat yoğunluğu (Rhee ve Ziprin 1996) ve aromasından (Matsuişi ve ark 2004) dolayı sığır eti ve domuz etinden ayrılmakta ve et tür-

leri arasında tercih yapan kişilerin, kuzu etinin tadını daha kuvvetli ve daha düşük lezzetli olarak puanladıkları belirtilmektedir (Rhee ve Ziprin 1996). Kuzu eti, diğer faktörler arasında hayvanın yaşı, beslenme ve genetik özellikleri ile farklılık göstermektedir. Bu bağlamda Sañudo ve ark (2000), merada yayılmış veya yemle beslenmiş kuzu etinin kokusu ve tadının n-3 ve n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin kasa alınmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmektedirler. Bu durum bazı araştırmacılar (Sañudo ve ark (2000) tarafından yüksek  $\alpha$ -linoleik asit ve oksidasyon ürünlerini muhteva etmesinden dolayı merada beslenmiş olan kuzuların veya daha yaşlı kuzuların etlerinin, genellikle yoğun koyun eti kokusuna ve tadına sahip olmalarından dolayı muhtemelen bazı tüketicilerin alışkın olmadıkları, hoşlanmadıkları tuhaf ve kokmuş lezzete de sahip olabileceği ifade edilmektedir. Sañudo ve ark (2007), 22 kuzu türünü ve 6 ülkeyi kapsayan bir çalışmada, tat tercihlerine göre “sütü ve konsantre tadı sevenler” ve “çim” tadını sevenler olmak üzere iki tüketici türünün varlığının altını altını çizmişlerdir. Diğer taraftan Gürbüz ve ark (2022) kuru dinlendirme uyguladıkları kuzu *M. longissimus lumborum* (LL) kısmının, duyuşal niteliklerinin kontrol grubuna göre panelistler tarafından daha yüksek düzeyde beğeni aldıklarını gözlemişlerdir. Araştırmacılar, 7 günlük kuru dinlendirme işleminin bu etlerin duyuşal niteliklerini iyileştirmek için yeterli olduğunu belirtmişlerdir.

Sığır etinin kokusu ve tadı, onun tüketiciler tarafından kabul ve tercih edilebilirliği beslenme ve genetik yapıdan etkilenmektedir. Kuzu etinde olduğu gibi beslenme ile ilişkili olan yağ asidi kompozisyonu ve kas içi yağ sığır etinin lezzetini etkilemektedir. Merada beslenmiş olan sığırın etinin, yemle beslenmiş olan sığırın etine göre daha yüksek istenmeyen lezzete sahip olduğu ileri sürülmüştür (Resconi ve ark 2010). Bu durum araştırmacılar tarafından, merada beslenmiş sığır etinin bazen söz konusu tada aşinalığı olmayan kişilerce tuhaf görülebileceği düşüncesiyle açıklanmıştır. Realini ve ark (2009), tüketicileri mera ve konsantre yemle beslenmiş hayvan etinin tadını tercih edişlerine göre iki gruba ayırmışlardır. Omega-3 ve konjuge linoleik asit genelde beslenme açısından sağlıklı olduğu düşünülen bileşiklerdir. Sığır etinin bu bileşiklerden biriyle zenginleştirilmesi, tüketicilerin puanlamalarını geleneksel ete göre yükseltirken, bu bileşiklerin her ikisiyle zenginleştirilmesi, tüketicilerin tüm beğenisini etkiler düzeyde görülmektedir. Mısırla beslenmiş olan evcil sığır etinin merada beslenmiş Avustralya sığır etine ve arpayla beslenmiş Kanada sığır etine kıyasla daha fazla tercih edildiği bazı araştırmacılar (Sitz ve ark 2005) tarafından bildirilmiştir. Araştırmacılar bunun muhtemelen tüketicilerin yerli/yerel hayvan etine olan aşinalıklarından kaynaklandığını belirtmişlerdir

### 3.2. Psikolojik Faktörler

Rasyonel varlıklar olarak tüketiciler; bilişsel, duyuşal, iradesel ve hatta irade dışı yapılan hareketlerini düzenleyebilen birçok dış veri tarafın-



dan etkilenmektedir. İnsan davranışları üzerinde özellikle farklı ürünlerin, hizmetlerin ya da deneyimlerin seçimi ve satın alınmasıyla ilgili olarak fizyolojik etkilerin rolü bilimsel literatürde geniş bir şekilde analiz edilmiş ve tanımlanmıştır. Motivasyon, algı, tutum ve beklenti gibi faktörler insanın olağan yaşamını yürütmekte, yönlendirmekte ve sosyal, ekonomik, kültürel ya da psikolojik bir perspektiften öngörülebilir bireysel davranışları meydana getirmektedir.

### 3.2.1. İnançlar ve tutumlar

İnançlar bir insanın bir nesne, eylem ya da bazı tutumlarla ilgili olabilecek olay hakkında sahip olduğu bilgiyi temsil etmektedir. İnançlar, “*bilgi*” olarak kavramsallaştırılabilmektedir. Belirli nesne, eylem ya da olay ve onunla ilgili özel tutum arasındaki ilişkinin kişisel bir tercih (inanç) olduğunu ifade edilmektedir (Axelson ve Brinberg 1989). Araştırmacılar, inanç oluşumunu direkt, bilgiyle ve çıkarımla gelişebilen ömür boyu devam eden dinamik bir süreç olarak tanımlamaktadırlar. Bu haliyle inançların, deneyimlerin ya da tecrübe edilmiş bilgilerin, tüketici davranışlarını belirleyen kişisel karakteristikler üzerine kurulduğu varsayılmıştır.

Tüketicilerin et ve et ürünleri üzerindeki değer yargıları ve inançlarıyla ilgili tutumlar, ürünün kendine özgü karakterlerine bağlıdır. Bunlar ölçülebilir değişkenlerdir ve bu haliyle kişisel duygu ve davranışları etkilemektedirler. Etin genel olarak elde edilmiş şeklinin çoğunlukla olumsuz bir imaja sahip olma eğiliminde olduğu belirtilmektedir (Guerrero ve ark 2012). Araştırmacılar canlı hayvanın mevcut durumu, kesim koşulları, karnın varlığı, üretim uygulamaları, çevresel sorunlar, dini, ideolojik, etik ve ahlaki kaygıların bu olumsuz imajın oluşumunda önemli rol oynadığını belirtmektedirler.

Et ürünlerine karşı kişisel negatif tutumların, alışveriş davranışlarında sınırlı bir etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir. Bu durum yetersiz tüketici bilinciyle açıklanmaktadır. Nitekim Holm ve Møhl (2000), ete karşı olumsuz tutumların mutlaka et tüketiminde bir azalma ile ilişkili olmadığını, yemeğin içinde görev alan etin rolündeki değişikliklerle ilgili olduğunu ileri sürmüştür.

Gıda güvenliği krizleri ve hayvan hastalıkları tüketicilerin et ve et ürünleri tüketimini ve güvenini önemli düzeyde değiştirmiştir. BSE, hormonlar, Salmonella ya da kuş gribi gibi etle ilgili gıda güvenliği tehlikeleri, kamu bilincini ve et tüketiminin riskleri ve yararları hakkında soruların oluşumuna neden olmuştur. Bununla birlikte, son günlerde tüketiciler için güvenlik sorununa nazaran etin sağlıklı ve besinsel özellikleri daha önemli gibi görünmektedir. Et ve et ürünlerinin açık, detaylı ve yeterli etiketlenmesi gibi etkili iletişim stratejileri bu ürünlerde tüketici güvenini geliştirmeye yardımcı olabilir ve özellikle güvenlik ve beslenme / sağlık sorunları

konusunda daha fazla endişesi olan bu tüketiciler için tutumsal değişikliklerin oluşumuna katkı sağlayabilir (Font-i-Furnols ve Guerrero, 2014).

Et ve et ürünleri, sosyal ve kültürel açıdan yemek kültüründe önemli bir role sahiptir. Olumsuz inanç ve tutumlara rağmen et ve et ürünleri yemeklerin ve diyetin temel yapıtaşlarını oluşturmaktadır. Grunert (2006), bu bariz çelişkiyi kısmen tüketiciler ve bireylerin davranışları arasındaki farklılıklarla açıklamıştır. Araştırmacı birey olarak insanların et üretimi ve tüketimine karşı olumsuz bir tutum takınabildiklerini, ancak bu durumun tüketici olarak davranışlarımıza zayıf bir şekilde yansıdığını belirtmiştir. Genelde tüketiciler, protein, vitamin (örn B12), mineral madde (demir) gibi besleyici elementleri sağlayabildiğinden eti, diyetlerinde sağlıklı ve önemli bir bileşen olarak dikkate almaktadırlar. Aslında sanki etmiş gibi hazırlanan bazı sebzelerin dâhil olduğu vejetaryen tabakları bile etle ilgilidir ve vejetaryen restoranlar sıklıkla et tabaklarına benzer görünüş yaparak tabakları şekillendirerek servise sunmaktadırlar (Font-i-Furnols ve Guerrero, 2014).

### 3.2.2. Beklentiler

Beklentiler, bazı şeylerin belli durumlarda olabilme ihtimali veya bir ürünün sahip olabileceği bazı karakteristiklerin olasılığıyla ilgili insanın doğasında var olan birtakım hisler ve/veya inanışlar olarak tanımlanmaktadır. Beklentiler, öngörüü ve belli ölçüde gerçekçi ve mantıklı düşünmeyi ifade etmektedir. Bu nedenle beklentiler, benzer veya geçmişteki ilgili deneyimlere, mevcut bilginin değerlendirilmesine bağlı olarak oluşmakta ve değişim göstermektedir (Font-i-Furnols ve Guerrero, 2014).

Günlük hayatta herkes, bazen bilinçaltına rağmen kişisel eylemlerini ve kararlarını etkileyen bazı şeylerle ilgili beklentilere sahip olabilmektedir (Deliza ve MacFie 1996). Beklentiler, bir ürün, genel bir düşünce, bir olgu ya da olayın kabulü veya reddinde önemli rol oynamaktadır. Genel olarak, yüksek beklentiler yüksek müşteri gereksinimlerini, zorunluluklarını ve buna bağlı olarak daha yüksek tatminsizlik ve hayal kırıklığı olasılığını ifade edebilmektedir (Font-i-Furnols ve Guerrero 2014).

Tüketici beklentilerinin oluşum sürecinin, öncelikli beklentileri oluşturacak geçmiş bilgi ve deneyimler ile başladığı belirtilmektedir. Bu öncelikli beklentiler ise ürün satın alma noktasında gözlemlenen mevcut bilgi ipuçlarıyla birlikte (örneğin; ürünün kendisi, paketi, görünümü, etiketi, içeriği, reklamı ve fiyatı) yeni beklentilerin oluşmasında etkili olmaktadır. Satın alma noktasında ürün için yeni oluşturulan beklentiler eğer düşük ise, ürün muhtemelen reddedilecek, eğer beklentiler yüksek ise ürünün seçilmesi ve satın alınması muhtemelen yüksek oranda gerçekleşecektir. Et kalitesi ve beklentiler arasındaki ilişki ile ilgili ipuçları Çizelge 3.1.'de gösterilmektedir (Font-i-Furnols ve Guerrero 2014).

Çizelge 3.1. Et kalitesi ve beklentiler arasındaki ilişki

Satış noktası	Tüketim noktası	Majör arka plan
Et rengi	Gevreklik	Gıda güvenliği
Paketlenmiş et rengi	Aroma	Beslenme
Görünür sıvı	Sululuk	Sürdürülebilirlik
Görünür yağ	Lezzet	Etikler
		Ahlaki değerler

Bir ürün seçildikten ve satın alımı gerçekleştirildikten sonra, birey veya tüketici tarafından denenecek, kullanılacak beklenti ve uygunluk açısından ya doğrulanacak ya da doğrulanmayacaktır. Ürün kalitesiyle ilgili bireylerin beklentilerinin karşılanmadığı durumlarda, insan davranışları üzerine farklı teoriler tanımlanmıştır. Boşa çıkan beklentilere karşı insanlar farklı tepkiler gösterse de asimilasyon teorisinin en kabul gören teori olduğu belirtilmektedir. Asimilasyon teorisine göre tüketici satın aldığı üründe, beklentisini karşılayamazsa “*zihinsel bir rahatsızlık*” oluşmaktadır. Tüketici ortaya çıkan bu “*zihinsel rahatsızlığı*” azaltmak için, beklenti ve ürün performansı ile ilgili tutarsızlığı minimize etmektedir. Bu durum tüketici tarafından asimilasyon olarak tanımlanmaktadır. Bunun sonucunda da tüketicinin ürün algısı değişmektedir (Deliza ve MacFie 1996).

Genel olarak tüketici beklentileri ürün farklılıklarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Tüketici kalite beklentileri oluşturulurken, beklentileri oluşturmada tüketici açısından aşılması oldukça zor olan safhalar söz konusu olabilmektedir. Özellikle bir ürün hakkında ne kadar az bilgi var ise, tüketici kalite beklentilerini oluşturmada bir o kadar zorlanmaktadır. Bu durum taze et için tüketici açısından geçerli bir var sayıdır. Çünkü toplumlarda genel anlamda taze et için yeterli bilgi tüketici veya alıcıya aktarılamamaktadır. Grunert ve ark (2004), fiyat etiketi ve etin görünümünün, etin kalite beklentilerinin oluşumunda başlıca rolü oynadıklarını ifade etmektedirler.

“*Beklenen kalite*” gıda satın almada tüketicilerin niyetini etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak görünmektedir. Bu nedenle ürünü tanımlayacak, tüketicinin beklentisi doğrultusunda ikna edebilecek bilgi ve ipuçlarının oluşturulması satış noktalarında son derece önemlidir. Bir gıda maddesi olarak satış noktalarında et ve et ürünlerinin yeterince tanınmasını sağlayacak, tüketicide satış anında beklentilerini karşılayacak ve güven oluşturacak gerekli önlemler ve tedbirlerin alınması gerekmektedir. Tüketici et satın alırken genel olarak iki farklı yaklaşım göstermektedir. Bunlardan birincisi etin yapısı ile ilgili olan etin rengi, yağ içeriği ve yağın dağılımı gibi “*içsel*” faktörler, ikincisi ise fiyat, etin elde edildiği hayvanın orijini, cinsi, yaşı vb. bilgiler ile sertifikalardır. Bu bilgilerin doğruluğu ve güvenilirliği ürün ve birey arasındaki etkileşimi doğru orantılı olarak etkilemektedir.

Bu bağlamda et ve et ürünlerinde tüketici algısını (beklenen ve deneyimli algının her ikisini birlikte) geliştirmek için satın alma noktasında sağlanan ek bilgi, kalite beklentilerinin oluşumunda belirsizliği azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim Van Wezemael ve ark (2012), detaylı ve doğru bilginin etkin bir biçimde tüketiciye aktarılmasının, daha yerinde beklentilerin oluşumunu sağlayabileceği gibi beğeniye arttırmak içinde etkili bir yol olduğunu belirtmektedirler.

### 3.3. Pazarlama Faktörleri

Et ve et kalitesiyle ilişkili tüketicilerin ulaştıkları bilginin çoğu reklamlar, bilgilendirme kampanyaları, etiketler ve markalar ile sağlanmaktadır. Diğer faktörlerle birlikte bu bilgi tüketiciler tarafından kalite beklentilerini oluşturmak için kullanılmaktadır. Bu beklentiler geri dönüşüm olarak tüketicilerin ürün seçimlerini, satın alma kararlarını ve ödeme yapma istekliliklerini etkilemektedir. Tanıtım kampanyalarının tüketicilerin kalite beklentilerini etkileyebileceği ve et kalitesi ve menşe gibi özelliklerin bilgilendirme kampanyalarının akabinde daha önemli hale geldiği ortaya konulmuştur. Ayrıca satışları arttırmak veya özel marketlere ulaşmak için online mağaza, tele pazarlama veya doğrudan satış gibi bazı pazarlama stratejileri de tüketiciye ulaşmak ve ürün tanıtımı yapmak için son yıllarda geliştirilmeye başlanmıştır (Font-i-Furnols ve Guerrero, 2014).

#### 3.3.1. Fiyat

Fiyat, tüketicilerin satın alma kararlarıyla ilişkili önemli bir dışsal nitelik olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, fiyat her ne kadar beklenen kalite üzerinde olumlu bir etkiye sahip olsa da, fiyatın yeme kalitesiyle olan ilişkisinin açık ve net olmadığı belirtilmiştir. Bu durumun daha çok tüketicilerin demografik özelliklerden etkilendiği ileri sürülmüştür (Font- i-Furnols ve Guerrero, 2014).

Du Plessis ve du Rand (2012), kuzu eti fiyatının güvenlik, kalite, izlenebilirlik ve orijin ile kıyaslandığında en önemli faktör olduğunu belirtmişlerdir. Font-i-Furnols ve ark (2011), her ne kadar azınlıktaki tüketicilerin en düşük fiyatın (bazı durumlarda orta düzey) en çok tercih edilen ve satın alma niyeti üzerinde en önemli faktör olduğunu düşünseler de, kuzu ve sığır eti fiyatının menşe ülke ve beslenme sistemi ile kıyaslandığında satın alma niyetini etkileyen en düşük faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Benzer sonuçlar Mesías ve ark (2005) tarafından, sığır eti tüketim tercihlerinde; Bernabéu ve Tendero (2005) tarafından ise, kuzu türü, menşe ve sertifika ile fiyat kıyaslandığında tespit edilmiştir. Diğer taraftan Corcoran ve ark (2001), düşük fiyatın bazı tüketiciler için daha önemliyken bazıları için daha az önemli olduğunu; Sasaki ve Mitsumoto (2004) ise yüksek fiyatlı sığır eti tercih etmiş olan bir tüketici kesiminin bulunduğunu bildirilmişlerdir. Bu fiyat tercihlerinin ise tüketici yaşı ve cinsiyeti ile ilişkili

olduğu belirtilmiştir (Font-i-Furnols ve ark 2011). Dolayısıyla, satın alma esnasında fiyat en önemli özellik olarak görünmesine karşın, fiyat faktörü daha ziyade düşük satın alma gücüne sahip olan tüketici kesimi veya et niteliklerinin ve türünün kendileri için önemli olmayan tüketici kesimi için özellik arz etmektedir.

### 3.3.2. Etiketleme ve Ambalajlama

Genel anlamda gıda ürünlerinde sertifika, ülkelere bağlı olmak üzere tüketici tercihlerini olumlu veya olumsuz etkileyebilecek önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Geri kalmış ve az gelişmiş ülkelerde, devletin gıda güvenliği uygulamalarına yönelik güvensizliğe bağlı olarak, tüketicilerin çoğu, üzerinde devlet veteriner hekimleri tarafından onaylanmış veya veteriner hekim damgası bulunmayan, bilinmeyen kasaplardan et almayı tercih edebilmektedirler. Ancak tüketicilerin, sertifikasyondan sorumlu olan devlet kurumlarına güvendiği ülkelerde ise, tüketiciler sertifikalı etiketlemeye daha fazla güven duymakta ve tercihlerini bu yönde kullanmaktadırlar. Buna ilave olarak Verbeke ve Ward (2006), tüketiciler için sertifikalı ve garanti kaşesi bulunan sığır etlerinin, satın alma aşamasında önem arz ettiğini ifade etmişlerdir. Diğer taraftan Bernabéu ve Tenderso (2005), kuzu eti tüketici tercihlerinde, tüketicilerin ilk olarak sertifikalı ürünleri tercih ettiklerini belirtmektedirler. Bazı araştırmacılar (Du Plessis ve du Rand 2012), bunu etiketleme, damgalama ve son olarak da menşenin takip ettiğini ileri sürmüşlerdir. Van Wezemael ve ark (2010), damgalı ve etiketli sığır etlerinin sağlıklı göstergesi olarak tercihi olumlu yönde etkileyebileceğini vurgulamışlardır. Mesías ve ark (2005) hayvanların menşei veya Coğrafik Menşei Göstergesi etiketi bulunan sığır etlerinin, tüketici tercihlerini ve satın alma niyetlerini olumlu yönde etkileyen en önemli faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Günümüzde tüketici bilincinin artmasıyla, tüketiciler yedikleri gıdaların besin değerlerinin daha çok önemsemeye başlamışlardır. Bu değişim, fiziksel olarak formda olmaya sağlıklı ve kaliteli yaşamı hedefleyen tüketicilerin oluşmaya başlamasına neden olmuştur. Bu bağlamda yağsız, az yağlı, yağı azaltılmış, kalorisi düşük ve benzeri gıda etiketlerine yapılan vurgunun artmasına neden olmuştur (John ve ark. .2016).

Et ve et ürünlerinin tercih edilmesinde son yıllarda dini inançlarda önemli düzeyde etkili olmaya başlamıştır. Özellikle batı toplumlarında yaşayan Müslümanlar ve Yahudiler için helal gıda, tercihlerde ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu açıdan bakıldığında, müslüman tüketicilerde helal güvenilirliği garanti eden helal sertifikalarının varlığının bu tüketici gruplarında tercihi olumlu yönde etkilediği görülmektedir. Özellikle genç ve kültür seviyesi yüksek müslüman kadınlar bu konuya daha titiz yaklaşmaktadırlar. Bu bağlamda bu tüketici grupları güvenilir ve helal sertifikası bulunan hayvanlardan elde edilen etlere daha yüksek fiyat ödeme isteğinde

oldukları belirlenmiştir (Font -i- Furnols ve Guerrero, 2014).

Kasaplık hayvanların menşei ve tüketici tercihleri arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından geniş çaplı olarak incelenmiştir. Hayvanın menşeinin bilişsel, duyuşsal ve normatif özelliklerinin bulunduğu ve bu durumun tüketiciler tarafından algılanan kalite ile yakından ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Verlegh ve Steenkamp 1999). Kuzu eti tercihlerinde İtalyan, Norveç ve Arnavutluk'ta yayla kuzu etlerinin, ova/düz arazide yaşayan kuzulardan elde edilen etlere nazaran daha çok tercih edildiği belirlenmiştir (Imami ve ark 2011). Yerel ürünler için söz konusu olan bu tercihleri, muhtemelen tüketicilerin bunu ürünlerin tadı, tazeliği ve yüksek kalite ile ilişkilendirmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Ülkelerin etnik yapısının da tüketici tercihlerini etkileyen önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir. Bu durum pazarlama stratejilerinin oluşturulmasında dikkate alınmalıdır (Font i Furnols ve Guerrero 2014).

Son yıllarda doğal ürünlere yönelişin bir sonucu olarak organik gıda ürünlerinin üretiminde ciddi gelişmeler söz konusudur. Her ne kadar organik ürün standartları ülkeler arasında farklılık gösterse de organik üretim hakkındaki bilgi müşterilere etiket veya sertifikasyon aracılığıyla ulaştırılabilmektedir. Organik üretim genellikle gıda güvenliği, beslenme, ahlaki değerler, sağlık, yönetim ve çevresel özellikler ile ilişkilidir ve bu nedenle genellikle tüketicilerin tercihlerini olumlu yönde etkilemektedir. Genelde tüketiciler sertifikalı ürünler için daha fazla ödeme yapma eğilimi göstermektedirler. Tüketicilerin ödemeye niyetlendikleri miktar, organik sertifikanın türüne ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Çünkü tüketiciler sertifikanın alındığı kurum, kuruluş ve ülkeye göre satın alma konusunda olumlu veya olumsuz davranış sergileyebilmektedirler. Güven algısı oluşturan sertifikasyon kuruluşundan veya ülkelerinden sağlanan sertifikalı ürünler tüketicinin ürün satın almasını olumlu yönde etkilemektedir. De Boer ve ark (2008) güvenilir kurum kuruluş ve ülkelerden elde edilen sertifikalarda yazılı olan 'ürün organiktir', 'hayvan açık alanda yemlenmiştir' (free-range) gibi ibareler etin kabul edilebilirliğini ve albenisini arttırdığını vurgulamışlardır.

Napolitano ve ark (2010), etiketlerinde ve sertifikalarında yeterli bilgi olmadan, tüketicilerin organik sığır eti algısının geleneksel sığır eti algısından daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar, tüketicilerin organik sığır etine dair beklenen beğenilerini alışlagelmiş (geleneksel) sığır etine göre daha yüksek puanla değerlendirdiklerini belirtmişlerdir. Bu durum tüketicilerin ürün kalitesi ve güvenliği üzerinde organik üretimin faydalı etkilerinin olabileceği düşüncesiyle açıklanmıştır. Bununla birlikte Walshe ve ark (2006), organik ve geleneksel sığır eti arasında benzer duyu(m)sal özelliklerin tüketiciler tarafından ortaya konulduğunu bildirmişlerdir. Organik olarak elde edilen etlerde dikkate alınması gereken en

önemli hususun, organik et üretiminin, geleneksel üretime göre maliyetinin daha yüksek olmasıdır. Dolayısıyla bu türden bir üretim belirli bir tüketici kitlesine yöneliktir. Burada dikkate alınması gereken husus; tüketicinin organik olarak üretimi yapılan hayvan etlerine ödeme istekliliğinin olup olmamasıdır. Organik ete ödeme yapma istekliliği bölgeye ve yaşam biçimine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Nitekim bazı araştırmacılar (Dransfield ve ark 2005) ‘olası’ ve ‘organik gıda’ tüketicileri olarak sınıflandırılan İspanyol tüketicilerin organik kırmızı et için %14 ve %19 arasından daha fazla ödeme yapma isteğinde olduklarını belirlemişlerdir. Ancak bu oranın diğer Avrupa ülkelerinde daha düşük seviyede (%5) olduğu, genel tüketicilerin ise sadece beşte birinin organik domuz etine geleneksel biçimde üretilmiş domuz etinden %20 daha fazla ödeme yapmaya istekli olduğu belirlenmişti. Bu durum pazarlama stratejilerinin oluşturulmasında üreticiler tarafından dikkate alınmalıdır.

Organik üretimle bağlantılı bir diğer özellik de üretim sistemidir. Kuzu eti ve sığır eti tercihinde, mera-esaslı üretim sistemleri konsantre yemle beslenen üretim sistemlerine kıyasla tüketiciler tarafından genellikle en çok tercih edildiği belirlenmiştir (Font- i- Furnols ve ark 2009; Font- i- Furnols ve ark 2011). Muhtemelen bunun nedeni merada beslenen hayvanlardan elde edilen etin daha sağlıklı, lezzetli, doğal ve çevre dostu et olduğuna dair inançlar ve beklentilerden kaynaklanmaktadır (Font-i -Furnols ve ark 2011).

#### 4. SONUÇ

Et ve et ürünleri insan beslenmesinde önemli bir protein kaynağını temsil etmekte ve bu ürünlerin kalitesi daha çok arzu edilen/istenen bir ürün elde etmek için düzenlenebilen iç ve dış parametrelere göre çeşitlilik göstermektedir. Tüketiciler ürün zincirinin son basamağı oluşturduğundan, onların davranış şekillerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak et ve et ürünlerine yönelik tüketici davranışlarını etkileyen birçok faktör ve belirleyici bulunmaktadır. Bu yüzden tüketicilerin tercihleri, davranışları ve et ve et ürününe dair algıları heterojen bir yapı göstermektedir. Tüketiciler tarafından etin tercih edilmesi sadece etin görünümlüne, duyu(m)sal özelliklerine, beslenmedeki yeri ve önemine göre değil aynı zamanda psikolojik ve pazarlama hususlarına da dayanmaktadır. Bu bağlamda et ve tüketici arasındaki ilişki oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu karmaşık yapı yeterince anlaşıldığında, et endüstrisi içerisinde rekabet kabiliyeti en etkili düzeylere çıkarılabilir. Örneğin bilgi sağlama ve aktarma stratejileri, daha elverişli, daha kullanışlı, sağlıklı ve çevre dostu seçenekler için tüketici onayını artıracak etiket ve bilgiler özellikle et endüstrisi içerisinde etkili olabilir. Buna ilaveten et ve et kültürü hakkında daha kapsamlı bilgi daha doğru beklentiler yaratabilir, böylelikle belirsizlikler azaltılarak beklentiler somut ürün niteliklerine bağlanabilir.

### **Açıklama**

Bu makale, **International Congres on Food of Animals «Industry Partnership»** isimli **10-13 Kasım 2016 tarihinde GİRNE/KKTC** yapılan kongrede sözlü sunulmuş olup, kongre kitabında özet olarak yayınlanmıştır.



## KAYNAKÇA

- Aaslyng MD, Oksama M, Olsen EV, Bejerholm C, Baltzer M, Andersen G, Bredie WLP, Byrne DV, Gabrielsen G, 2007. The impact of sensory quality of pork on consumer preference. *Meat Sci.*, 76, 61–73,
- Allen CD, Fletcher DL, Northcutt JK.1998. The relationship of broiler breast color to meat quality and shelf life. *Poult Sci* 77:361–366
- Arkonaç, SA. (1998). Psikoloji: Zihin Süreçleri Bilimi, Alfa Yayınları, 2. Baskı. İstanbul.
- Axelsson ML, Brinberg D, 1989. A social-psychological perspective on food-related behaviour. New-York: Springer-Verlag.
- Bello Acebrón L, Calvo Dopico D, 2000. The importance of intrinsic and extrinsic cues to expected and experienced quality: An empirical application for beef. *Food Quality and Preference*, 11, 229–38
- Bernabéu R, Tendero A, 2005. Preference structure for lamb meat consumers. A Spanish case study. *Meat Sci.*, 71, 464–470
- Carpenter CE, Cornforth DP, Whittier D, 2001. Consumer preferences for beef color and packaging did not affect eating satisfaction. *Meat Sci.*, 57, 359–363
- Channon HA, Kerr MG, Walker PJ, 2004. Effect of Duroc content, sex and ageing period on meat and eating quality attributes of pork loin. *Meat Sci.*, 66,881–88
- Corcoran K, Bernués A, Manrique E, Pacchioli T, Baines R, Boutonnet JP, 2001. Current consumer attitudes towards lamb and beef in Europe. *Options Méditerranéennes*, A46,75–79 (Retrieved from:<http://ressources.ciheam.org/om/pdf/a46/01600115.pdf>)
- Cross HR, Durland PR, Seideman SC .1986. Sensory qualities of meat. In: Bechtel PJ (ed) *Muscle as food*. Academic Press, New York, pp 297–320
- De Boer J, Boersema JJ, Aiking K, 2008. Consumers' motivational associations favouring free-range meat or less meat. *Ecological Economics*, 68, 850–860
- Deliza R, MacFie HJH, 1996. The generation of sensory expectations by external cues and its effect on sensory perception and hedonic ratings: A review.*J. Sensory Studies*, 11, 103–128
- Dransfield E, Ngapo TN, Nielsen NA, Bredahl L, Sjöden PO, Magnusson M, Campo MM, Nute GR, 2005. Consumer choice and suggested price for pork as influenced by its appearance, taste and information concerning country of origin and organic pig production. *Meat Sci.*, 68, 61–70
- Du Plessis HJ, du Rand GE, 2012. The significance of traceability in consumer decision making towards Karoo lamb. *Food Research International*, 47, 210–17
- Font-i-Furnols M, Guerrero L, 2014. Consumer preference, behavior and percep-

- tion about meat and meat products: An overview. *Meat Sci.* 98, 361–371
- Font i Furnols M, San Julián R, Guerrero L, Sañudo C, Campo MM, Olleta JL, Oliver MA, Cañeque V, Álvarez I, Díaz MT, Branscheid W, Wicke M, Nute GR, Montossi F, 2006. Acceptability of lamb meat from different producing systems and aging time to German, Spanish and British consumers. *Meat Sci.*, 72, 545–554
- Font i Furnols M, Realini CE, Guerrero L, Oliver MA, Sañudo C, Campo MM, Nute GR, Cañeque V, Álvarez I, San Julián R, Luzardo S, Brito G, Montossi F, 2009. Acceptability of lamb fed on pasture, concentrate or combinations of both systems by European consumers. *Meat Sci.*, 81, 196–202
- Font i Furnols M, Realini C, Montossi F, Sañudo C, Campo MM, Oliver MA, Nute GR, Guerrero L, 2011. Consumer's purchasing intention for lamb meat affected by country of origin, feeding system and meat price: A conjoint study in Spain, France and United Kingdom. *Food Quality and Preference*, 22, 443–451
- Groom G.M. (1990) Factors affecting poultry meat quality. In : Sauveur B. (ed.). *L'aviculture en Méditerranée*. Montpellier: CIHEAM, p. 205-210 (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens; n. 7)
- Grunert KG, 2006. Future trends and consumer lifestyles with regard to meat consumption. *Meat Sci.*, 74, 149–160
- Grunert KG, Bredahl L, Brunsø K, 2004. Consumer perception of meat quality and implications for product development in the meat sector—a review. *Meat Sci.*, 66, 259–272
- Guerrero L, Claret A, Verbeke W, Vanhonacker F, Enderli G, Sulmont-Rossé C, Hersleth M, Guàrdia MD, 2012. Crosscultural conceptualization of the words traditional and innovation by means of sorting task and hedonic evaluation. *Food Quality and Preference*, 25, 69–78
- Gürbüz Ü. 2009. “Mezbaha Bilgisi ve Pratik Et Muayenesi” S.Ü Basımevi Konya s.9-10
- Gürbüz Ü, Kahraman HA, Arife Ezgi Telli AE, Biçer Y, ve Doğruer Y (2022). Comparison of meat quality characteristics of dry aged lamb loins and optimization of dry aging process. *Vet Res Forum*. 2022 Mar; 13(1): 21–27.
- Holm L, Møhl M, 2000. The role of meat in everyday food culture: An analysis of an interview study in Copenhagen. *Appetite*, 34, 277–283.
- Imami D, Chan-Halbrendt C, Zhang Q, Zhllima E, 2011. Conjoint analysis of consumer preferences for lamb meat in Central and Southwest Urban Albania. *International Food and Agribusiness Management Review*, 14, 111–225
- Igrn I (1989) Meat quality : defining the term by modern standards. *Fleischwirtschaft* 69 1268-1270, 1989.
- John KA, Maalouf J, Barsness CB, Yuan K, Cogswell ME, Gunn JP (2016) Do lower calorie or lower fat foods have more sodium than their regular counterparts? *Nutrients* 8:511

- Kahraman HA ve Gürbüz Ü. 2019. Effects of three aging methods on the Longissimus lumborum muscle from Holstein-Friesian steers. *Med. Weter.* 2019, 75 (3), 179-184.
- Korzen S, Lassen J, 2010. Meat in context. On the relation between perceptions and contexts. *Appetite*, 54, 274-281.
- Maltin C, Balcerzak D, Tilley R, Delday M, 2003. Determinants of meat quality: Tenderness. *Proceedings of the Nutrition Society*, 62,337-347.
- Matsuishi M, Igeta M, Takeda S, Okitani A, 2004. Sensory factors contributing to the identification of the animal species of meat. *J. Food Sci.*, 69, S218-S220.
- Mesías FJ, Escribano M, Rodríguez de Ledesma A, Pulido F, 2005. Consumers' preferences for beef in the Spanish region of Extremadura: A study using conjoint analysis. *J. Sci. of Food and Agricult.*, 85, 2487-494
- Mottram DS, 1998. Flavour formation in meat and meat products: A review. *Food Chemistry*, 62, 415-24
- Napolitano F, Braghieri A, Piasentier E, Favotto S, Naspetti S, Zanolini R, 2010. Effect of information about organic production on beef liking and consumer willingness to pay. *Food Quality and Preference*, 21, 207-212.
- Ngapo TM, Martin, J. F., & Dransfield, E. 2007. International preferences for pork appearance: I. Consumer choices. *Food Quality and Preference*, 18, 26-36.
- Pannier L, Gardner GE, Pearce KL, McDonagh M, Ball AJ, Jacob RH, Pethick DW, 2014. Associations of sire estimated breeding values and objective meat quality measurements with sensory scores in Australian lamb. *Meat Sci.*, 96, 1076-1087.
- Realini CE, Font i Furnols M, Guerrero L, Campo MM, Sañudo C, Nute GR, Álvarez I, Cañeque V, Brito G, Montossi F, Oliver MA, 2009. Effect of finishing diet on consumer acceptability of Uruguayan beef in the European market. *Meat Sci.*, 81, 499-506.
- Realini C E, Kallas Z, Pérez-Juan M, Gómez I, Olleta JL, Beriain MJ, Alberti P, Sañudo C, 2014. Relative importance of cues underlying Spanish consumers' beef choice and segmentation, and consumer liking of beef enriched with n-3 and CLA fatty acids. *Food Quality and Preference*, 33, 74-85.
- Reicks AL, Brooks JC, Garmyn AJ, Thompson LD, Lyford CL, Miller MF, 2011. Demographics and beef preferences affect consumer motivation for purchasing fresh steaks and roasts. *Meat Sci.*, 87, 403-411.
- Resconi VC, Campo MM, Font i Furnols M, Montossi F, Sañudo C, 2009. Sensory evaluation of castrated lambs finished on different proportions of pasture and concentrate feed systems. *Meat Science*, 83, 31-37.
- Rhee KS, Ziprin YA, 1996. Identification and acceptance of lamb versus beef and pork by consumers and experienced sensory panelists. *J. Muscle Foods*, 7(2), 243-453.

- Sañudo C, Enser M, Campo MM, Nute GR, María G, Sierra I, Wood JD, 2000. Fatty acid composition and sensory characteristics of lamb carcasses from Britain and Spain. *Meat Sci.*, 54, 339–346
- Sasaki K, Mitsumoto M, 2004. Questionnaire-based study on consumer requirements for beef quality in Japan. *J. Animal Sci.*, 75, 369–376.
- Sitz BM, Calkins CR, Feuz DM, Umberger WJ, Eskridge JM, 2005. Consumer sensory acceptance and value of domestic, Canadian, and Australian grass-fed beef steaks. *J. Animal Sci.*, 83, 2863–2868.
- Smith MC, Walker DA, Hamidova N, 2012. A structural analysis of the attitudes toward science scale: attitudes and beliefs about science as a multi-dimensional composition. Annual Meeting of the American Educational Research Association (Vancouver, Canada) [http://scienceinthemoment.cedu.niu.edu/scienceinthemoment/reports/SmithWalkerHamid\\_AttilBeliefs.pdf](http://scienceinthemoment.cedu.niu.edu/scienceinthemoment/reports/SmithWalkerHamid_AttilBeliefs.pdf).
- Steenkamp JBEM, 1990. Conceptual model of the quality perception process. *Journal of business research*, 21, 309-33. Erişim Tarihi, 30.05.2016. Erişim adresi, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/014829639090019A>
- Straadt IK, Aaslyng MD, Bertram HC, 2013. Sensory and consumer evaluation of pork loins from crossbreeds between Danish Landrace, Yorkshire, Duroc, Iberian and Mangalitza. *Meat Sci.*, 95, 27–35.
- Troy DJ, Kerry JP, 2010. Consumer perception and the role of science in the meat industry. *Meat Sci.*, 86, 214–226.
- Van Wezemael L, Ueland O, Rødbotten R, De Smet S, Scholderer J, Verbeke W, 2012. The effect of technology information on consumer expectations and liking of beef. *Meat Sci.*, 90, 444–50
- Verbeke W, De Smet S, Vackier I, Van Oeckel MJ, Warnants N, Van Kenhove P, 2005. Role of intrinsic search cues in the formation of consumer preferences and choice for pork chops. *Meat Sci.*, 69, 343–354.
- Verbeke W, Ward RW, 2006. Consumer interest in information cues denoting quality traceability and origin: An application of ordered probit models to beef labels. *Food Quality and Preference*, 17, 453–67.
- Verbeke W, Rutsaert P, Bonne K, Vermeir I, 2013. Credence quality coordination and consumers' willingness-to-pay for certified halal labelled meat. *Meat Sci.*, 95, 790–797.
- Verlegh PWJ, Steenkamp JBEM, 1999. A review and meta-analysis of country-of-origin research. *J. Economics Psychology*, 20, 521–546.
- Walshe BE, Sheehan EM, Delahunty CM, Morrissy PA, Kerry JP, 2006. Composition, sensory and shelf life stability analysis of Longissimus dorsimuscle from steers reared under organic and conventional production systems. *Meat Sci.*, 73, 319–325.

## **BÖLÜM 8**

### **LİQUİDAMBAR AĞAÇLARI (GÜNLÜK AĞACI, SIĞLA AĞACI) VE HEKİMLİKTE KULLANIM ALANLARI**

*Reyda KIYICI<sup>1</sup>, Hasan Altan AKKAN<sup>2</sup>,  
Mehmet KARACA<sup>3</sup>*

1 Dr. Öğr.Üyesi Reyda Kıyıcı, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Gıda Tarım Hayvancılık Meslek Yüksek Okulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Süt ve Besin Hayvanı Yetiştiriciliği Programı, ORCID ID: 0000\_0002\_0667\_5477

2 Prof. Dr. Hasan Altan Akkan, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, ORCID ID: 0000\_0002\_5115\_7687

3 Prof. Dr. Mehmet Karaca, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, ORCID ID: 0000\_0002\_6070\_2819

## 1. GİRİŞ

Ülkemizde günlük ya da sığla ağacı olarak bilinen, boyu 20 metre-ye kadar ulaşabilen, kışın yapraklarını dökmeyen *Liquidambar orientalis* (L. *Orientalis* Mill.) bitkisi Anadolu Sığla Ağacı olarak adlandırılmaktadır (Kahya, 2015). *Liquidambar* kelimesi Latince sıvı manasına gelen ‘liquidus’ ve Arapçada genel olarak güzel kokulu maddelere verilen ‘amber’ sözcüğünü tanımlamakta ve ‘güzel kokulu sıvı’ anlamını taşımaktadır (Arslan ve Şahin, 2016). Dünyada yalnızca ülkemizde yetişen *Liquidambar orientalis* ağacının yerleşim alanları; Denizli, Burdur, Antalya ve Muğla’nın Fethiye, Ortaca, Dalaman, Köyceğiz, Marmaris ve Milas olarak bildirilmektedir. Bu ağacın dışında *Liquidambar formosana* Hance (L. *formosana*), *Liquidambar styraciflua* (L. *styraciflua*) ve *Liquidambar acalycina* (L. *acalycina*) olmak üzere dünyanın diğer bölgelerinde yetişen başka sığla ağacı türleri bulunmaktadır (Acar, 1993; Acatay, 1963; Atay, 1985; Davis, 1982; İstek and Hafizoğlu, 2004; Kahya, 2015; Karadeniz ve ark., 2013, Arslan ve Şahin, 2016).

Sığla ağacının tıbbi özelliklerinin çoğu, yapraklardan elde edilen uçucu yağların yanı sıra storakstan gelir. *Styrax* olarak da adlandırılan Storaks, sığla ağaçlarının dış kabuğuna zarar verilerek üretilir. Ağaç yaralandığında, iç kabuk bir balzam üretir. L. *Orientalis* veya Türk sığlasından üretilen Storaks Asya storaksı, L. *styraciflua*’dan elde edilen Storaks ise Amerikan storaksı (Sweet gum, Red gum, *Styrax Americanus*, White Peru Balsam) olarak adlandırılır. Storax’ın, Paleo-Hint Dönemi’nde (yaklaşık MÖ 10.000-7000) Aztek İmparatorluğu’na kadar uzanan tıbbi kullanımları bildirilmiştir. Eski Aztekler’in, kaynatılmış, grimsi kahverengi, yapışkan, opak sıvıyı toplayarak cilt enfeksiyonları ve diğer rahatsızlıklar için bir tedavi yöntemi olarak kullandığı belirtilmiştir. Herodot, Hippokrates, Dioscorides ve İbn-i Sina günlük yağının güç verici, yatıştırıcı, idrar söktürücü, romatizma ağrılarını giderici, dini törenlerde tütsü, yara iyileştirici, iştah arttırıcı, öksürük kesici, iltihap giderici, balgam söktürücü etkilerinin olduğunu bildirmektedirler (Kahya, 2015). Storaksa ek olarak, sığla ağacının özsuyu tütsü olarak yakıldığı veya yatıştırıcı olarak tütün yapraklarıyla karıştırıldığı (Virginia Tech. Non.) ayrıca sabun yapımında, kozmetik ürünlerinde, parfümlerde, yapıştırıcı ve cila endüstrisinde sabitleyici olarak kullanıldığı ifade edilmektedir (Lost Creek Witch).

Ülkemizde sığla yağının üretimi günlük ağacının gövdesinin usulüne uygun yaralanmasıyla çıkartılan kısımlarının kaynatılıp süzülmesi gibi bir takım işlemlerden geçirilmesiyle sağlanmaktadır (Arslan ve Şahin, 2016).

Sığla balzamından uçucu gaz kromatografisi ve kütle spektrometresi kullanılarak yapılan analiz çalışmaları sonucunda L.*orientalis*’in esansiyel yağ içeriğinde birçok bileşik belirlenmiştir (İstek, 1994; Hafizoğlu ve ark., 1996; Kim ve Seo, 2008; Fernandez, 2005; İstek ve Hafizoğlu, 2005).

Sığla yağının uçucu bileşenleri (İstek, 1994; Hafizoğlu ve ark. 1996; Kim ve Seo 2008; Fernandez 2005).

Bileşikler	Fernandez ve ark 2005	Hafizoğlu ve ark 1996	Kim ve Seo 2008	İstek 1994
Stiren	x	x	x	x
$\alpha$ -Pinen	x	x	x	x
Kamfenen		x		x
$\beta$ -Pinen	x	x	x	x
$\beta$ -Mirsen		x		
Benzaldehid			x	
Benzil alkol			x	
$\alpha$ -Fellandren		x		
Metilstiren		x		
$\alpha$ -Terpinen		x		
p-Simen		x		
Limonen		x		x
$\gamma$ -Terpinen		x		
Asetofenon		x	x	x
Terpinolen		x		
p-Etilfenol		x		x
1-fenil-1-etanol			x	
4-Terpineol		x		
$\alpha$ -Terpineol		x		
3-Fenilpropanol		x		x
Sinnamaldehyd		x	x	
Sinnamil alkol		x	x	x
Hidrosinnamil alkol			x	
Etil sinnamat		x		
$\beta$ -Karyofilen	x		x	

*x: Liquidambar ağacından elde edilen uçucu bileşenler.*

## 2. SIĞLANIN TIBBİ ÖZELLİKLERİ

### 2.1. ANTİBAKTERİYEL ETKİ

Asya storaksının içeriğinde sinamik asit, sinnamil sinamat, 3-fenipropil sinamat, etil sinamat, benzil sinamat, stiren gibi çeşitli sinnamik asit bileşikleri ve vanilin içerdiği bildirilmiştir (Günther E, 1952) Yapılan çalışmalar ile sinnamik asitin, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Sova M, 2012).

Sağdic ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, *L. orientalis*'ten %0,1 ile %10 arasındaki konsantrasyonlarda üretilen storaksın antimikrobiyal

özelliklerini bir agar difüzyon yöntemi kullanarak 20 farklı bakteri suşu ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar *Proteus vulgaris* ve *Enterobacter aerogenes* gibi Gram negatif bakterilerin storaxa karşı duyarlı olduğunu gösteren küçük inhibisyon bölgelerinin (6-8mm) oluştuğu gözlemlenmiştir. Farklı storax konsantrasyonlarında *Bacillus cereus* ve *Bacillus subtilis* gibi Gram pozitif bakteriler ile Gram negatif bir bakteri olan *Pseudomonas fluorescens*'in inhibe olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Gram pozitif bakteriler *Bacillus brevis*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, *Myobacterium smegmatis* ve *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif bakteriler *Klebsiella pneumonia* ve *Pseudomonas* dahil olmak üzere, birçok bakteri storax tarafından inhibe edilmiştir. Buna karşın en yüksek konsantrasyonda bile *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus megaterium* ve *Listeria monocytogenesis*'in yanı sıra Gram negatif bakteriler *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli* ve *Yersinia enterocolitica*'nın storaksa dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, *L. orientalis*'ten elde edilen storaxın Hem Gram pozitif hem de Gram negatif bazı bakterilere karşı antimikrobiyal etkinliğini açıkça göstermektedir (Sağdic ve ark., 2005).

Eke Bayramoğlu (2010) deri endüstrisinde sığıla yağının çeşitli bakterilere karşı etkili olduğunu ve bu sektörde bakterisid olarak kullanılabileceğini bildirmektedir. Başka bir çalışmada Oskay ve Sarı (2007) sığıla yağının 13 farklı bakteri üzerinde etkili olduklarını tespit etmişlerdir. Aydınöz ve Bulut (2014) sığıla yağı içerisinde %45 oranında sinnamik asit bulunduğunu ve bu maddenin antibakteriyel etkiye sahip olabileceğine vurgu yapmaktadır. Antibakteriyel etkiye ilişkin benzer bulgular Keskin ve Güvensen (2022) tarafından da bildirilmektedir. Okmen ve ark (2017) mastitis olgularına neden olan bakteriyel etkenlerden *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif *Staphylococcus*'lara karşı günlük ağacının farklı ekstraktlarının antibakteriyel etkisini belirlemişlerdir.

## 2.2.ANTİVİRAL ETKİ

Kuş gribinin (influenza A, H5N1), domuz gribinin (H1N1) ve diğer grip virüslerinin tedavisinde olarak kullanılan oseltamivir fosfat'ın endüstriyel sentezi için gerekli tek kaynak şikimik asittir. Çin yıldız anasonu (*Illicium verum*), bu ilacın üretimi için kullanılan şikimik asidin ilk kaynağıydı. Bununla birlikte, günümüzde üretilen şikimik asidin bir kısmı hala farklı bitki kaynaklarından elde edilse de çoğu, biyosentetik yollarla *E. coli*'den şikimik asit üretimi sağlanmaktadır (Bradley, 2005; Krämer M ve ark, 2003). Yapılan çalışmalarda sığıla ağaçlarının, özellikle *L. styraciflua* yapraklarının (Plouvier, 1960), kabağının (Martin ve ark, 2010) ve genç tohumlarının (Enrich ve ark, 2008) şikimik asit içerdiği bildirilmiştir. Değerli şikimik aside sahip olmanın yanı sıra, sığıla özütlerinin, virüsün nöraminidaz aktivitesini (NA) inhibe ederek H1N1 virüsünü doğrudan engellediği de gösterilmiştir. Nöraminidaz virüs replikasyonunda yer alır ve



enfeksiyonu kolaylaştırabilir; (An ve ark, 2009) nöraminidaz aktivitesinin inhibisyonunu sağlamak oseltamivir ve diğer mevcut ve gelişmekte olan antiviral ilaçların hedefidir.

Yapılan bir çalışmada NA'yı in vitro baskılayan beş ekstrakt bir hücre kültürü modelinde influenza A H1N1 virüsünü inhibe etme yetenekleri açısından değerlendirilmiştir. Özler, virüsle 2 saat kuluçkalanmış, seri olarak seyreltilmiş, daha sonra Madin-Darby köpek böbrek (MDCK) hücrelerine ilave edilerek, ardından 2 saatlik bir inkübasyon yapılmıştır. Ekstraktların konsantrasyonları 0 ila 250 µg/ml arasında değişmiştir. Hücreler daha sonra yıkanıp üç gün daha kültürlenmiş ve hücre canlılığı, virüs istilası, sitopatik etki (CPE) yönünden konakçı hücreye verilen hasar incelendiğinde virüs istilası, hücre süpernatanlarında NA ölçülerek belirlenmiştir. Beş ekstraktın tümünün, virüsün CPE ve NA'sını doza bağlı bir şekilde azaltabildiği tespit edilmiştir. Hücrelere virüs eklendiğinde, CPE'nin hücre canlılığını %25'e düşürdüğü, hücrelere 200 µg/ml L. formosana ekstraktının eklenmesi ile hücre canlılığının %50'ye çıktığı ve virüsün nispi aktivitesinin %25'e düştüğü belirlenmiştir (Tian ve ark, 2011). Bu nedenle, sığla ağaçları, şikimik asit ve H1N1 virüsünü etkili bir şekilde inhibe eden özler içerdiklerinden, antiviral ilaçlar için değerli kaynaklardır.

### 2.3.ANTİOKSİDAN ETKİ

Alzheimer hastalığı ve ateroskleroz gibi birçok kronik hastalık ile kanser, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun neden olduğu oksidatif hasarla ilişkilendirilmiştir. Antioksidanlar, serbest radikali daha kararlı hale getirmek için bir elektron veya hidrojen atomu bağışlayarak ROS ve diğer serbest radikalleri ortadan kaldıran indirgeyici maddelerdir ve böylece daha fazla oksidasyon reaksiyonlarını inhibe eder. Vücutta sentezlenen antioksidanlar, ROS'un hücrelere verdiği hasarı engellemeye yardımcı olur; bununla birlikte sentezlenen miktarlar genellikle yetersizdir ve eksojen antioksidan kaynakları gereklidir. Liquidambar formosana, L. styraciflua ve L. orientalis'in üç türünün antioksidan potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. L. orientalis buharla damıtma (SD) ve süper kritik karbon dioksit (SCCO<sub>2</sub>) ekstraksiyonuna tabi tutulmuş ve elde edilen ürünler gaz kromatografisi ve kütle spektrofotometresi (GC-MS) ile analiz edilip 1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) testi kullanılarak radikal süpürücü aktiviteleri test edildiğinde L. orientalis'in hem SCCO<sub>2</sub> hem de SD ekstraktları, yaygın olarak kullanılan sentetik antioksidan bütillenmiş hidroksitoluene (BHT) pozitif kontrol için %91'e kıyasla, DPPH serbest radikallerini sırasıyla %89 ve %91 oranında azaltabildikleri için yüksek antioksidan özellikler gösterdiği bildirilmiştir. L. orientalis'in yüksek antioksidan kapasitesi, yüksek konsantrasyondaki oksijenli monoterpenlere ve monoterpen keton gruplarına bağlanmıştır (Topal ve ark, 2008).

Ulusoy ve ark (2021) Köyceğiz yöresinden elde edilen *Liquidambar orientalis* bitkisinden elde edilen ekstraktlarda bu bitkinin antioksidan madde içeriklerini flavonoid ve total fenolik bileşikler olarak tespit etmişlerdir. Duru ve ark (2002) ile Tunalier ve ark (2002) da sıgla yağının içerisinde bulundurduğu muhtemelen sinnamik asit vasıtasıyla antioksidan kapasiteye sahip olduklarını bildirmektedirler. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada Okmen ve ark. (2017) sıgla yağının antioksidan özelliğini tespit etmişlerdir.

#### 2.4.ANTİENFLAMATUVAR ETKİ

Oksidatif stres ve ROS'un pro-inflamatuar sitokin üretimini tetiklediği ve bu durumun inflamasyona yol açtığı, yangısal reaksiyonların da ROS ürettiği bilinmektedir (Mittal ve ark, 2014) Ateroskleroz, Crohn hastalığı ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların kronik inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmektedir. *L. styraciflua*'nın yaprak ve gövdelerinden elde edilen yağların 5-lipoksigenaz (5-LOX) inhibisyonu ölçülerek anti-inflamatuar aktiviteleri incelenmiştir. Lipoksigenazlar, linolenik ve araşidonik asitler gibi yağ asitlerinin oksijenlenmesini katalize eder. Araşidonik asidin oksidasyonu, bir grup lipid proinflamatuar mediatör olan lökotrienlerin sentezindeki ilk adımdır; bu nedenle, 5-LOX aktivitesinin azaltılması, inflammatuar yanıtın azalmasına yol açabilir. *L. styraciflua*'nın anti-inflamatuar özellikleri ayrıca, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan karaciğer kanseri hücrelerinde (HepG2 hücreleri) inflammatuar mediatör PGE2'nin üretimini ölçmek için enzim bağlantılı immünosorbent testinin (ELISA) kullanıldığı bir prostaglandin E2 (PGE2) testi ile de ölçülmüştür. LPS ile uyarılan HepG2 hücrelerine sap veya yaprak yağlarının eklenmesi, yağ ilavesi olmadan LPS ile uyarılan hücrelere kıyasla, PGE-2 seviyelerini sırasıyla %39.66 ve %26.46 oranında azalttığı bildirilmiştir. Yaprak ve gövde yağları GC-MS ile analiz edilmiş ve küçük miktarlarda  $\beta$ -karyofillen oksit (%0.1 ila %0.5) tespit edilmiş ve bu bileşiğin 5-LOX inhibisyonundan sorumlu olduğu düşünülmüştür. Buna ek olarak, siklooksijenaz-2 inhibitörleri olarak da bilinen  $\beta$ -karyofillen ve  $\alpha$ -humulen de yaprak ve sıgla ağacı gövde yağlarında belirlenmiş ve bu bileşiklerin de *L. styraciflua*'nın iltihap önleyici özelliklerini daha da artırabileceği belirtilmiştir (El-Readi ve ark, 2013).

Albayrak (2019), ülkemizde yetişen *Liquidambar orientalis* var. *Orientalis* ve *Liquidambar orientalis* var. *Integriloba*'nın uçucu yağ, ekstre ve saf maddelerinin antiinflamatuvar aktivitelerini COX-1 ve COX-2 (siklooksijenaz1 ve 2) enzim inhibisyon yöntemlerine göre değerlendirmiş ve bitkide bulunan  $\alpha$ -terpineolün, terpinen 4-ol'den daha yüksek antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu rapor etmiştir.

## 2.5.ANTİHİPERTANSİF ETKİ

Yaygın şekilde yüksek tansiyon olarak bilinen hipertansiyon, tedavi edilmediği takdirde kalp hastalığı riskini artırabilecek ciddi bir rahatsızlıktır. Anjiyotensin II (Ang II), Ang II tip 1 reseptörü (AT1) ile ilişkili olduğundan vazokonstriksiyona yol açar ve bu da kan basıncının artmasına neden olur. Ang II ve AT1 arasındaki eylemi seçici olarak bloke etmek için antagonist reseptör blokerlerinin geliştirilmesi, hipertansiyon için etkili bir tedavi haline gelmiştir. Ohno ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada  $Ca^{2+}$ 'nın hücre içi floresan göstergesi olan fura 2-AM ile ön işleme tabi tutulmuş AT1 reseptörünü kararlı bir şekilde eksprese eden bir insan hücre hattını kullanarak Ang II reseptörlerine karşı antagonist etkisini belirlemek için 435 bitki özü taramışlardır. Yapılan bu ön çalışmalarda, *L. styraciflua* reçinesinden elde edilen bir etanol özütünün  $Ca^{2+}$  alımını baskılayabildiğini göstermiştir. Bu nedenle, benzil sinamat ve benzil benzoat olmak üzere iki aktif bileşiğe ayrılıp bu bileşiklerin hipertansiyonu azaltma yetenekleri değerlendirilmiştir. Her iki bileşiğin de 24 saat sonra 100 µg/ml'de hücreler için sitotoksik olmadığı ve sırasıyla 47.2 µg/ml ve 107.2 µg/ml IC50 değerleriyle doza bağlı bir şekilde Ang II'yi bastırdığı bulunmuştur. Piyasaya sürülen ilk Ang II agonisti olan Losartan, pozitif kontrol olarak kullanılmış ve 2.4 µg/ml'lik bir IC50 değeri üretmiştir. Araştırmacılar farelere 2 mg/kg ve 10 mg/kg benzil benzoat ve kan basıncını arttırmak için 30 dakika sonra 100 µg/kg Ang II uygulamışlardır. Sistolik arter basıncı, enjeksiyondan önce ve Ang II verilmesinden 4 dakika sonra ölçülmüş, benzil benzoat ile ön işleme tabi tutulan fareler, tedavi edilmeyen kontrollere kıyasla kan basıncı yükselmesinde önemli bir azalma göstermiştir. Yazarlar ayrıca, 3-metilbenzil benzoat ve 3-metilbenzil 2'-nitrobenzoatın, Ang II ile uyarılan  $Ca^{2+}$  alımını üzerinde 10 kattan daha fazla aktivite gösterdiği benzil benzoat türevleri de hazırlamışlardır. Sonuç olarak, *L. styraciflua*'nın reçinesinde bulunan benzil sinamat ve benzil benzoat gibi bileşenlerin hipertansiyon tedavisinde faydalı olabileceği kanısına varmışlardır (Ohno ve ark, 2008).

## 2.6.ANTİHEPATOTOKSİK ETKİ

Karaciğer, kimyasalların detoksifikasyonu ve ilaçların metabolize edilmesi gibi insan vücudunda birçok önemli rol oynar. Tedavi amaçlı kullanılan kimyasallar ve ilaçlar karaciğer hasarına neden olabilir ve bu sebeple karaciğere koruma sağlayan ilaçları bulmak hayati önem taşır. *L. formosana*'nın meyvelerinden elde edilen ham ilaç "rorotsü" Tayvan'da uzun süredir antihepatotoksik bir ajan olarak kullanılmaktadır (Konno ve ark, 1988). Yapılan bir çalışmada *L. formosana*'nın dikenli meyvelerinin metanol özleri, aktif bileşenlere ayrılmış ve in vitro antihepatotoksik aktiviteleri için test edilmiştir. Ekstraktın ana bileşenleri bertulonik asit, 28-noroleanonik asit, karyofillen oksit, (-)-bornil sinamat, styracin ve gli-

sirizindir. Birincil kültürlenmiş sıçan hepatositleri, 0.01, 0.1 veya 1.0 mg/ml'de seçilmiş *L. formosana* türevli bileşiklerle önceden inkübe edilmiş, ardından sitotoksisiteyi indüklemek için karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) veya galaktozamine (GalN) tabi tutulmuştur. Daha sonra hücreler glutamik-piruvik transaminaz (GPT) aktivitesi yönünden izlenmiştir. GPT, karaciğer hasarı sırasında yükselen bir grup alanin transaminaza aittir. Araştırmacılar yukarıda adı geçen bileşiklerin 1.0 mg/ml konsantrasyonda bertulonik asit, CCl<sub>4</sub> veya GalN ile indüklenen hücrelerde GPT seviyelerini önemli ölçüde azalttığını, Bertulonik asitin, CCl<sub>4</sub> ile hasar görmüş ve GalN ile indüklenen hücrelerde GPT seviyelerini sırasıyla %68 ve %47 oranında düşürdüğünü tespit etmişler ve *L. formosana*'nın meyvelerinden elde edilen ham ilaçların antihepatotoksik etkisinin, bertulonik asidin varlığı ile açıklanabileceğine vurgu yapmışlardır (Konno ve ark, 1988)

Aydınöz (2013) de karbontetraklorürün karaciğerde meydana getirdiği toksikasyona karşı Liquidambar orientalisten elde edilen ekstrelerin koruyucu etkisini araştırdığı tezinde yüksek dozlardaki sıgla yağının karaciğer hasarını engellediğini tespit etmiştir.

Bunun dışında Kıyıcı ve ark (2022) sağlıklı ratlara oral yolla 150 mg/kg dozda, 14 gün süreyle verilen sıgla yağının karaciğer ve böbrek üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını rapor etmektedirler.

## 2.7.ANTİKONVÜLSAN ETKİ

Antikonvülzanlar epilepsi tedavisinde kullanılan ve son yıllarda hastaların ruh hallerini stabilize etme yeteneğine sahip oldukları için bipolar bozukluk tedavisinde de tercih edilen ilaçlardır. Yapılan bir çalışmada Guo ve arkadaşları, *L. orientalis* kaynaklı storaksın antikonvülzan ve yatıştırıcı etkilerini in vivo değerlendirmişlerdir. Farelere konvülsiyonları indüklemek için pentilentetrazolü (PTZ) 90mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulamışlardır. Bu uygulama yapılmadan 5, 15 veya 30 dakika önce farklı konsantrasyonlarda (ağızdan 50, 100 ve 200 mg/kg veya burun içinden 12.5, 25 ve 50 mg/kg) storaksı oral veya intranasal yollarla farelere vermişlerdir. PTZ enjeksiyonundan sonra klonik nöbet başlangıcının gecikmesi, epizodun sayısı, süresi ve mortalite üzerindeki etkileri açısından 30 dakika boyunca izlemişlerdir. Storaksın intranasal uygulaması, doza bağlı bir şekilde PTZ'nin neden olduğu nöbetlerden önemli ölçüde koruma sağlamıştır. 50 mg/kg'lık en yüksek konsantrasyonunda, gecikme süresi, tedavi edilmeyen kontrol farelerine kıyasla yaklaşık 10 dakika gecikmiştir. Kontrol grubunda görülen %60'a varan oranı storaks verilen grupta %10 sınırlarına düşürülmüştür. 12.5 ve 25 mg/kg'lık daha düşük dozların gecikme süresi üzerinde çok az etkisi olmuş, ancak ölüm oranını sırasıyla %40 ve %30'a düşürmüştür. 100 ve 200 mg/kg'da oral olarak uygulanan storaks, yalnızca PTZ'den 30 dakika önce uygulandığında ölüm oranını

(%20) azaltmada etkili olmuştur. PTZ enjeksiyonundan 5 veya 15 dakika önce storax uygulandığında hiçbir etki gözlenmemiş ve klonik nöbet başlangıcında önemli gecikmeler belirlenmemiştir. Nazal yoldan uygulanan storaksın PTZ ile indüklenen konvülsiyonlar üzerindeki etkileri, storaks PTZ'den 5 dakika kadar kısa bir süre önce uygulandığında tespit edilmiştir. Bununla birlikte, storax uygulamasından 30 dakika sonra PTZ enjekte edildiğinde hiçbir antikonvülsan aktivite gözlenmemiş, bu da storax'ın hızlı etki başlangıcına sahip olduğunu ancak kısa süreli bir etkiye sahip olduğunu düşündürmüştür. Oral veya nazal olarak uygulanan hiçbir storax dozu, toplam klonik konvülsiyon insidansı üzerinde önemli bir etkiye sahip bulunmamıştır (Guo ve ark, 2011).

Aynı araştırmacılar storaksın yatıştırıcı etkisini belirlemek için, storaksı aynı doz ve yoldan uygulamışlar ve ardından bir lokomotor izleme aparatı ile spontan lokomotor hareketlerinin sayısını izlemişlerdir. Farelerde 1 saat boyunca spontan lokomotor aktiviteleri takip edilmiş, spontan lokomotor hareketlerde azalma sadece oral olarak 100 mg/kg'da storaks verilen grupta gözlenmiştir. Bu veriler, storaksın intranazal uygulamasının nöbetleri azaltmada ve resüsitasyona yardımcı olmada etkili olabileceğini ve storaksın oral uygulamasının anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili olabileceği kanısını doğurmuştur (Guo ve ark, 2011).

## 2.8.YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİ

Öçsel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada storaksın yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu amaçla genç Yorkshire domuzlarının sırtlarında yara oluşturulmuştur. *L. orientalis*'den elde edilen storax, hidrokolloid ve gümüş sülfadiazin ile tedavi edilmiş, yaralardan 4, 8, 14 ve 21. günlerde biyopsi örnekleri alınmış ve histolojik olarak incelenmiştir. 21 gün sonra, storax ile tedavi edilen yaraların, tedavi edilmeyen kontrol grubu ve hidrokolloid grubu ile karşılaştırıldığında daha kalın bir epitel tabakası ile kaplandığı ve daha hızlı yeniden epitelizasyon gösterdiği belirlenmiştir. *L. orientalis* storaksı ile tedavi edilen yaraların epitel kalınlığının, yanıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan gümüş sülfadiazin ile tedavi edilen yara kalınlığına benzer nitelikte olduğu bildirilmiştir. Oriental storaksın epitelizasyonu arttırma sebebinin, sinnamik asit ve esterleri sinnamil sinnamat ve storsinolün varlığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Granülasyon dokusunun storax ile tedavi edilen yaralarda kontrol, hidrokolloid veya gümüş sülfadiazin ile tedavi edilen gruplara kıyasla daha kalın olduğu ve bu durumun storax ile tedavi edilen bu yaralarda daha güçlü bir proliferasyon fazı sağladığı kanaatine varılmıştır (Öçsel H ve ark, 2012).

Altıparmak ve ark. (2019) da ratlarda oluşturdukları yaralar üzerine *Hypericum perforatum*, *Liquidqmbqr orientalis* ve *propolisi* eşit oran-

da karıştırıp, günlük olarak uyguladıklarında; tedavi gruplarında kontrol grubuna göre anjiogenez ve epitelizasyonun daha yüksek olduğunu, kesi yaralarında pozitif bir sinerji ile iyileşmeyi artırdıklarını rapor etmişlerdir.

## 2.9.ANTİ-ÜLSEROJENİK ETKİ

Storaks yaraları ve cilt ülserlerini tedavi edebildiği gibi mide ülserlerinin tedavisinde de etkilidir. Gürbüz ve arkadaşları, storaksın ülser önleyici aktivitesini in vivo olarak incelemişlerdir (Gürbüz ve ark, 2013). Sprague-Dawley sıçanlarına, vücut ağırlığına göre sırasıyla 150 mg/kg ve 300 mg/kg dozunda ağızdan %0.5 Tween 80 ve damıtılmış su içinde storax uygulanmış, uygulamadan otuz dakika sonra, mide ülserlerini indüklemek için oral yoldan 1 ml mutlak etanol verilmiştir. 1 saat sonra hayvanlar sakrifiye edilip mideleri çıkarılmış ve ülser sayısı değerlendirilmiştir. 150 mg/kg'da uygulanan storax, tedavi edilmeyen kontrol grubuna kıyasla %83 inhibisyonla mide ülseri oluşumunu azaltmada daha etkili bulunmuştur. 300 mg/kg'lık dozda, storaksın ülser inhibisyon oranı ise %66.7 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, daha düşük doz storaks uygulanan altı mideden dördünde ülserleri tamamen önlerken, daha yüksek dozda uygulanan, beş mideden sadece birinde etanol kaynaklı ülserlerden tamamen arındırılmıştır. Mide ülserlerini tedavi etmek için reçete edilen misoprostol, 0,4 mg/kg'da pozitif kontrol olarak kullanılmış ve etanolün neden olduğu ülserlerin %100 inhibisyonu gösterilmiştir. Storaksın anti-ülserojenik potansiyelini daha fazla araştırmak için kloroform, n-butanol ve su ile özü çıkarılmış, kloroformda çözünen storaks özütünün, etanolün neden olduğu ülserlere karşı %61.5 oranında ülser oluşumunu önlediğini belirlemişlerdir. Aynı araştırmacılar tarafından storaksın uçucu yağları ve ekstraktları mikrodistilasyon ile elde edilerek GC ve GC-MS ile analiz edilmiştir. Otuz bir storaks esansiyel yağı tanımlanmış ve ana bileşenleri stiren (%81,9), sinnamil alkol (%6,9), a-pinen (%3,5) ve benzen propanol (%3,4) olarak tespit edilmiştir. Kloroform özütünde, en yüksek miktarda stiren (%75.5) bulunmuş, bunun dışında 27 uçucu bileşik içerdiği belirlenmiş, diğer bileşikler arasında sinnamil alkol (%7.3), benzen propanol (%3.8),  $\beta$ -pinen (%2.4) ve a-pinen (%1.8) olarak belirtilmiştir. N-butanol ve su özütünün, stiren (%72.8), (E)-metil sinamat (%5.9), (E)-sinnamaldehit (%3.2), sinnamil alkol (%3.0) ve benzen propanol dahil olmak üzere 17 tanımlanabilir bileşik içerdiği bildirilmiştir. (%2.0). Stiren tüm numunelerde mevcut olmasına rağmen, n-bütanol ve su ekstraktı %72.8 stiren içerdiği, ancak sadece %10'luk bir inhibisyon oranı gösterdiğinden, anti-ülserojenik sonuçlardan sorumlu tek bileşik olmaya bileceği, bununla birlikte, storax bir bütün olarak ülserlerin önlenmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Gürbüz ve ark, 2013). Mancarz ve ark (2019) da Viera ve arkadaşlarına atıfla Liquidambar sytracifluanın mide koruyucu etkisi bulunduğuna vurgu yapmaktadırlar.

## 2.10.KANSER ÖNLEYİCİ ETKİ

Tarih boyunca kanserin önlenmesi ve tedavisi için fitokimyasallar kullanılmıştır. Günümüze kadar birçok farklı bitkinin kemopreventif özellikler taşıdığı bildirmiştir (Gullett ve ark, 2010). Epstein-Barr virüsü bilinen bir onkojenik virüstür. Epstein-Barr virüsü erken antijenleri (EBV-EA) in vitro çalışılarak *L. styraciflua*'nın tohum kabuklarından elde edilen bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmada kullanılan bütün bileşiklerin doza bağlı inhibitör etki sergilediği, ancak *L. styraciflua*'nın tohum kabuklarından elde edilen 3p,25-exoxy-3a-hidroksilup-20 (29)-en-28-oik asit ve 3p, 25-epoksi-3a-hidroksiolean-12-en -28-oik asitin, pozitif kontrol olarak kullanılan kurkumin'den daha yüksek inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Sakai ve ark, 2004).

Farelerin sırt bölgelerinde papillom insidansı ve oluşumunu azaltmadaki etkisinin in vivo olarak araştırıldığı bir çalışmada 25-asetoksi-3a-hidroksiolean-12-en-28-oik asit ve 3p,25-exoxy-3a-hidroksilup-20 (29)-en-28-oik asit papillom oluşum ve görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir. 25-asetoksi-3a-hidroksiolean-12-en-28-oik asit ve 3p,25-exoxy-3a-hidroksilup-20 (29)-en-28-oik asit, kurkumin ile benzer in vivo kemopreventif aktivitelere sahip olmanın yanı sıra, her iki bileşik de in vitro antikanser aktiviteleri göstermiş olan oleanolik asit (Jeong, 1999) ve betulinik aside (Tan ve ark, 2003). benzer bulunmuş, bu da bu bileşiklerin kanser önlemede değerli ajanlar olabileceğini düşündürmüştür.

*L. formosana* reçinesinden ekstrakte edilen bileşikler, sitotoksisite çalışmalarına dayalı olarak antikanser ajanları olarak da umut vermektedir. Yang ve arkadaşları, *L. formosana* reçinesinden ikisi önceden bilinmeyen 10 pentasiklik triterpeni çıkarmak için tekrarlanan silika jel kromatografisi ile ayırmanın ardından petrol eteri kullanmışlardır. Bu 10 triterpen, bir tiyazolil mavi tetrazolyum bromür (MTT) tahlili kullanılarak bir insan meme karsinomu hücre hattına karşı sitotoksisite açısından değerlendirilmiştir. Pozitif kontrol olarak kanser kemoterapisinde kullanılan bir ilaç olan Adriamisin kullanmışlardır. 10 bileşiğin yedisinin, tümör hücrelerine karşı güçlü sitotoksisite sergilediği (3.06 µg/ml ile 13.82 µg/ml arasında değişen IC50 değerleri), ancak hiçbirinin kemoterapide yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan Adriamisin (IC50, 0.33 µg/ml) kadar etkili olmadığı bildirilmiştir. 10 bileşiğin kemopreventif etkisinin karşılaştırılmasına yönelik yapılan bu çalışma 3-keto grubu (3-keto olean triterpenler) içeren bileşiklerin önemli antitümör ajanları olarak etki gösterdiği bildirilmiştir (Yang ve ark, 2011).

Mancarz ve ark (2019) Liquidambar styraciflua yapraklarının içerdiği esansiyel yağlardan limonenin mide koruyucu, antioksidan, antimikrobiyel, akarisit etkilerinin yanında antikanser etkilerinin de bulunduğu atıf yapmaktadırlar.



## 2.11.ANTİKOAGÜLAN ETKİ

İnsanlarda meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksiste etkisi yönünden incelenen 10 pentasiklik triterpen, Yang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pıhtılaşma önleyici özellikleri açısından da değerlendirilmiştir. Pozitif kontrol olarak aspirin kullanılmıştır. Sadece dört bileşiğin, 8.07 µg/ml ila 13.05 µg/ml arasında değişen IC50 değerleriyle trombosit agregasyonunda önemli azalma gösterdiği; bu değerlerin, IC50 değeri 10.59 µg/ml olan pozitif kontrol aspirininkine benzer özellik gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar 28-karboksil grubu (28-karboksil olean triterpenler) içeren bileşiklerin, trombosit agregasyonunda etkili inhibitör etki gösterdiğini, kalp krizi ve felçleri önlemede bu maddelerin faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (Yang ve ark, 2011).

## 2.12.İMMUNOSUPRESİF ETKİ

Bağışıklık sistemi vücudu enfeksiyonlardan korumak için vardır. Bununla birlikte, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve diğer otoimmün hastalıklar gibi durumlar, vücudun savunma sisteminin kendi dokularına saldırdığı bağışıklık sisteminin hiperaktivitesi ile karakterize edilir. Bu durumlarda semptomları hafifletmek için bağışıklık sistemini baskılamak gerekir; organ nakli durumunda olduğu gibi, bağışıklık sisteminin baskılanması organın reddedilme şansını azaltacaktır. Aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT), immün yanıt için önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve NFAT modülasyonunun otoimmün hastalıkların tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Siklosporin A (CsA), transplant alıcıları için kullanılan mevcut bir immünosupresandır, ancak kanserojen etkiye sahip olma gibi olumsuz yan etkileri vardır. Bu nedenle, *L. formosana*'nın meyveleri gibi bitki kaynaklarından elde edilen daha güvenli alternatifler aranmaktadır. Yapılan bir çalışmada *L. formosana*'nın meyveleri kurutulmuş ve metanol yardımı ile özütü çıkarılmıştır. Ardından konsantre edilen özüt, su içinde süspanse edilmiş akabinde n-heksan, etil asetat ve bütanol ile bölünmüş ve spesifik bileşikler izole etmek için kromatografiye tabi tutularak bunların NFAT'ye karşı inhibe edici aktivitelerini ölçmek için kullanılmıştır. Etil asetat özütünün, 4.31 µg/ml'lik bir IC50 değeri ile güçlü NFAT baskılaması gösterdiği bildirilmiştir. Dört izole oleanan triterpenoidden ikisi, lantanolik asit (12.62 µM'lik IC50) ve 3a-asetoksi-25-hidroksi-olean-12-en-28-oik asit (4.63 µM'lik IC50'si) güçlü inhibitör aktivite gösterilmiş fakat hiçbirinin CsA (0.29 µM'lik IC50) kadar etkili olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu bileşiklerin immünosupresif aktivite göstermesine rağmen, insanlarda kullanımı düşünülmenden önce güvenilirlikleri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini bildirmiştir (Lingbeck ve ark, 2015).



### 3.SWEETGUM'UN DİĞER KULLANIMLARI ALANLARI

#### 3.1.ANTİFUNGAL ETKİ

Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda *L. orientalis* reçinesinden elde edilen uçucu bir yağın *Phytophthora cactorum*, *Cryphonectria parasitica* ve *Fusarium circinatum* gibi yaygın fitopatojenik mantarlara karşı fumigant antifungal aktivitesi değerlendirilmiştir (Lee ve ark, 2009).

*L. orientalis* uçucu yağının nihai konsantrasyonları 0.028, 0.017, 0.007 ve 0.0035 mg/ml hava olarak tespit edilmiştir. En yüksek konsantrasyonunda (0.028 mg/ml hava), *L. orientalis* uçucu yağı, %60 veya daha düşük inhibisyon gösteren diğer bitkilerden elde edilen uçucu yağlarla karşılaştırıldığında, *P. cactorum*'u (%100 önleme) önlemede oldukça etkili bulunmuştur. Aynı konsantrasyonda, *L. orientalis* esansiyel yağları, *C. parasitica*'nın büyümesini yaklaşık %40 ve *F. circinatum*'un büyümesini %45 oranında engellemiştir. Konsantrasyonun 0.017 mg/ml havaya düşürülmesi, inhibisyon oranlarını sırasıyla *P. cactorum* ve *F. circinatum* için %74 ve %38'e düşürdüğü; *C. Parasitica*'nın bu konsantrasyonda inhibe edilemediği bildirilmiştir. 0,007 ve 0,0035 mg/ml hava konsantrasyonlarında, *L. orientalis* uçucu yağının, sırasıyla %60 ve %41 oranında *P. cactorum*'a karşı sadece inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. *L. orientalis* uçucu yağının gaz kromatografisi analizi sonucunda, ana bileşenlerinin hidrosinnamil alkol ve trans-sinnamil alkol olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bunların yanı sıra sığla esansiyel yağlarında da bulunan bileşiklerden sinnamil aldehit, asetofenon ve benzaldehit, , mantar önleyici aktiviteleri için ayrıca test edildiğinde en yüksek konsantrasyonda sinnamil aldehit, *F. circinatum*'a karşı inhibitör aktivite göstermiş olup (0.028 mg/ml havada %28 inhibisyon) düşük konsantrasyonlarda ( $0.86 \times 10^{-3}$  mg/ml hava) bile *P. cactorum*'a %100 oranda inhibe edici etki gösterdiği tespit edilmiştir. Asetofenon'un, *C. parasitica*'yı (0.028 mg/ml havada %35 inhibisyon) inhibe eden tek bileşik olduğu ancak diğer mantarlara karşı etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. Ayrıca Benzaldehit 0.028 mg/ml havada *P. cactorum*'a karşı %100 inhibisyon gösterirken, hidrosinnamil alkol ve sinnamil alkolün aynı konsantrasyonda orta düzeyde aktivite (sırasıyla %50 ve %47) gösterdiği belirlenmiştir (Lee ve ark, 2009).

*L. formosana* balzamından elde edilen bileşiklerin, bir tür beyaz çürüklük mantarı olan *Lenzites betulina* (*L. betulina*) ve kahverengi bir çürüklük mantarı olan *Laetiporus sulphureus*'a (*L. sulphureus*) karşı inhibitör etki sağladığı da araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Chien ve ark 2013).

#### 3.2.PESTİSİT ETKİ

*L. orientalis* reçinesinden elde edilen uçucu yağ, yaygın bir çam ağacı nematodu olan *Bursaphelenchus xylophilus*'a karşı anti nematidal aktivite

göstermiştir. 2 mg/ml *L. orientalis* esansiyel yağında nematodların ölüm oranı %100 olmuştur. Konsantrasyonun 0,8 mg/ml veya 0,6 mg/ml'ye düşürülmesi, ölüm oranlarının azalmasına yol açmıştır. Uçucu yağın GC veya GC-MS ile analizi, ana bileşiklerinin hidrosinnamil alkol (%41) ve trans-sinnamil alkol (%45) olduğunu göstermiştir. Bu tek tek bileşikler, antinematodal aktiviteleri için de test edilmiştir. Trans-sinnamil alkolün, 2 mg/ml'lik bir konsantrasyonda nematodların %100'ünü etkili bir şekilde öldürdüğü keşfedilmiş, aynı konsantrasyonda, hidrosinnamil alkol %17'lik bir anti nematodal aktivite göstermiştir. Daha düşük trans-sinnamil alkol konsantrasyonu çalışılmış ve 1.0, 0.8 ve 0.6 mg/ml konsantrasyonlarında nematodların ölüm oranının %100 olduğu bulunmuş, 0.4 mg/ml veya 0.2 mg/ml konsantrasyonda mortalite oranının %57 ve %11'e düştüğü gözlenmiştir. Sonuç olarak 0,6 mg/ml veya daha yüksek konsantrasyonlarda, *L. orientalis* esansiyel yağının, çam ağacı nematodunun neden olduğu çam solgunluğu hastalığının tedavisi için etkili olabileceği kanısına varılmıştır (Kim ve ark, 2008).

*Aedes aegypti* (*A. aegypti*) sivrisineklerinin Dang humması ve Dang Hemorajik Ateşi virusunu bulaştırdığı bilinmektedir. Bu hastalığa karşı herhangi bir aşı mevcut değildir; bu nedenle bu hastalıkların önlenmesi, *A. aegypti*'nin kontrolüne ve ısırıklarından korunulması esasına dayanır. *L. orientalis*'ten elde edilen storaks, *A. aegypti* larvalarını hedef alan bir insektisit olarak araştırılmıştır. Ölüm, doza bağlı bir şekilde 100, 200, 300, 400 ve 500 ppm storaks ile %16, %44, %75, %91 ve %99 oranlarında etkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, *L. orientalis* kaynaklı storaksın *A. aegypti*'yi kontrol etmek ve çevreye zararlı sentetik kimyasalların kullanımının yerini almak için kullanılabilceğini düşündürmektedir (İmam ve ark, 2013). Ayrıca Mancarz ve ark (2019) liquidambarın akarisit olarak kullanılabilceğini belirtmektedirler.

Sonuç olarak; çok eski zamanlardan beri farklı toplumlarda çeşitli amaçlarla kullanılan, ülkemizde de değişik alanlarda uygulama sahası bulan sığla ağacından elde edilen ekstratın yapılacak birçok çalışmayla ekonomiye kazandırılması büyük önem arz etmektedir.

## KAYNAKÇA

1. **Acar Mİ, Gemici Y, Genç A, Özel N (1993)**. Anadolu Sığıla (*Liquidambar orientalis* Mill.) Ormanlarının ve Günümüzdeki Durumu. 2. Uluslararası Ekoloji ve Çevre Sorunları Sempozyumu. Türk-Alman Kültür İşleri Kurulu Yayın Dizisi No: 3 Ankara.
2. **Acatay A (1963)**. Sığıla Ağacı (*Liquidambar orientalis* Mill.)'nın Türkiye'de Yayılışı, Yeni Tespit Edilen *L. orientalis* var. Suber Varyetesi ve Sığıla Ağaçlarına Musallat Böcekler, İ.Ü. Orm. Fak. Dergisi, Seri A, cilt XIII (2), s. 40-57.
3. **Albayrak A (2019)**. *Liquidambar orientalis* var. *Orientalis* ve *Liquidambar orientalis* var. *İntegriloba*'nın anti-inflamatuvar etkili bileşiklerinin izolasyonu ve yapılarının aydınlatılması. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Muğla.
4. **Altıparmak M, Kule M, Öztürk Y, Çelik SY, Öztürk M, Duru ME, Koçer U (2019)**. Skin wound healing properties of *Hypericum perforatum*, *Liquidambar orientalis*, and propolis mixtures. *European Journal of Plastic Surgery*. **42**:489-494.
5. **An J, Lee DC, Law AH, Yang CL, Poon LL, Lau AS, et al (2009)**. A novel small-molecule inhibitör of the avian influenza H5N1 virus determined through computational screening against the neurominidase. *J Med Chem*. **52**:2667-72.
6. **Arslan MB ve Şahin HT (2016)**. Unutulan bir orman ürünü kaynağı: Anadolu sığıla ağacı. *Bartın Orman Fakültesi Derg*. **18**(1): 103-117.
7. **Atay, I (1985)**. Sığıla Ağacının (*Liquidambar Orientalis* Mill) önemi ve Silvikültürel Özellikleri. *GÜ. Orman Fakültesi Dergisi*, **35**: 15-21.
8. **Aydınköz M (2013)**. Karbontetraklorürün karaciğerde meydana getirdiği toksikasyona karşı *Liquidambar orientalis* elde edilen ekstraktların koruyucu etkisini araştırılması. Afyon Kocatepe üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Afyon.
9. **Aydınköz M ve Bulut S (2014)**. Egenin gizli kalmış şifa iksiri:Sığıla. *AKÜ FEMÜBİD*. **14**:1-6.
10. **Bradley D (2005)**. Star role for bacteria in controlling flu pandemic? *Nat Rev İlaç Diskov*. **4**(12):945-6.
11. **Carson CF, Hammer KA, Riley TV (2006)**. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev*.**19**:50-62.
12. **Chien SC, Xiao JH, Tseng YH, Kuo YH, Wang SY (2013)**. Composition and antifungal activity of balm from *Liquidambar formosana* Hance. *Holzforschung*. **67** :345-51.
13. **Cox SD, Mann CM, Markham JL, Gustafson JE, Warmington JR,**

- Wyllie SG (2001).** Determining the Antimicrobial Actions of Tea Tree Oil *Moleküller*. **6**:87-91.
14. **Davis PH (1982).** Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh University, Edinburgh.
  15. **Duru ME, Çakır A, Harmandar M (2002).** Composition of the volatile oils isolated from the leaves of *Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis* and *L. orientalis* var. *integriloba* from Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*. **17**:95–8.
  16. **Eke Bayramoğlu E (2010).** Soaking with storax-possibility of using Siğla tree storax as bactericide in the soaking float. *Deri Bilim*. **4**(1):17-24.
  17. **El-Readi MZ, Eid HH, Ashour ML, Eid SY, Labib RM, Sporer F, et al (2013).** Variations of chemical composition and bioactivity of essential oils from leaves and stems of *Liquidambar styraciflua* (Altingiaceae). *J Pharm Pharmacol*. **65**:1653–63.
  18. **Enrich LB, Scheuermann ML, Mohadjer A, Matthias KR, Eller CF, Newman MS, et al (2008).** *Liquidambar styraciflua*: A renewable source of shikimic acid. *Tetrahedron Lett*. **49**:2503–5.
  19. **Fernandez X, Lizzani-Cuvelier L, Loiseau AM, Perichet C, Delbecque C and Arnaudo J (2005).** Chemical composition of the essential oils from Turkish and Honduras *Styrax*. *Flavour Fragr. J*. **20**: 70–73 DOI: 10.1002/ffj.1370
  20. **Gullett NP, Ruhul Amin AR, Bayraktar S, Pezzuto JM, Shin DM, Khuri FR, et al (2010).** Cancer prevention with natural compounds. *Semin Oncol*. **37**:258-81.
  21. **Guo J, Duan JA, Tang Y, Li Y (2011).** Sedative and anticonvulsant activities of styrax after oral and intranasal administration in mice. *Pharmacol Biol*. **49**:1034–8.
  22. **Gunther E (1952).** Essential Oils. Volume 17. New York: D. Van Nostrand Company Inc. *Styrax Oil*; P. 507.
  23. **Gurbuz I, Yesilada E, Demirci B, Sezik E, Demirci F, Baser KH (2013).** Characterization of volatile substances and anti-ulcerogenic effect of Turkish sweetgum balsam (*Styrax Liquidus*) *J Ethnopharmacol*. **148** :332–6.
  24. **Hafizoğlu H, Reunanen M, İstek A (1996).** Chemical composition of levanant storax. *Holzforschung*. **50**: 116-117.
  25. **İmam H, Riaz Z, Sofi G (2013).** Mosquito-largeicidal activity of storax (*Liquidambar orientalis*) against *Aedes aegypti* L. larvae. *J Nat Solutions*. **13** :104–8.
  26. **İstek A, Hafizoğlu H (2004).** Siğla ağacı (*Liquidambar orientalis* Mill.) odununun anatomik özelliklerinin belirlenmesi. *Bartın Or. Fak. Dergisi*, Sayı:1.
  27. **İstek A. (1994).** Siğla Yağı (Storax)'nın Kimyasal Bileşenleri, K.T.Ü. Fen

Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 50 s. Trabzon.

28. **İstek A, Hafizoğlu H (2005)**. Sığla ağacı (*Liquidambar orientalis* Mill.) odunu ve kabuğunun kimyasal bileşenleri, G.Ü. Orman Fakültesi Dergisi, **5 (1)**: 1-6.
29. **Jeong HG (1999)**. Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression by ole-anolic acid: hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced liver injury. *Toxicol Lett.* **105** :215–22.
30. **Kahya E (2015)**. Günlük ağacı (*Liquidambar orientalis*, Sığla). Dört Öge, yıl-4, Nisan:15-21.
31. **Karadeniz B, Ulker Z, Alpsoy L (2013)**. Genotoxic and cyto-toxic effects of storax in vitro. *Toxicol Ind Health.* **29 (2)**:181–186. doi:10.1177/0748233711428642.
32. **Keskin D ve Güvensen NC (2022)**. Investigation of antimicrobial properties and chemical composition of different extract of sweet gum leaves (*Liquidambar orientalis*). *International Journal of Agriculture, Environment and Food Sciences.* **6(1)**:13-18.
33. **Kıyıcı R, Akkan HA, Karaayvaz BK, Karaca M, Özyıldız Z, Kart A, Garlı S (2022)**. Investigatiaon of the effects of orally administere sweet-gum oil to wistar rats on liver and kidney. ISPEC 9. International conference on agriculture, animal sciences and rural development 19-20 march 2022 Burdur, Türkiye. 116-8.
34. **Kim J, Seo SM, Lee SG, Shin SC, Park IK (2008)**. Nematicidal activity of herbal essential oils and components obtained from essential oils of coriander (*Coriandrum sativum*), eastern frankincense (*Liquidambar orientalis*) and valerian (*Valeriana wallichii*) against pine tree nematode (*Bursaphelenchus xylophilus*). *J Agric Food Chem.* **56**:7316–20.
35. **Konno C, Oshima Y, Hikino H, Yang LL, Yen KY (1988)**. Antihepatotoxic principles of *Liquidambar formosana* fruits. *Plant Med.* **54**:417–9.
36. **Krämer M, Bongaerts J, Bovenberg R, Kremer S, Müller U, Orf S, et al (2003)**. Metabolic engineering for the microbial production of shikimic acid. *Meta Eng.* **5**:277–83. Doi: 10.1016/j.ymben.2003.09.001.
37. **Lee YS, Kim J, Lee SG, Oh E, Shin SC, Park IK (2009)**. Effects of plant essential oils and components from oriental frankincense (*Liquidambar orientalis*) on the growth and morphogenesis of three phytopathogenic fungi. *Pestic Biochemistry Phys.* **93** :138-43.
38. **Lingbeck JM, O'Bryan, Martin EM, Adams JP, Crandall PG (2015)**. Sweetgum: An ancient source of beneficial compounds with modern benefits. *Pharmacocnosy Reviews.* **9(17)**:1-11.
39. Lost Creek Witch. com Sweetgum. (2008-2009). Available from: <http://www.lostcreekwitch.com/98/sweetgum/> [Last cited on 2014 Feb 22].
40. **Mancarz GFF, Laba LC, Silva TAM, Pazzim MS, Souza D, Prado**

- MRM, Souza LM, Nakashima R, Mello RG (2019).** Chemical composition and biological activity of *Liquidambar styraciflua* L. Leaf essential oil. *Industrial Crops and Product.* 138:1-8.
41. **Martin E, Duke J, Pelkki M, Clausen EC, Carrier DJ (2010).** Sweetgum (*Liquidambar styraciflua* L.). Shikimic acid extraction due to dilute acid pretreatment. *Appl Biochem Biotechnol.* **162**:1660–8.
  42. **Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB (2014).** Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxide Redox Signal.* **20**:1126–67.
  43. **Ohno O, Ye M, Koyama T, Yazawa K, Mura E, Matsumoto H, et al (2008).** Inhibitory effects of benzyl benzoate and its derivatives on angiotensin II-induced hypertension. *Bioorg Med Chem.* **16**:7843–52.
  44. **Okmen G, Cantekin Z, Alam MI, Turkcan O ve Ergun Y (2017).** Antibacterial and antioxidant activity of (*Liquidambar orientalis* Mill.) various extracts against bacterial pathogens causing mastitis. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology.* **5**(8): 883-887.
  45. **Oskay M ve Sarı D (2007).** Antimicrobial screening of some Turkish medicinal plants. *Pharmaceutical Biology.* **45**(3):176-181.
  46. **Öçsel H, Teke Z, Sacar M, Kabay B, Düzcan SE, Kara IG (2012).** The effects of oriental sweet gum on pork are curative. *J Invest Surg.* **25** :262–70.
  47. **Plouvier V (1960).** On the study of quinic and shikimic acids in certain *Anacardiaceae* *CR Hebd Seances Acad Sci.* **250**:1721–3.
  48. **Sağdic O, Özkan G, Özcan M, Özçelik S (2005).** Sığla Ağacı (*Liquidambar orientalis* Mill.) storaksının çeşitli bakterilere karşı inhibitör etkileri üzerine bir araştırma. *Fitoter Araş.* **19**:549–51.
  49. **Sakai K, Fukuda Y, Matsunaga S, Tanaka R, Yamori T (2004).** New cytotoxic oleanane-type triterpenoids form the cones of *Liquidamber styraciflua*. *J Nat Prod.* **67**:1088–93.
  50. **Sova M (2012).** Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid and its derivatives. *Mini Rev. Med Chem.* **12**:749-67.
  51. **Tan Y, Yu R, Pezzuto JM (2003).** Betulinic acid-induced programmed cell death in human melanoma cells involves activation of mitogen-activated protein kinase. *Clinical Cancer Res.* **9**:2866–75.
  52. **Tian L, Wang Z, Wu H, Wang S, Wang Y, Wang Y, et al (2011).** Evaluation of the anti-neuraminidase activity of thr traditional Chinese medicines and determination of the anti-influenza A virüs effects of the neuraminidase inhibitory TCMs in vitro and in vivo. *J Etnopharmacol.* **137**:534–42.
  53. **Topal U, Sasaki M, Goto M, Otles S (2008).** Chemical compositions and antioxidant properties of essential oils obtained from nine species of Turkish plants obtained by supercritical carbon dioxide extraction and steam

- distillation. *Int J Food Science Nutr.* **59**:619–34.
54. **Ulusoy H, Ceylan Ş ve Peker H (2021).** Determinaton of antioxidant and antimicrobial activity of sweetgum (*Liquidambar orientalis*) leaf, a medicinal plant. *Polimeros.* **31**(2):1-7.
55. Virginia Tech Non timber Forest Products Fact Sheet no. 19. (2001). Available from: <http://www.ntfpinfo.us/docs/other/VirginiaTech2001SweetgumFactsheet.pdf> [Last cited on 2008 Nov 10].
56. **Yang NY, Chen JH, Zhou GS, Tang YP, Duan JA, Tain LJ, et al (2011).** *Liquidambar formosana* reçinesinden pentasiklik triterpenler. *Fitoterapi.* **82**:927–31.







## **BÖLÜM 9**

# **AKDENİZ ANEMİSİ VE ANORMAL HEMOGLOBİN VARYANTLARINDA GÜNCEL TANI ALGORİTMASI**

*İbrahim KESER<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Prof.Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 07079, Antalya, [ibrahimkeser44@gmail.com](mailto:ibrahimkeser44@gmail.com), ORCID ID:0000-0002-5321-0701

## Giriş

Kan dokusu dolaşım sisteminin temel bileşeni olup, düzensizliği insanın gelişim dönemlerinde sık karşılaşılan bulgulardan biri olan anemi ile karakterize edilmektedir. Aneminin gelişiminde her ne kadar çok faktörlü nedenler etkili olsa da bunlar içinde kalıtsal (ırsi) hemoglobin patolojileri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Kuşaklar boyu kalıtılan hemoglobin (Hb) bozuklukları (hemoglobinopatiler) talasemiler (Akdeniz Anemisi) ve anormal hemoglobin varyantları (HbVar) olarak iki temel grup altında incelenmekte ve araştırılmaktadır. Genel anlamda, Akdeniz anemisi ve varyant hemoglobinler ağır fenotipli kan hastalıkları olup, globin zincirlerinin yapısının veya sentez miktarının bozulmasına neden olan globin genlerinin mutasyonlarıyla ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan hastalıklardır (Weatherall vd., 2001) Akdeniz anemisi (talasemiler) en önemli grubu oluşturmakta olup, her yıl yaklaşık yetmiş bin çocuğun çeşitli talasemi formlarıyla doğduğu tahmin edilmektedir (Steiner vd., 2007). Talasemi, ülkemizde başta Akdeniz Bölgesi olmak üzere, sıtmanın endemik olduğu dünyanın diğer bölgeleri olan Afrika, Hindistan ve Güneydoğu Asya'da da frekansı oldukça yüksektir. Buna ek olarak, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Avustralya ve Güney Kore de yaygın bölgelere eklenebilir. Bugün ise dünyadaki göçmen hareketliliği yaşanan popülasyonlarındaki artış nedeniyle talasemi prevalansı son yıllarda hemen her yerde artış göstermektedir.

Dünya toplam nüfusunun yaklaşık %7'sinin talasemi taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (Tolentino vd., 2007). Türkiye'de ise coğrafik bölgelere göre taşıyıcı sıklığı %0,7-13 arasında değişmekle birlikte, ülkede genel sıklık %2,1 olup, en sık Akdeniz (Hatay, Adana, Mersin, Antalya ve Muğla illeri), daha az olarak da Güneydoğu ve Doğu Bölgelerinde sık görülmektedir (Keser vd., 2017). İnsanın prenatal ve postnatal gelişimsel dönemine bağlı olarak devreye giren farklı globin zincirleri bir araya gelerek farklı hemoglobin moleküllerini oluşturmaktadır. Talasemiler arasında en yaygın iki form alfa( $\alpha$ -) ve beta ( $\beta$ -)talasemilerdir (Gibbons vd., 2001; Shafiquea vd., 2023). Globin gen ailesinden farklı globin gen mutasyonlarının görüldüğü talasemilerde hem mutasyon hem de bu mutasyon çeşitlerine göre klinik heterojenite söz konusudur. Bu yüzden globin genlerindeki mutasyonların belirlenmesinde kullanılan ve her geçen gün detaylanan tanı algoritmaları, moleküler araştırma ve tanı yöntemleri de büyük önem taşımaktadır (Şekil 1-3, Tablo 1-4).

Genel çerçevede hemoglobinopatiler arasında önemli yer tutan ve yaygın görülen talasemiler, klinik ve moleküler genetik olarak iyi karakterize edilmiş tek gen hastalıklarıdır. Globin genlerindeki mutasyon heterojenitesi, buralarla etkileşen trans veya cis faktörlerin etkileri prenatal ve postnatal dönemde klinik heterojeniteye neden olmakta, resesif modelde

kalıtılan talasemilerde dominant gibi kalıtım davranışlarının ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Beta-talasemi daha yaygın olduğundan Akdeniz anemi olarak da bilinmekte olup, moleküler düzeyde çoğunlukla  $\beta$  globin genin nokta mutasyonları ile ortaya çıkarken, alfa-talasemi;  $\alpha$ -globin genlerinin (her bir ebeysinden 2 kopya olmak üzere 4 kopya genin) delesyonları ile ortaya çıkmaktadır. Alfa veya beta globin genlerinde meydana gelen mutasyonlar, mutasyonun genin anatomisindeki yerine göre hastalık ciddiyetini ve seyrini etkilemektedir. Fenotipe etkili mutasyonun belirlenmesi için de geçen gün değişen hassasiyeti ve hızı bakımından yeni teknolojiler ve yöntemler kullanılmaktadır. Akdeniz anemisi ve anormal hemoglobin varyantlarındaki genetik heterojenite klinik heterojeniteye yansıdığı için, klinik bulgulara ve verilere algoritmik yaklaşım, genetik tanıya da güncel katkı sağlamaktadır. Ek olarak gelişen teknolojiler de nokta mutasyonlardan büyük kayıplara (delesyonlara) kadar tanı koyabilen farklı moleküler genetik tanı yöntemlerini kapsamaktadır.

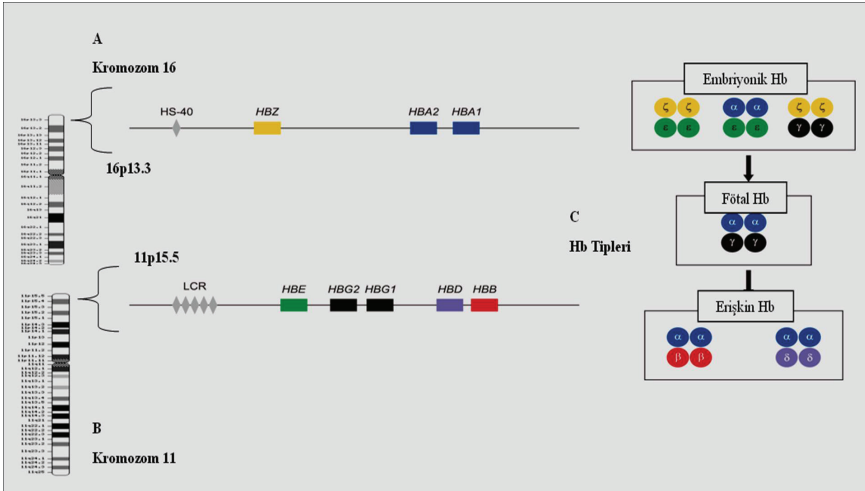
Kanın temel yapısı oluşturan globin genlerinin moleküler temelini çözülmesi, araştırma ve rutin tanı uygulamasında güncel yaklaşımları ortaya çıkarmıştır. Bu yazıda, Akdeniz anemisi ve anormal hemoglobin varyantlarının (HbVar) güncel tanısı için klinik algoritma ve moleküler genetik altyapı algoritması arasındaki ilişki tartışılmakta olup, tüm hemoglobinopatilerin çözümüne katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

### **Globin Gen Kümelerinin Genomik Yerleşimi ve Fiziksel Haritası**

İnsan hemoglobini tetramerik bir yapı olup, tüm gelişim dönemlerinde  $\alpha$ -grubu ve  $\beta$ -grubu globin dimerlerinin simetrik eşleşmesine sahip proteinlerle birlikte hem ve demir gibi fonksiyonel birimlerden oluşur (Shafiqe vd., 2023). Hemoglobininin globin zincirleri,  $\alpha$ -grubu ve  $\beta$ -grubu globin zincirleri iki farklı gen kümesi tarafından kodlanır. Globin zincirleri; insanda kromozom 16p13.3 bölgesinde yerleşen alfa ( $\alpha$ ) grubu ve kromozom 11p15.5 bölgesinde yerleşen beta ( $\beta$ ) grubu genlerden sentezlenmektedir (Şekil 1). Bu nedenle talasemiler, bozulmuş sentezin meydana geldiği spesifik globin zincirleri ile tanımlanan  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta\beta$ -,  $\gamma\delta\beta$ -,  $\delta$ - ve  $\gamma$ -talasemi olarak sınıflandırılırlar (Tablo 1). Alfa-globin gen grubu, üç fonksiyonel globin genini, embriyonik zeta ( $\zeta$ ) geni (HBZ) ve iki fetal/ yetişkin alfa ( $\alpha$ ) ( $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$ ) genini (HBA1 ve HBA2) içerir (Şekil 1A).  $\beta$ -globin gen grubu 5 fonksiyonel gen içerir; embriyonik epsilon ( $\epsilon$ ) geni (HBE), iki fetal gamma ( $\gamma$ ) ( $G\gamma$  ve  $A\gamma$ ) genleri (HBG2 ve HBG1) ve yetişkin delta ( $\delta$ ) (HBD) ve beta ( $\beta$ ) (HBB) genleri şeklinde sıralanmaktadır (Şekil 1B). Her iki grup genler, her bir kromozom boyunca düzenlenir ve farklı Hb tetramerleri üretmek için gelişimin her aşamasında farklı şekilde ifade edilir (Lee vd., 2021).

## Globin Gen Kümelerinin Gelişimsel Dinamizmi ve Kontrolü

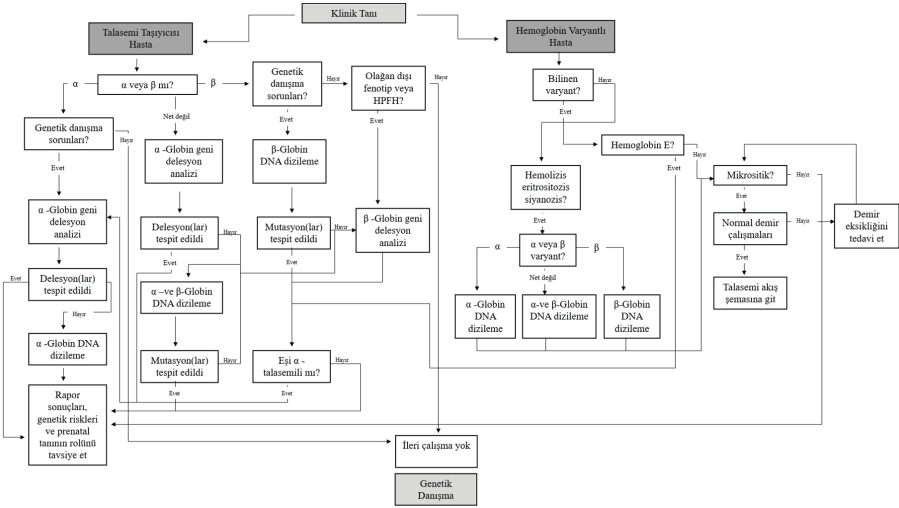
İnsanın gelişim dönemlerine bağlı olarak hemoglobin molekülünün şekillenmesi; embriyonik Hb, Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ), Hb Gower-1 ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ) ve Hb Gower-2 ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ) içerirken ve Fetal Hb,  $\alpha_2\gamma_2$ 'den oluşur. Yetişkinlerde, Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ) toplam Hb'nin %95'ini oluştururken, Hb A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) kalan %5 dolayında görülür (Şekil 1C) (Lee vd., 2021). Her  $\alpha$ -globin ve  $\beta$ -globin gen grubunun 5' bölgesi, globin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan "cis" etkili regülatör (düzenleyici) dizilimler içerir. Alfa -globin gen kümesinin 30-70 kb 5' içinde, korunmuş dizi (MCS) bölgelerini (MCS-R1, 2, 3 ve 4) barındırır. HS-40 olarak da bilinen MCR-R2,  $\alpha$  -globin gen ifadesi için çok önemli olan tek bir DNaz aşırı duyarlı bölgesidir. Beta-globin gen ifadesi, 5 DNaz I aşırı duyarlı bölgesinden (HS-1, 2, 3, 4 ve 5) oluşan lokus kontrol bölgesi (LCR) tarafından düzenlenir.  $\beta$ -globin LCR ( $\beta$ -LCR),  $\varepsilon$ -globin geninin 34 kb 5' yukarısında yer alır (Sabath, 2017). Böylece hemoglobin gibi yaşamsal bir molekülün tüm bileşenleri, farklı genetik birimlerden ve gelişim dönemlerinden ifade edilerek normal ve anormal olarak fonksiyon görmektedirler.



**Şekil 1:** İnsan genomunda 16 numaralı kromozomun kısa kolunda 16p13.3 bölgesinde lokalize olan  $\alpha$ -globin gen grubu ve 11 numaralı kromozomun kısa kolunda 11p15.5 bölgesinde lokalize olan  $\beta$ -globin gen grubu. **A)**  $\alpha$ -globin gen grubu, embriyonik  $\zeta$  geni (HBZ) ve iki fetal/yetişkin  $\alpha$  olmak üzere üç fonksiyonel globin geni içerir;  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$ , genler (HBA1 ve HBA2). **B)**  $\beta$ -globin gen kümesi 5 fonksiyonel gen içerir, embriyonik  $\varepsilon$  geni (HBE), iki fetal  $\gamma$  ve  $\delta$  genleri (HBG2 ve HBG1) ve yetişkin  $\delta$  ve  $\beta$  (HBD ve HBB) genleri. HS-40  $\alpha$ - ve lokus kontrol bölgesi (LCR)  $\beta$ -globin gen ekspresyonunu düzenleyici bölgeler. **C)** İnsanın embriyonik, fetal ve yetişkin aşamalarında farklı şekilde ifade edilen hemoglobin molekülleri. (Belirtilen kaynakçadaki şekiller tarafımdan yeniden düzenlenerek kullanılmıştır) (Lee vd., 2021).

## Akdeniz Anemisinde Klinik ve Genetik Güncel Tanı Algoritması

Günümüzde iyi karakterize edilen talaseminin patofizyolojisi, normalde iyi kontrol edilen globin zincirlerinin oranındaki bir dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Lee vd., 2021). Hemoglobın şekillenmesinde bağlanmamış olan globin zincirleri (yani,  $\beta$ -talasemide  $\alpha$ -globin ve  $\alpha$ -talasemide  $\beta$ -globin zincirleri) çökelerek eritroid öncüllerinin yıkımına yol açarak patolojik tabloyu yaratmaktadır. Bu nedenle, eritrosit öncü hasarı, kemik iliğinde etkisiz eritropoez ve dolaşımda eritrosit hemolizine yol açmaktadır (Perumbeti, 2014). Sonuçta, talasemilere klinik tanıyı takiben, moleküler genetik tanı koymak için detaylı bir algoritma işletmeye ihtiyaç duyulmaktadır (Şekil 2). Bu tanı algoritması hem klinik hem genetik verileri toplam değerlendiren ve sonuç alan bir algoritma içeriğinde ve işleyişinde olmalıdır. Ayrıca gerçekçi bir genetik danışma için de temel oluşturmalıdır.



**Şekil 2:** Kanın temel bileşeni olup, oksijen taşıyan hemoglobinin anormalliklerini taşıyan bireyler için moleküler tanı testinin kullanımına yönelik bir algoritma. Akdeniz anemisi veya anormal hemoglobın varyantı tanısı, hemoglobın çalışmalarına dayanarak belirgin ve genetik danışmanlık sorunu yoksa genellikle ek genetik testlere gerek yoktur. Olası genetik danışma sorunu olduğunda veya tanı net olmadığında, bu algorithmada gösterildiği gibi DNA testi önerilebilir (Belirtilen kaynakçadaki tablo, tarafımdan yeniden düzenlenerek kullanılmıştır) (Sabath, 2017).

## Talasemiler ve Anormal Hemoglobin Varyantları

### a) Alfa Talasemi

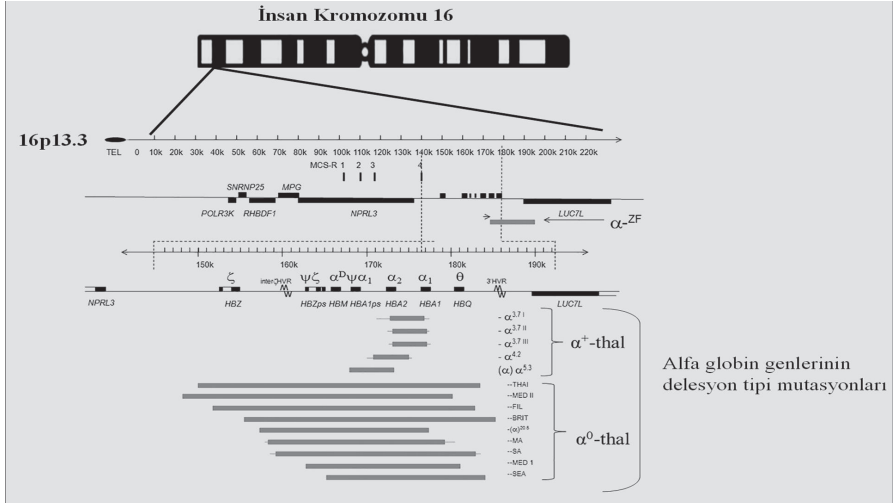
Alfa-talaseminin ana nedeni,  $\alpha$ -talasemi vakalarının yaklaşık %95'ini oluşturan,  $\alpha$ -globin lokusunun değişken uzunluklarına sahip bir veya daha fazla  $\alpha$ -globin genini içeren delesyonlardır (Farashi vd., 2018). Normal bireylerde her kromozomda 2  $\alpha$ -globin geni bulunur. Tanı pratiğinde  $\alpha$ -talasemi, 1) Her iki  $\alpha$ -globin geninin delesyona uğradığı ( $--/$ )  $\alpha^0$ -talasemi ve 2) 2  $\alpha$ -globin geninden birinin delesyon olduğu ( $-\alpha/$ )  $\alpha^+$ -talasemi olarak sınıflandırılır (Çürük ve., 2017). Daha seyrek olarak,  $\alpha^+$ -talasemi, delesyonel olmayan varyantlardan yani, tek nükleotid varyantlarından veya kısa insersiyon/delesyonlardan kaynaklanır (Keser vd., 2021), (Tablo 1).

**Tablo 1:** Alfa talaseminin yaygın genotipleri ve temel sınıflandırması (Belirtilen kaynakçadaki tablo, tarafımca yeniden düzenlenerek kullanılmıştır) (Chonat vd., 2017).

Alfa-globin gen sayısı *	Genotip	İsmlendirme	Fenotip
4	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$	Normal	Klinik bulgu yok
3	$\alpha\alpha / \alpha-$	Sessiz taşıyıcı	Yok (Hb ve MCV değerleri normalin alt sınırlarına yakın olabilir)
2	$-- / \alpha\alpha$ veya $\alpha- / \alpha-$	Talasemi taşıyıcı	Talasemi minör, asemptomatik, hafif derecede mikrositik anemi
1	$-- / \alpha-$	Hb H Hastalığı	Talasemi intermedia: Hafif ile orta derecede mikrositik anemi
1	$-- / \alpha$ CS $\alpha$	Hb H-Constant Spring	Talasemi intermedia: orta ile şiddetli mikrositik anemi
0	$-- / --$	Alfa talasemi majör	Talasemi majör: Hidrops fetalis

\*Normal  $\alpha$ - globin genlerinin sayısı. Kısaltmalar: Hb (Hemoglobin), MCV (eritrosit ortalama hacmi),  $\alpha\alpha$   $\alpha$ -globin genlerinin normal tamamlayıcısı (2) olan bir kromozom,  $\alpha-$  2  $\alpha$ -globin geninden 1'i delesyona uğramış bir kromozom,  $--$  her iki  $\alpha$ -globin geninin delesyonuna sahip bir kromozom,  $\alpha\alpha$  talasemik Hb Constant Spring mutasyonuna sahip bir kromozom 2  $\alpha$ -globin geninden 1'ini etkiler.

Alfa-talasemiye neden olan delesyonel mutasyonların ( $\alpha^+$  ve  $\alpha^0$ ) ve genetik haritadaki yerleşimleri tespit edilmiş olanlar Şekil 3'de verilmektedir.



**Şekil 3:** İnsan genomunda 16 numaralı kromozomun kısa kolunda telomerik uç bölgesinde (16p13.3) lokalize olan α-globin gen grubunun ve çevreleyen genlerin şematik gösterimi. Telomer oval siyah şekil olarak, genler siyah kutularla gösterilir. α-globin düzenleyici bölge (MCS-R 1 ila 4) dikey çubuklar olarak, fiziksel harita ölçeği kilobaz (kb) cinsinden verilmektedir. α-gen grubunun altında, geleneksel ve İnsan Genomu Varyasyon Derneği (HGVS) gen açıklamalarıyla büyütülmüş olarak gösterilmiştir. En yaygın α-thal delesyonları, delesyonun ve açıklamanın uzunluğunu gösteren gri çubuklar olarak belirtilir. Altta ise α<sup>+</sup>- ve α<sup>0</sup>- talasemi delesyonlarına ayrılır (Belirtilen kaynakçadaki tablo, tarafımca yeniden düzenlenerek kullanılmıştır) (Farashi vd., 2018).

Alfa talasemide bir veya her 2 α-geninin kaybına neden olan delesyonlar, nokta mutasyonlardan veya gen ekspresyonunu kontrol eden dizileri içeren küçük delesyonlardan ve insersiyonlardan çok daha yaygındırlar. Buna karşın bazı non-delesyonel α<sup>+</sup>-talasemi tipleri, tekli α-gen delesyonlarından, α-globin sentezinde daha ciddi bir azalmaya neden olabilir. α-globin genlerinde ekspresyon, mRNA eklenmesi ve bozulması, globin zincir stabilitesi veya α-zincir varyantı ile α-hemoglobin stabilize edici protein (AHSP) arasındaki etkileşimler üzerinde etkisi olan çok çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Diğer α-globin mutasyonları, α-β globin zincir etkileşimi, hem grubunun pozisyonunu değiştirebilir. Sonuçta, kararsız bir hemoglobin, azalmış veya artmış oksijen afinitesi olan bir varyant ile sonuçlanabilir (Tablo 2).

**Tablo 2:** Alfa talasemide non-delesyonel  $\alpha$ -gen mutasyonlarının örnekleri, gen ifadesi veya protein yapısı üzerine etkisi (Belirtilen kaynakçadaki tablo, tarafımca yeniden düzenlenerek kullanılmıştır) (Farashi vd., 2018).

Gen Düzenlemesinin Tipi	Mutasyon Tipi	Mekanizma
mRNA İşlenmesi	Verici-alıcı bölge mutasyonları  Poli A sinyali  Kriptik splayzing bölgesi	İntron tutma, çerçeve kayması ve erken sonlanma, mRNA çıkışında azalma  Transkripsiyonun sonlandırılmaması ve $\alpha 1$ -geni 3' bölgesinde transkripsiyonun bozulması  Ekzon-1 kısmen splayz edilir
mRNA Translasyonu	Başlama kodonu  Anlamsız veya çerçeve kayması mutasyonu  Sonlanma kodonu	Metiyonin kodlama dizisi mutasyona uğradı, translasyonu başlatamadı  Erken durdurma kodonu ve ardından mRNA'nın Bozulması  Uzun $\alpha$ zinciri ve kararsız hemoglobin tetramerinin oluşması
Translasyon Sonrası	Yanlış anlamlı mutasyon	Protein fonksiyonunu etkilemeyen "sessiz" amino asit oluşumu  $\alpha$ -zincir sentezindeki eksiklikten hafif ila şiddetli anemi arasında değişen protein kararsızlığı  Azalmış AHSP bağlama kapasitesi  Yüksek oksijen afinitesi  Düşük oksijen afinitesi



## b) Beta Talasemi

En yaygın talasemi tipi olan ve çoğunlukla da Akdeniz anemisi olarak ifade edilen beta-talasemi, delesyonların neden olduğu  $\alpha$ -talasemiden farklı olarak, genelde tek nükleotid değişimleri ve çerçeve kaymasına yol açan kısa insersiyon/delesyonlar dâhil olmak üzere nokta mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır (Thein, 2018; Tuli vd., 2017; Efremov, 2007; Keser vd., 2004; Bilgen vd., 2016).  $\beta$ -talasemi moleküler düzeyde heterojendir ve şimdiye kadar  $\beta$ -globin geninin 300'den fazla varyantı tanımlanmıştır.<sup>16</sup> Bu nedenle  $\beta$ -tal, aynı zamanda klinik olarak da heterojendir.  $\beta$ -globin üretimindeki niceliksel azalmanın derecesine göre,  $\beta$ -talasemi alelleri üç kategoriye ayrılır: 1)  $\beta$ -globinin yokluğu ( $\beta^0$ ); 2)  $\beta$ -globin üretilir, ancak miktarı azalır ( $\beta^+$ ); ve 3)  $\beta$ -globin üretimi minimum düzeyde azalır ve "sessiz" olarak da bilinir ( $\beta^{++}$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Beta talasemiye neden olan mutasyonların sınıflandırılması (Belirtilen kaynakçadaki tablo, tarafımdan yeniden düzenlenerek kullanılmıştır) (Thein, 2018).

---

### A- Delesyonlar

- $\beta$  geni olan veya olmayan  $\beta$  LCR'yi içeren büyük delesyonlar (e $\gamma\delta\beta$  talasemiye neden olur).
- Delesyonlar  $\beta$  geni ile sınırlıdır.

### B- Trans-Etkili Mutasyonlar

### C- Nokta Mutasyonlar

- I. Transkripsiyonel Mutasyonlar
  - Promotor düzenleyici elemanlar
- II. RNA İşlenmesi
  - Splayzing Bağlantısı
  - Splayzing Bölgesine Bitişik Bölgeler
  - Kriptik Splayzing Bölgeler
  - RNA Bölünmesi - Poli A sinyali
- III. RNA Translasyonu
  - Başlama Kodonu
  - Anlamsız Kodonlar
  - Çerçeve Kayması

---

LCR: Lokus kontrol bölgesi

Beta-talaseminin delesyonel olmayan varyantları beta globin geninin anatomisine göre transkripsiyon, RNA işlenmesi veya translasyon aşamalarında etkili olmaktadır. Transkripsiyonel varyantlar, promotör bölgeleri veya 5' UTR'yi içerir. Bu varyant kategorisi genellikle  $\beta$ -globin sentezinde ( $\beta^+$  ve  $\beta^{++}$ ) hafif ve bazen sessiz azalma ile sonuçlanır. Birincil RNA

transkript işleminde işe karışan varyantlar genellikle kriptomik bölgelerde bulunur ve üretilen anormal mRNA transkriptlerinin oranına bağlı olarak  $\beta^0$ ,  $\beta^+$  veya  $\beta^{++}$  talasemiye yol açabilir. RNA işlenmenin etkinliğini azaltan diğer varyantlar, poliadenilasyon (poli-A) sinyal varyantlarını ve genellikle  $\beta^+$  talasemiye neden olan 3' UTR'dekileri içerir (Thein, 2018; Tuli vd., 2017). Beta-talasemide erken sonlanma kodonu ortaya çıkaran varyantlar, en yaygın  $\beta$ -talasemi tiplerini oluşturur ve  $\beta^0$  talasemik fenotipe yol açar.  $\beta^0$  talasemiye yol açan başlama kodonunu (ATG; metiyonin) içeren varyantlar da tanımlanmıştır. Nadir  $\beta$ -talasemi vakalarında delesyonlar da bildirilmiştir. Bu varyantlar 3 kategoride sınıflandırılmıştır: 1)  $\beta$ -globin geniyle sınırlı delesyonlar; 2)  $\beta$ -globin geni sağlam, ancak inaktif halde bırakacak  $\beta$ -LCR delesyonları ve 3)  $\beta$ -globin geni de dâhil olmak üzere  $\beta$ -globin gen grubunun çoğunu ortadan kaldıran  $\beta$ -LCR delesyonlarıdır (Keser vd., 2004; Bilgen vd., 2016). Ayrıca resesif kalıtılan beta-talaseminin, tek alel mutasyonu ile karakterize dominant tipi de tanımlanmıştır. Bu varyantların 44 tanesinden 34'ünün beta-globin geninin ekzon 3'deki çerçeve kayması, erken zincir sonlanması gibi mutasyonla ilişkisi ortaya konulmuştur (Efremov, 2007).

### c) Anormal Hemoglobin Varyantları

Son olarak 2021 yılında yapılan güncelleme ile hemoglobin varyantları ve klinik ilişkisi ortaya çıkarılmıştır (Giardine vd., 2021). Ülkemizde ise 42 farklı anormal hemoglobin varyantı bildirilmiş, bunlardan 25'nin beta, 14'nun alfa, 1'inin gamma ve 2'sinin de hibrid globin zincirden kaynaklandığı saptanmıştır (Altay, 2002). Hb Capa ve Hb Adana ilk kez Türk toplumunda saptanan  $\alpha$  globin zincirinden kaynaklı anormal hemoglobinlerdir (Çürük vd., 1993; Dinçol vd., 1994). Antalya ve çevresinde 12 farklı anormal hemoglobin varyantı tespit edilmiştir (Keser vd., 2010). Antalya ve çevresinde yapılan beta talasemi mutasyonu tarama projelerinde, Hb Antalya olarak tanımlanan anormal hemoglobin varyantı (Keser vd., 2001), Malatya bölgesinden başvuran hastadan Hb Kansas (Keser vd., 2015), alfa globin mutasyonu taramalarında da Hb Fontainebleau ve Hb G- Waimanalo varyantları saptanmıştır (Canatan vd., 2016). İzmir bölgesinde evlilik öncesi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) taramasında, anormal hemoglobin oranını %4,96 olarak bildirmiştir (Uysal vd., 2013). Hemoglobinopatilere ilişkin hem klinik hem de genetik tarama çalışmalarında uygulanan algoritmalar önemli yer almaktadır (Henderson vd., 2016). Buna karşın, ülkemizde çeşitli merkezlerde farklı yöntemlerle yapılan araştırmaların sonuçları hemoglobinopatilerin tipi, frekansı ve polimorfizm ve mutasyon tipleri hakkında bilgi verici olsa da, sağlıklı veriler için bütün bölgelerde geniş çaplı klinik ve moleküler genetik çalışmalar zorunluluk arz etmektedir.

## Klinik ve Moleküler Genetik Birlikteliği

Genetik ve teknolojideki gelişim, globin gen varyantlarını saptamak için bir dizi moleküler teknik ortaya çıkarılmıştır. Akdeniz anemisinin genetik temeli ve klinik heterojenitesi hastalığın tanısı için yöntemsel yaklaşımları da beraberinde getirmektedir. Burada daha çok hasta ve taşıyıcılar da “bilinen ve bilinmeyen mutasyona” yaklaşım olacağı gibi, “mutasyonun tipine” göre delesyon veya delesyon olmayan, duplikasyon mutasyonların varlığına ve tipine göre de değişmektedir. Geliştirilen mutasyon tanı ve tarama teknikleri; talasemin çeşidi gereği ayrıca indeks olgunun gebelik öncesi non-invazif prenatal tanı, preimplantasyon genetik tanı dâhil, prenatal tanı ve postnatal tanı dönemlerine, tekniklerin sensitivite ve spesifitesine, fiyat etkinliğine göre de hassas biçimde stratejik olarak planlanmaktadır. İki gruba ayrılabilen her bir varyant tipine farklı stratejiler uygulanmalıdır: 1) tek nükleotid değişimleri ve kısa insersiyon/delesyonlar dâhil olmak üzere delesyonel olmayan varyantlar ve 2) büyük delesyonlar ve duplikasyonlar olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Akdeniz anemisinde hastalığa neden olan varyantlar genellikle popülasyona özgüdür ve her popülasyonda sıklıkla etkili ve yaygın olan talasemi alelleri saptamıştır (Keser vd., 2017; Keser vd., 2004; Bilgen vd., 2016). Nadiren, talaseminin klinik belirtileri, varyantın tipine ve gen içindeki konumuna bağlıdır. Bu nedenle, belirli bir popülasyonla ilişkili varyant tipine ve klinik fenotipe göre stratejik seçimin ruhsatlı ve akredite bir moleküler genetik tanı laboratuvarında yapılması gerekir. Gelişen teknolojinin moleküler genetik alana uygulanması ile her duruma özgü tanı teknikleri geliştirilse de, ulusal ve uluslar arası standartlara göre gerçekleştirilen moleküler tanı yöntemleri Tablo 4’de verilmektedir (Vijian vd., 2021; Wejcman vd., 2011).

**Tablo 4:** *Talasemide mutasyon tespiti için amaca yönelik kullanılan moleküler tanı yöntemleri ve dönemleri. (Belirtilen kaynakçadaki tablo, tarafımdan yeniden düzenlenerek kullanılmıştır) (Vijian vd., 2021).*

Mutasyon Tipi	Yöntem
Delesyon Bilinen (MLPA)	Gap-PCR Multiple Ligation Probe Amplification
Bilinmeyen (LAMP)	Yüksek Çözünürlüklü Erime (HRM) Analizi Döngü Aracılı İzotermal Amplifikasyon
Delesyon olmayan Bilinen Bilinmeyen (DGGE)	PCR-Revers Dot Blot Hibridizasyon (RDBH) Alele Spesifik PCR Denatüre Edici Gradyent Jel Elektroforezi
(ARMS)	Amplifikasyon Refrakter Mutasyon Sistemi
(LAMP)	Sanger DNA Dizileme Yeni Nesil Dizileme (NGS) Real-Time PCR (Erime Eğrisi Analizi ile) Tek Tüp Multipleks PCR Döngü Aracılı İzotermal Amplifikasyon
<b>Tanı Dönemi</b>	
Prenatal Dönem	Mutasyonun tipi ve bilinip bilinmeme durumuna göre tanı stratejisinin belirlenmesi
Postnatal Dönem	

## Sonuç

En güncel araştırmalar gösterdi ki tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Akdeniz anemisinde genetik ve klinik heterojenite görülmektedir. Akdeniz anemisinin ve HbVar'ların kontrol alınması için toplumda görülen mutasyon tiplerinin iyi karakterize edilmesi, talasemik bölgelerden ülkemize olan göçler bu yönüyle kayıt ve kontrol altına alınması gerekmektedir. Akdeniz anemisi güncel klinik ve genetik algoritmaların uygulanması ve tamamlayıcı yöntemlerle kesin tanıya ulaştırılmalı, gerçekçi genetik danışmanlık hizmeti ile prenatal ve postnatal takipleri yapılmalıdır. Artık günümüz teknolojisi ile tüm hemoglobinopatilerin tanısı ekonomik ve kolay, tedavisi ve yaşam kalitesi çok zor sürdürülen ağır kan hastalıklarıdır. Alfa- ve beta-talaseminin, ek olarak anormal HbVar'ların genetik temeli

ve tanısı için klinik laboratuvarında güncel klinik ve moleküler tanı algoritmaları uygulanmalıdır. Tüm hemoglobinopatilerin genetik temelinin ve bu moleküler tekniklerin iyi bilinmesi, doğru moleküler tanısı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olacaktır.

Bu nedenlerden dolayı bu yazının, Akdeniz anemisi başta olmak üzere tüm hemoglobinopati tiplerine klinik ve genetik tanı koymada, etkin olarak kontrol alınmasında büyük yarar sağlayacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKÇA

1. Weatherall, DJ, Clegg, J.B. (2001). Inherited haemoglobin disorders: An 1. Increasing Global Health Problem. *Bull World Health Organ*: 79, 704-712.
2. Steiner, L.A., Gallagher, P.G. (2007). Erythrocyte disorders in the perinatal period. *Semin Perinatol*: 31, 254-261.
3. Tolentino, K., Friedman, J.F. (2007). An update on anemia in less developed countries. *Am J Trop Med Hyg*: 77, 44-51.
4. Keser, İ. (2017). Türkiye ve Dünyada Hemoglobinopatiler. *Türkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics*: 2(1), 1-6
5. Gibbons, R., Higgs, D.R., Olivieri, N.F., Wood, W.G. (2001). The Beta Thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB. Editors. The thalassaemia syndromes. 4th ed. *Oxford: Blackwell Scientific Publications*: 287-357.
6. Şafıquea, F., Alic, S., Almansouri, T., Van Eeden, F., Şafi, N., Khalidif, M., et al. (2023). Thalassemia, a human blood disorder. *Brazilian Journal of Biology*: 83, 1-8.
7. Lee, J-S., Cho, S.I., Park, S.S., Seong, M.W. (2021). Molecular basis and diagnosis of thalassemia. *Blood Res*: 56, S39-S43.
8. Sabath, D.E. (2017). Molecular diagnosis of thalassemiyas and hemoglobinopathies: an ACLPS critical review. *Am J Clin Pathol*: 148, 6-15.
9. Perumbeti, A. (2014). Pathobiology of Human Disease: *A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. Elsevier, Hemoglobinopathies and thalassemia syndromes. 1506–1531.
10. Farashi, S., Hartevelde, C.L. (2018). Molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*: 70, 43–53.
11. Çürük, A., Kılınç, Y. (2017). Alfa talasemi genetiği. *Türkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics*: 2(1), 21-26.
12. Keser, I., Mercan, T.K., Bilgen, T., Küpesiz, O.A., Arıkan, Y., Canatan, D. (2021). Investigation of Alpha Globin Gene Mutations by Complementary Methods in Antalya. *East J Med*: 26(1), 117-122.
13. Chonat, S., Quinn, C.T. (2017). Current Standards of Care and Long Term Outcomes for Thalassemia and Sickle Cell Disease (Chapter 3). In: P. Malik, J. Tisdale (eds.) *Gene and Cell Therapies for Beta-Globinopathies, Advances in Experimental Medicine and Biology 1013*, Springer Science+Business Media LLC.
14. Thein, S.L. (2018). Molecular basis of  $\beta$  thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis*: 70, 54–65.
15. Tuli, A., Yenilmez, E.D. (2017). Beta-talassemiye genetik. *Türkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics*: 2(1), 7-14.
16. Efremov, G.D. (2007). Dominantly Inherited beta-Thalassemia. *Hemoglo-*

*bin: 31(2)*, 193-207.

17. Keser, I., Sanlioglu, A.D., Manguoglu, E., Guzeloglu-Kayisli, O., Nal, N., Sargin, F., et al. (2004). Molecular analysis of beta-thalassemia and sickle cell anemia in Antalya. *Acta Haematol: 111*, 205-210
18. Bilgen, T., Clark, Ö.A., Öztürk, Z., Yeşilipek, M.A., Keser, İ. (2016). Gap-PCR screening for common large deletional mutations of  $\beta$ -globin gene cluster revealed a higher prevalence of the Turkish Inversion/Deletion ( $\delta\beta$ )0 mutation in Antalya. *Turk J Hematol: 33*, 107-111.
19. Giardine, B.M., Joly, P., Pissard, S., Wajcman, H., Chui, D.H.K., Hardison, R.C., Patrinos, G.P. (2021). Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Research: 49(D1)*, 1192-1196.
20. Altay, C. (2002). Abnormal hemoglobins in Turkey. *Turk J Haematol: 19(1)*, 63-74.
21. Çürük, M.A., Dimovski, A.J., Baysal, E., Gu, L.H., Kutlar, F., Molchanova, T.P., et al. (1993). Hb Adana or alpha 2(59) (E8)Gly->Asp beta 2, a severely unstable alpha 1-globin variant, observed in combination with the -(alpha)20.5 Kb alphathal-1 deletion in two Turkish patients. *Am J Hematol: 44(4)*, 270-275.
22. Dinçol, G., Dinçol, K., Erdem, S., Pobedimskaya, D.D., Molchanova, T.P., Ye, Z., et al. (1994). Hb Capa or alpha (2)94(G1) Asp->Gly beta 2, a mildly unstable variant with an A->G (GAC->GGC) mutation in codon 94 of the alpha 1-globin gene. *Hemoglobin: 18(1)*, 57-60.
23. Keser, I., Yesilipek, A., Canatan, D., Luleci, G. (2010). Abnormal hemoglobins associated with the beta globin gene in Antalya province, Turkey. *Turk J Med Sci: 40(1)*, 127-131.
24. Keser, I., Kayışlı, O.G., Yeşilipek, A., Özses, O.N., Lüleci, G. (2001). Hb Antalya [codons 3-5 (Leu-Thr- Pro->Ser-Asp-Ser)]: a new unstable variant leading to chronic microcytic anemia and high Hb A2. *Hemoglobin: 25*, 369-373.
25. Keser, I., Öztaş, A., Bilgen, T., Canatan, D. (2015). First observation of Hemoglobin Kansas [ $\beta$ 102 (G4) Asn→ Thr, AAC> ACC] in the Turkish Population. *Turk J Haematol; 32(4)*: 374-375.
26. Canatan, D., Bilgen, T., Çiftçi, V., Yazıcı, G., Delibaş, S., Keser, I. (2016). First observation of Hemoglobin G Waimanalo and Hemoglobin Fontainebleau cases in the Turkish Population. *Turk J Haematol: 33(1)*, 71-72.
27. Uysal, A., Genc, A., Taşyurek, N., Turkyilmaz, B. (2013). Prevalence of  $\beta$ -thalassemia trait and abnormal hemoglobin in premarital screening in the Province of Izmir, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol: 30*, 46-50.
28. Henderson, S.J., Timbs, A.T., McCarthy, J., Gallienne, A.E., Proven, M., Rugless, M.J., et al. (2016). Ten years of routine  $\alpha$ - and  $\beta$ -globin gene sequ-

encing in UK Hemoglobinopathy Referrals Reveals 60 novel mutations. *Hemoglobin: 40(2)*, 75-84

29. Vijian, D., Wan Ab Rahman, W.S., Ponnuraj, K.T., Zulkafli, Z., Mohd Noor, N.H. (2021). Molecular Detection of alpha Thalassemia: A Review of Prevalent Techniques. *Medeni Med J: 36*, 257-269.
30. Wajcman, H., Moradkhani, K. (2011). Abnormal haemoglobins: detection & characterization. *Indian J Med Res:134*, 538-546.



## **BÖLÜM 10**

### **ANTİDEPRESAN VE ANTİKONVULSİF İLAÇLARIN AĞIZ MUKOZASINA YAN ETKİLERİ**

*Gizem ÇOLAKOĞLU<sup>1</sup>, Birsay GÜMRÜ<sup>2</sup>*

1 Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, gizemcolakoglu@aydin.edu.tr, ORCHID ID: 0000-0002-9471-9993.

2 Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, bgumru@marmara.edu.tr, ORCHID ID: 0000-0002-7734-4755.

Ekonomik ve sosyokültürel yapının değişmesi, modern tıbbın imkanlarından daha fazla yararlanılması, nüfusun yaşlanması ve ilaç sanayisindeki gelişmeler ile yeni ilaçların piyasaya sürülmesi sonucu tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ilaç tüketimi artmıştır (Yeşil ve ark., 2012; Lambrecht ve ark., 2013; Jayakaran, 2014). Reçete edilmiş ilaçlar haricinde reçetesiz ve/veya bitkisel ilaçların da yaygın kullanımı ve özellikle 65 yaş üstü hastalarda çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) söz konusu olması, dış hekimlerinin olası ilaç reaksiyonlarına ve ilaç etkileşimlerine karşı dikkatli olmasını gerektirmektedir (de Amedida ve ark., 2012; Jayakaran, 2014). Keratinizasyonunun az ve hücrelerinin turn-over hızlarının yüksek olması, ilaca bağlı gelişen reaksiyonların görülmesi açısından ağız mukozasını önemli hale getirmektedir (Shukla ve ark., 2013; Yuan ve Woo, 2015). Bu tür reaksiyonlar spesifik olmadıkları ve birçok klinik tabloyu taklit edebildikleri için tanı; anamnez ve klinik muayeneye dayalıdır (Pejcic, 2015).

İlaç uygulandıktan sonra vücutta iki türlü etki ile karşılaşılır. Bunlardan ilki, ilacın verilmiş nedenine bağlı olarak oluşan “amaçlanan etkidir”. Diğeri ise “amaçlanmamış, istenmeyen etki” olup advers (ters) etki olarak adlandırılmaktadır (Femiano ve ark., 2008). Advers etki, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “Profilaksi, tanı ve tedavi ya da fizyolojik bir fonksiyonun düzenlenmesi için verilen ilacın normal dozlarında ortaya çıkan istemeden oluşan zararlı etkiler” olarak tanımlanmaktadır (Edwards, 2000). Bu tür etkilerin gelişmesinde hastaya veya ilaca bağlı bir takım faktörler etkili olmaktadır. Hastaya bağlı faktörler; yaş (yeni doğanlarda ve yaşlılarda daha sık), cinsiyet (erkeklerde daha az), eşlik eden karaciğer-böbrek hastalıklarının varlığı, genetik özellikler (metabolize eden enzimlerdeki farklılıklar) ve daha önce geçirilmiş ilaç reaksiyonları olarak sıralanabilir. İlaça bağlı faktörler ise; ilacın türü, dozu, verilmiş yolu (en güvenli oral yol, en sık topikal ve intramusküler (IM) uygulamada, daha ender olarak da intravenöz (IV) uygulamada), uygulama süresi (kronik veya sık kullanımda daha sık) ve metabolize edilme yolundaki farklılıklardır (Femiano ve ark., 2008; Lambrecht ve ark., 2013).

Ağız mukozasındaki ilaç reaksiyonlarının birçoğunun fark edilmeden geçirilmiş olması nedeni ile sıklığı tam olarak bilinmemektedir (Femiano ve ark., 2008). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda 200’den fazla ilacın ağız dokuları üzerinde yan etkisi olduğu ve her yıl hastane başvurularının %3-5’inin nedeninin ilaç etkileşimleri olduğu ortaya konmuştur (de Amedida ve ark., 2012; Lambrecht ve ark., 2013). Hemen hemen tüm ilaç gruplarının ağız mukozasında bir takım değişikliklere yol açtığı bilinmekle birlikte antidepresan ve antikonvulsif ilaçlar listenin başında yer almaktadır.

### **Antidepresan İlaçlar**

Santral sinir sistemi üzerinde etkisi olan, davranış, ruh hali ve bilinçte değişikliklere yol açan psikotropik ilaçlardır. Doğrudan veya dolaylı olarak

dopamin, norepinefrin ve/veya serotoninin beyindeki etkilerini arttırarak etki gösterirler. Tüm yaş gruplarındaki hastalara reçete edilebilmektedirler (de Ameida ve ark., 2012).

Depresyon, duygusal rahatsızlıklar, uykusuzluk, anksiyete, panik atak, bipolar hastalık gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde; romatoid artrit, beslenme bozuklukları, fibromiyalji, migren, trigeminal nevralji, premenstural sendrom gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadırlar (Becker, 2008; de Ameida ve ark., 2012).

Antidepresanlar, 1950'li yılların başında monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) geliştirilmesi ile keşfedilmişlerdir ve günümüze kadar birçok çeşit antidepresan ilaç üretilmiştir (Tablo 1). Tiramin içeren gıdalar ile etkileşime girdikleri ve kardiyak aritmiye varan çok ciddi yan etkiler ile karşılaştığı için MAOI'nin kullanımı ülkemizde yasaklanmıştır. Bu yan etkileri önlemek için geri dönüşümlü MAOI geliştirilmiştir. Yine trisiklik antidepresanların (TSA) yüksek dozlarının güvenli olmaması ve kardiyovasküler yan etki profili nedeni ile kullanımları sınırlı kalmaktadır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri ve yeni sınıf antidepresanlar daha güvenli oldukları için kullanımları daha yaygındır. Lityum tuzları ise manik depresyon hastalarında hem profilaktik olarak, hem de atakların tedavisinde kullanılmaktadırlar (Becker, 2008; de Ameida ve ark., 2012).

Psikofarmakoloji Derneği'nin 2013 yılında yaptığı çalışmada, Türkiye'de antidepresan kullanımının son 10 yılda %162 oranında arttığı bildirilmiştir. Bu artışın psikiyatrik hastalıkların prevalansının artmasına ya da psikiyatrik tedaviye ulaşma bilincinin artmasına bağlanabileceği, ayrıca antidepresanların önemli bir kısmının uzman olmayan doktorlar tarafından reçete edilmesinden ya da bu ilaçların reçetesiz kullanımının yaygın olmasından da kaynaklanabileceği belirtilmiştir. 2006 yılına kadar yeni nesil antidepresanlar da dahil olmak üzere tüm hekimler antidepresan ilaç reçete edebilirken 2010 yılından beri sadece TSA ve SSRI grubu ilaçlar tüm hekimlerce, diğerleri sadece psikiyatri, nöroloji ve geriatri uzmanları tarafından reçete edilebilmektedir (Aydın ve ark., 2013). 2018 yılından beri ise TSA ve SSRI grubu antidepresanların psikiyatri uzmanları dışındaki hekimlerce reçete edilebilme süresi 6 ay ile sınırlandırılmıştır.

### **Antikonvulsif (Antiepileptik) İlaçlar**

Merkezi sinir sistemini seçici olarak deprese eden ilaçlardır. Esas olarak epilepsi hastalığının tedavisinde, epileptik nöbetlerin baskılanmasında kullanılmaktadırlar. Bunun dışında manik depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete, trigeminal nevralji, nöropatik ağrı, migren profilaksisi ve fibromiyalji gibi hastalıklarda da tercih edilebilirler (Martin ve Forouzanfar, 2011; Bialer, 2012; Vargas-Espinosa, 2012).

Epileptik tedavi, 1912’de fenobarbital ve 1937’de fenitoinin keşfedilmesi ile ortaya çıkmıştır. Günümüze kadar da farklı kimyasal yapıya sahip birçok antikonvulsif ilaç üretilmiş ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

Epilepsi hastalarında nöbetler kontrol altına alınıncaya kadar birçok ilaç denenmekte; hastaların %50’sinden azında nöbetler ilk ilaç denemesi sonrası kontrol altına alabilirken, %10’unda iki ilaç, %5’inde de üç ya da dört ilaç denemesi sonrası kontrol altına alınabilmektedir. İlacın yardımcı olmaması durumunda cerrahi tedaviye geçilmekte, cerrahi tedavi başarılı olsa bile hastaların çoğu antikonvulsif ilaç kullanmaya devam etmektedir (Cornacchio ve ark., 2011).

## **Ağız Mukozasına Etkileri**

### **Kserostomi**

Tükürük miktarındaki azalma sonucu ortaya çıkan ağız kuruluğu şeklindeki subjektif semptomu “kserostomi” adı verilmektedir. Stimüle edilmiş tükürük akış hızı normalde 0,4-0,5 ml/dk’dır. 0,2-0,4 ml/dk arasında olması azalma (oligosiali), 0,1 ml/dk’dan düşük olması ise ağız kuruluğu olarak kabul edilmektedir.

Kserostomi, ilaç kullanımına bağlı olarak oral kavitede en sık görülen yan etkidir. Yaklaşık 500’den fazla ilacın kserostomiye sebep olduğu bildirilmiştir (Yuan ve Woo, 2015). Yapılan çalışmalarda ağız kuruluğunda ilaç kullanımının yaş ve cinsiyete oranla daha etkili olduğu belirtilmektedir (Field ve ark., 2001). Ağız kuruluğunun bayanlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü ortaya konmuş, ağız kuruluğu ile ileri yaş ve polifarmasi arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (Villa ve Abati, 2011). İlaça bağlı gelişen ağız kuruluğunda, genellikle doz arttırımı ile ağız kuruluğu arasında yakın ilişki vardır (Keçeci ve Özdemir, 2005).

Antidepresan ilaçların neredeyse hepsinin ağız kuruluğuna sebep olduğu bildirilmiştir. Ayrıca antikonvulsif ilaçlardan benzodiazepinler de ağız kuruluğuna yol açabilmektedir (Tablo 1).

İlaça bağlı gelişen ağız kuruluğunun tedavisinde en önemli yaklaşım hastanın hekimi ile konsültasyon yapılarak ağız kuruluğuna neden olan ilacın kesilmesi ya da değiştirilmesidir. İlacın kesilemediği durumlarda semptomatik tedavi ile hastaların rahatlatılması, koruyucu ve önleyici uygulamalar ile ağızda oluşabilecek problemlerin önüne geçilmesi gerekmektedir (Abdollahi ve ark., 2008). Ayrıca kserostominin şiddetine bağlı olarak hastaya 3-4 aylık aralarla randevu verilip değerlendirmeler sıklaştırılabilir (Gürbüz ve ark., 2011).

### **Hipersalivasyon (Pityalizm)**

Bu tür ilaçların tükürük bezlerinde yol açtığı bir diğer etki de hiper-

salivasyondur (Tablo 1). Tükürük akışının artması, salya akması ve yutkunmada artış gibi semptomlar ile kendini gösterir (Shukla ve ark., 2013; Pejčić, 2015). İlaç bırakıldığında iyileşme sağlanır (Derviş, 2012).

### **Tat Alma Bozuklukları**

Alışılmışın dışında acı veya metalik tat alma, tat almada değişiklik ya da yiyeceğin tadından memnun kalmama şeklinde belirtiler ile ortaya çıkar (Femiano ve ark., 2008). İlaçlar, metabolitleri ile tükürüğün kimyasal kompozisyonunu ya da akışını değiştirerek veya tat alma reseptörlerinin fonksiyonlarını ya da sinyal geçişini bozarak etki etmektedirler (Scully ve Bagan, 2004; Femiano ve ark., 2008). Tat alamama “augesia”, tat almada bozukluk “dysgeusia” olarak tanımlanmaktadır. Bu bozukluklar genellikle geri dönüşümlüdür fakat ilaç kesildikten sonra düzelmesi aylar sürebilir (Femiano ve ark., 2008). Tat almada bozukluğa yol açan antidepresan ve antikonvulsif ilaçlar Tablo 1’de listelenmiştir.

### **Kıllı Dil (Lingua Villosa Nigra)**

Dil sırtında görülen, filiform papillerin üzerindeki keratin tabakasının artması sonucu papillerin uzaması ile karakterize, kromojen bakterilerin proliferasyonu ile kahverengiden siyaha kadar değişik renklerde olabilen, ağrısız klinik bir tablodur (Thompson ve Kessler, 2010; Gurvits ve Tan, 2014). Ülkemizde yapılan bir çalışmada dental kliniklerde görülme oranının %11,3 olduğu bildirilmiştir (Avcu ve Kanlı, 2003).

Genellikle asemptomatik olup hastalar çoğu kez estetik şikayetle başvururlar. Ağız içinde gıdıklanma hissi, şiddetli olgularda bulantı şikayeti söz konusu olabilir. Halitosis, tat almada bozukluk, ağrı ya da ağız yanması sendromu da eşlik edebilmektedir. Üzerinde sekonder olarak kandida enfeksiyonu gelişebilir (Thompson ve Kessler, 2010; Gurvits ve Tan, 2014). Kserostomiye yol açan tüm ilaçlar kıllı dil oluşturabildiğinden antidepresan ilaçların birçoğunun böyle bir etkisi mevcuttur (Thompson ve Kessler, 2010) (Tablo 1).

Kıllı dil tedavisinde öncelikle hastanın hekimi ile konsültasyon yapılarak sebep olan ilacın değiştirilmesi ya da kesilmesi yoluna gidilmelidir. Ağız hijyeninin sağlanması için; dil fırçası ile temizlik, topikal sodyum bikarbonat uygulaması ya da dilue edilmiş hidrojen peroksit ile gargara yapılması önerilebilir. Çiğ sebze ve meyve diyeti tavsiye edilmelidir. Sekonder olarak kandida enfeksiyonu gelişmiş ise antifungal tedavi yapılmalıdır. Tüm bunlara rağmen düzelme görülmeyen inatçı olgularda, papillerin lazer ile eliminasyonu düşünülebilir (Thompson ve Kessler, 2010; Gurvits ve Tan, 2014).

### **Dişeti Büyümesi**

Dişeti büyümesi, dişetindeki hacimsel artıştır (Kamak ve Özgöz, 2012). Büyüme; hücre sayısındaki ya da hücre hacmindeki artışa bağlı ola-

rak değil, dişeti bağ dokusunun hücre dışı matriks hacmindeki artış sonucu meydana gelmektedir. Bu nedenle “dişeti hiperplazisi” ya da “dişeti hipertrofi” yerine “dişeti büyümesi” teriminin kullanımı daha uygundur (Lin ve ark., 2007; Amit ve Shalu, 2012).

Dişeti büyümesine neden olan ilaçların kullanımı son zamanlarda giderek yaygınlaşmıştır. Bu ilaçlar antikonvulsifler, kalsiyum kanal blokörleri ve immünsüpresanlar olmak üzere 3 grup altında sınıflandırılmaktadır (Lin ve ark., 2007; Abdollahi ve ark., 2008; Femiano ve ark., 2008; Amit ve Shalu, 2012).

Antikonvulsif ilaçlar, dişeti büyümesine en fazla sebep olan ilaçlardır. Fenitoine bağlı dişeti büyümesi ilk kez 1939 yılında Kimball tarafından rapor edilmiştir (Kimball, 1939). Bildirilen farklı prevalans oranları nedeni ile ilaca bağlı dişeti büyümelerinin sıklığı tam olarak belirlenememekle birlikte fenitoin kullananların %30-50'sinde dişeti büyümesi geliştiği rapor edilmiştir (Aragon ve Burneo, 2007; Lin ve ark., 2007; Correa ve ark., 2011; Amit ve Shalu, 2012). Gençlerde daha sık rastlanmaktadır, cinsiyet ve ırk açısından bir farklılık bulunmamaktadır (Amit ve Shalu, 2012). Tablo 1'de dişeti büyümesine sebep olan antikonvulsif ve antidepresan ilaçların listesi verilmiştir.

İlaç kullanımına başlanmasından sonra 1-3 ay içerisinde ortaya çıkar ve ilaç kullanımının ilk yılı büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Tüm ağızda yaygın olarak görülebilmekle birlikte genelde maksiller ve mandibular anterior bölgelerde lokalizedir. Nadiren dişsiz hastalarda ve süt dişlerinde görülebilir. Fenitoin kullanan bir hastada implant çevresinde dişeti büyümesi rapor edilmiştir (Correa ve ark., 2011; Amit ve Shalu, 2012; Kamak ve Özgöz, 2012; Bharti ve Bansal, 2013).

Büyüme genellikle interdental papillerden başlar ve dişlerin labial yüzeylerine yayılır. Büyümüş dişetin görünümü sıkı kıvamlı ve fibrotiktir. Bazı vakalarda dişlerin kuronları tamamen diş eti dokusu ile kaplı olabilir. Dişeti lokal faktörlere bağlı olarak enflamasyonlu görülebilir. Dişeti daha kırmızı, kanamalı bir hal alır ve sıkı kıvamlı, fibrötik görüntüsünü kaybeder. Çiğneme, konuşma ve beslenme fonksiyonlarını da olumsuz etkileyebilen diş eti büyümeleri, çürüklerin ve periodontal hastalıkların oluşumuna zemin hazırlar. Büyümenin şiddeti, plak varlığı, ağız hijyeni ve enflamasyon derecesi ile ilişkilidir (Cornacchio ve ark., 2011; Correa ve ark., 2011; Amit ve Shalu, 2012; Kamak ve Özgöz, 2012; Bharti ve Bansal, 2013).

Tedavisinde mümkünse ilacın değiştirilmesi ya da kesilmesi için hastanın hekimi ile konsültasyon yapılmalıdır. İlaç kesildikten sonra dişeti büyümesinin gerilemesi için 6-12 ay beklemek gerekir. İlaç kesilemiyor ya da değiştirilemiyorsa, bazı hastalarda bakteri plağı ve diş taşı gibi lokal faktörlerin uzaklaştırılması dişeti büyümesinin şiddetini hafifletmek için

yeterli olabilir ve cerrahi girişim ihtiyacını azaltabilir. Cerrahi periodontal tedaviden (bistüri ya da lazerle) sonra dişeti büyümesinin tekrarlama riski söz konusudur. Cerrahi sonrası rekürensiz önlenmesi açısından oral hijyenin sağlanması ve idame ettirilmesi amacıyla sık kontroller önemlidir (Lin ve ark., 2007; Correa ve ark., 2011; Amit ve Shalu, 2012; Kamak ve Özgöz, 2012; Bharti ve Bansal, 2013).

### **Oral Ülserler**

Reküran aftöz ülserasyona benzeyen fakat etyolojisinde sistemik bir neden olan ülserlere “aftöz ülserler” adı verilir. İlaç kullanımına bağlı olarak gelişen ülserler bu grubu oluşturur (Tablo 1). Reküran aftöz ülserasyonlardan farkı genellikle ileri yaşlardaki hastalarda ortaya çıkmasıdır. Ayrıca hastaların çoğunda tekrarlayan aft hikayesi bulunmamaktadır (Derviş, 2012).

Sistemik ilaçlara bağlı ülserler genellikle tek, izole ve dilin lateralinde lokalize olarak görülür. İlaç hikayesi, ilacın kesilmesi ile ülserin gerilemesi tanı için önemlidir. Gerilemeyen ülserlerde ayırıcı tanı için biyopsi önerilmektedir (Bertini ve ark., 2009; Derviş, 2012).

### **Likenoid Reaksiyonlar**

Klinik ve histopatolojik olarak liken planusa benzemektedir (Woo ve ark., 2009; Derviş, 2012). Likenoid reaksiyonlar genellikle tek taraflı ortaya çıkarlar ve atipik yerleşim gösterebilirler; yanak, dil, ağız tabanı, damak ve alveol kret mukozasında görülebilirler (Porter ve Scully, 2000; Woo ve ark., 2009). Retiküler tipte olduğu gibi eroziv tipte de karşılaşılabılır (Porter ve Scully, 2000). Daha çok erişkinlerde görülür, çok nadir olarak çocuk hastalarda rastlanır. Bu da sebep olan ilaçların daha çok ileri yaşlarda kullanılmasından kaynaklanmaktadır (Woo ve ark., 2009).

Histopatolojik olarak liken planusla karşılaştırıldığında; eozinofil ve plazma hücreleri içeren daha difüz bir lenfositik infiltrasyon söz konusudur, daha fazla sayıda kolloid cisim ve parakeratoz bulunur (Porter ve Scully, 2000; Scully ve Bagan, 2004; Derviş, 2012). Klinik ve histopatolojik benzerlikler ayırımı zorlaştırmaktadır (Woo ve ark., 2009; Artico ve ark., 2011). İlaç hikayesinin varlığı, ilacın kesilmesi ile lezyonun gerilemesi, tekrar kullanılması ile şiddetlenmesi tanıda önemli ipuçlarıdır (Porter ve Scully, 2000; Woo ve ark., 2009; Artico ve ark., 2011; Derviş, 2012). Birden fazla ilaç kullanan hastalarda tanı daha zordur. Bu durumda, en son kullanılan ilaç ilk şüphelenilen ilaç olmalıdır (Woo ve ark., 2009).

İlacın kullanılmaya başlanması ile lezyonun ortaya çıkması arasındaki ortalama süre 2-3 ay arasında değişmektedir (Woo ve ark., 2009). İlaç kesildikten sonra ortadan kalkması aylar sürebilir. Bazen inatçı olabilir. İlerlemiş bir likenoid reaksiyon doğru tedavi edilmesine rağmen ilaç kesildikten sonra bile devam edebilir (Yuan ve Woo, 2015).

Antikonvulsiflerden karbamazepin ve fenitoin ile antidepresan ilaçlardan lityum ve lorazepamın (anksiyolitik) likenoid reaksiyona yol açtığı bildirilmiştir (Scully ve Bagan, 2004; Artico ve ark., 2011).

### **Eritema Multiforme / Stevens-Johnson Sendromu / Toksik Epidermal Nekroliz**

Çoğu zaman gıdalar veya ilaçlar, bazen viral, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar sonucu gelişen mukokütanöz hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Spektrumun en hafif tarafında bulunan Eritema Multiforme (EM) genellikle reküran herpes enfeksiyonlarının tetiklemesi ile ortaya çıkar (Derviş, 2012). EM olgularının yaklaşık %18'i ilaçlara bağlı olarak gelişir (Yuan ve Woo, 2015). Spektrumun ağır tarafında bulunan ve ölümcül olabilen Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) tablolarında ise etken %80-90'ın üzerinde ilaçlardır (Derviş, 2012; Ulu, 2014).

Bu tür reaksiyonlara bazı antikonvulsif ilaçlar sebep olmaktadır (Tablo 1). İlaça başlanması ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki ortalama süre 1-3 haftadır (Femiano ve ark., 2008; Derviş 2012). Tanı, tipik klinik bulgulara ve ilaç öyküsüne dayanır (Derviş, 2012). EM, hem deriyi hem de mukozaları etkileyebilir; oral mukozada generalize eritem, ödem, büller ve ülserasyonlar görülebilir. Oluşan büller patlayarak dudaklarda hemorajik psödomembran, oral mukozada yaygın yüzeysel ülserasyonlar oluşmasına neden olur (Porter ve Scully, 2000; Scully ve Bagan, 2004; Abdollahi ve ark., 2008; Derviş, 2012). SJS ve TEN'de iki veya daha fazla mukozal membran etkilenmiştir. Dudaklarda hemorajik kabuklar; dil, damak, yanak mukozasında gri-beyaz psödomembranla örtülü ağrılı erozyon ve ülserler tipiktir (Derviş, 2012; Yuan ve Woo, 2015).

Tedavide en önemli basamak sorumlu ilacın kesilmesidir. İlaça bağlı EM'de oral lezyonlar ilişkili ilacın kesilmesini takiben 14 gün içinde ortadan kaybolur, spontan iyileşme yavaş olabilir (Seymour ve Rudralingham, 2008). SJS ya da TEN gibi majör olguların tedavisinde sistemik kortikosteroidler veya diğer immünomodülatör ilaçlar kullanılmalıdır. Bu hastalar hospitalize edilmelidir (Abdollahi ve ark., 2008; Seymour ve Rudralingham, 2008; Derviş, 2012).

### **Lupus Benzeri Reaksiyonlar**

Yaklaşık 70'in üzerinde ilaç lupus benzeri reaksiyonlardan sorumludur; antikonvulsif ilaçlar bu reaksiyonlara sebep olabilecek ilaç gruplarındandır (Scully ve Bagan, 2004; Jayakaran, 2014) (Tablo 1). Klinik görüntü, sistemik lupus eritematozusun oral mukoza bulguları ile benzerdir. Oral mukozada eritematöz eroziv alanların etrafında ağsı beyazımsı çizgiler ile karakterizedir (Derviş, 2012). Ayırıcı tanısı liken planusun eroziv formu



ile yapılmalıdır. Lezyonlar daha çok damak, yanak mukozası, gingival ve alveolar dokularda görülür. Liken planusun sert damakta nadir ortaya çıkması ayırıcı tanıda önemlidir (Femiano ve ark., 2008). İlacın kullanılmaya başlanmasından itibaren bir yılı aşabilen zaman aralığı içinde ortaya çıkabilir. Sorumlu ilaç kesildikten sonra bir yıl içinde geriler. Şiddetli olgularda sistemik lupus eritematozus gibi tedavi etmek gerekebilir (Derviş, 2012).

### **Oral Mukozada Pigmentasyon**

Oral mukozada renklenme ilacın direkt kontağı ile olabileceği gibi ilacın sistemik olarak absorbe edilmesi sonucu da olabilir. İlaçlara bağlı pigmentasyonlar genellikle sert damağın posteriorunda ve bilateral olarak görülmektedir (Pejcic, 2015). Fenitoin mavi, mavi-gri, kahverengi (Porter ve Scully, 2000), fluoksetin gri renkte mukozal pigmentasyona sebep olabilir (Scully ve Bagan, 2004).

Tedavide en önemli yaklaşım konsültasyon yapılarak neden olan ilacın kesilmesi ya da değiştirilmesidir. Neden olan ilacın bırakılması ile pigmentasyon genellikle haftalar ya da aylar içinde kademeli olarak ortadan kalkmaktadır. Nadiren kalıcı da olabilir (Abdollahi ve ark., 2008).

### **Anjiyoödem**

Duyarlı bireylerde bir alerjen ya da ilaç ile teması takiben aniden ortaya çıkan subkutanöz veya submukozal ödemle kendini gösteren bir alerjik reaksiyondur (Abdollahi ve ark., 2008; Femiano ve ark., 2008; Derviş, 2012). İlaça bağlı olarak ortaya çıkan mukozal ödem genellikle dudakları ve dili etkilemekle birlikte nadiren uvulada izole olarak da ortaya çıkabilir (Quinke ödemi) ve tipik olarak tip 1 hipersensitivite reaksiyonu olarak sınıflandırılabilir (Scully ve Bagan, 2004; Yuan ve Woo, 2015). Karbamazepin ile lamotrijinin anjiyoödeme yol açma riski vardır (Scully ve Bagan, 2004; Shukla ve ark., 2013). Venlafaksin de anjiyoödeme yol açtığı rapor edilmiştir (Cumurcu ve ark., 2009). Orofasiyal bölgede ve dudaklarda oluşan böyle bir reaksiyon hava yolunun kapanmasına neden olarak yaşamı tehdit edebilir (Abdollahi ve ark., 2008; Yuan ve Woo, 2015).

Tedavisinde anjiyoödemi tetiklediği düşünülen ilacın kesilmesi önemlidir, havayolunun açık tutulması sağlanmalı ve glukokortikoidler ve antihistaminikler kullanılmalıdır (Abdollahi ve ark., 2008; Seymour ve Rudralingham, 2008). Şüphelenilen ilacın kesilmesini takiben 24-48 saat içinde ödem geriler (Femiano ve ark., 2008).

### **Ağız Yanması Sendromu**

İlaça bağlı gelişen Ağız Yanması Sendromu (AYS) sekonder olarak ortaya çıkar (Raghavan ve ark., 2014). Antidepresanlardan fluoksetin, sertralin, venlafaksin (Levenson, 2003; Nagarajappa ve Pandya, 2015);

antikonvulsiflerden topiramet (Friedman, 2010) ve klonazepam (Culhane ve Hodle, 2001; Nagarajappa ve Pandya, 2015) kullanan hastalarda AYS gelişebilir. İlaça bağlı gelişen AYS olgularının %33'ü doza bağlı olup şikayetler doz arttırıldığında ortaya çıkmaktadır (Raghavan ve ark., 2014). Tedavinin süresi ile semptomların ortaya çıkma süresi arasında ilişki bulunmamıştır (Salort-Llorca ve ark., 2008).

### **Bruksizm**

İlaçlara bağlı olarak gelişen bruksizm “sekonder bruksizm” olarak adlandırılır (Gürbüz ve ark., 2011). SSRI’ler ve venlafaksin sebep olan ilaç gruplarındandır (Wise, 2001; Ak ve ark., 2009; Gürbüz ve ark., 2011; Milanlioglu, 2012; Mukherjee ve ark., 2014). Bu ilaçların ekstrapiramidal serotonin seviyelerini arttırarak ve böylelikle bu kontrol hareketlerinin dopaminerjik yollarını baskılayarak bruksizm oluşturdukları düşünülmektedir (Ak ve ark., 2009; Gürbüz ve ark., 2011; Milanlioglu, 2012; Mukherjee ve ark., 2014). Bazı vakalarda ilacın kesilmesi ya da dozunun azaltılması ile iyileşme sağlanırken, bazı vakalarda ek medikal tedavilere (gabapentin, buspiron gibi) gereksinim duyulduğu bildirilmiştir.

Bruksizmin, ilaca başlandıktan sonra ortalama 6 saat ile 11 ay arasında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Öncelikli tedavi yaklaşımı, ilacın kesilmesi ya da dozunun azaltılmasıdır (Ak ve ark., 2009). Ek ilaç olarak buspironun (anksiyolitik) ilaca bağlı oluşan bruksizmi tedavi etmede başarılı olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (Wise, 2001; Ak ve ark., 2009; Mukherjee ve ark., 2014).

### **Teratojenik Etkiler**

Antikonvulsif ilaçların bir diğer istenmeyen etkisi de teratojenik etkiler oluşturmalarıdır. Prenatal dönemde antikonvulsif ilaçlara maruz kalan çocuklarda konjenital anomali gelişme riski ilacın cinsine, sayısına ve dozuna bağlı olarak yaklaşık 2-3 kat yüksektir (Jacobsen ve ark., 2013; Jacobsen ve ark., 2014).

Maksiller posterior dişlerde, özellikle süt molar ve daimi premolar-molarlarda olmak üzere, kuron boyutunda mesiodistal olarak artış görülür. Hipodonti insidansında artış söz konusudur. Fenitoine ya da fenitoine birlikte fenobarbitale maruz kalmış çocuklarda maksillanın uzunluğu ve yüksekliğinin, mandibulanın da uzunluğunun azaldığı bildirilmiştir (Tredwin ve ark., 2005).

Antikonvulsif ilaçlara prenatal olarak maruz kalan çocuklarda mine defektlerinin (opasite, hipoplazi gibi) görülme riski yüksektir. Sadece lamotrijine maruz kalmış çocuklarda süt dişlerinde hipoplazi görülme riski, diğer antikonvulsif ilaçlara ya da birden fazla antikonvulsif ilaca maruz kalmış çocuklarda ise opasite görülme riski daha fazladır (Jacobsen ve ark., 2013).

Prenatal dönemde valproik asite maruz kalan çocuklarda dental agenez görülme riski vardır. Valproik asit, karbamazepin ya da okskarbazepin ile birlikte kullanıldığında bu risk belirgin şekilde artmaktadır. Valproik asit diğer antikonvulsif ilaçlara oranla daha fazla teratojeniktir; spina bifida, kalp defektleri ve damak yarığı görülme riski çok yüksektir (Jacobsen ve ark., 2014).

Bunların yanı sıra; fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin, D vitamini metabolizmasını etkiledikleri için osteopeni ve osteomalaziye yol açtıklarından bu ilaçları kullanan hastalarda fraktür riski söz konusudur. Valproik asit, karbamazepin, ve etosüksimid trombositopeniye yol açtıkları ve karaciğer fonksiyonlarını etkilediklerinden pıhtılaşmayı engelleyerek kanama zamanını uzatırlar (Aragon ve Burneo, 2007; Gürbüz ve ark., 2011; Yalıtırık ve ark., 2012; Ulu, 2014).

### SONUÇ

Antidepresan ve antikonvulsif ilaç kullanımını sonucu ortaya çıkan oral mukoza reaksiyonları ve bu ilaçların diş hekimliğinde sık kullanılan ilaçlar (vasokonstriktörler, antibiyotikler, analjezikler, antifungaller) ile olası etkileşimleri diş hekimlerinin karşılaşılabileceği sorunlardır. Bunların yanı sıra antidepresan ve antikonvulsif ilaç kullanımına neden olan hastalıkların sonucu olarak oral hijyenin sağlanamaması, periodontal problemler, çürük ilerleme hızında artış, travma gibi dental durumlarla da sıklıkla karşılaşılabilmektedir. Diş hekimleri ilaca bağlı oluşabilecek durumlar konusunda bilgili olmalı, tanı ve tedavi planlamasında bu tür olasılıkları da göz önünde bulundurmalıdır. Her hastadan eksiksiz ve detaylı anamnez alınarak hastaların kullandığı reçeteli/reçetesiz ya da bitkisel ilaçlar kaydedilmeli ve bu kayıtlar düzenli olarak güncellenmelidir. Ayrıntılı bir klinik muayene yapılmalı, oral mukozada ilaca bağlı oluşabilecek reaksiyonların birçok klinik durumu taklit edebileceği unutulmamalı ve gerektiğinde hastanın psikiyatristi ile konsültasyon yapılmalıdır.

Ayrıca diş hekimleri ve psikiyatristlerin ilaca bağlı geliştiğini düşündükleri bir advers reaksiyon ile karşılaştıklarında advers etki bildirim formunu doldurarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirmeleri büyük önem taşımaktadır. İlgili form, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun web sitesinde bulunmaktadır. Bu bildirimler izlenip kayıt altına alınmaktadır. Böylelikle ilaca bağlı gelişen reaksiyonların belirlenmesine ve çözümlerin üretilmesine katkı sağlanmış olacaktır.

**Tablo 1:** Antidepresan ve antikonvulsif ilaçların ağız mukozasına etkileri

	AĞIZ KURLUĞU	HİPERSALİVASYON	TAT ALMADA BOZUKLUK		KILLI DİL	DIŞ ETİ BÜYÜMESİ	ORAL ÜLSER	LİKENOİD REAKSİYON	ERİTEMA MULTIFORME, STEVENS-JOHNSON SENDROMU, TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ	LUPUS BENZERİ REAKSİYON	PİGMENTASYON	ANJİYOÖDEM	AĞIZ YANMASI SENDROMU	BRUKSİZM	TERATOJENİK ETKİLER
			AUGESİA	DYSGEUSİA											
MAOI Klomipramin Maprotillin Tranilsipromin				+	+										
TSA Amitriptilin İmipramin Klomipramin Desipramin Nortriptilin	+		+		+										
SSRI Fluoksetin Paroksetin Sitalopram Sertralın Fluvoksamin	+		+		+		+				+		+	+	
Serotonerjik ve noradrenalin geri alım inhibitörleri Venlafaksin Duloksetin	+	+	+				+					+	+	+	
Seçici noradrenerjik geri alım inhibitörleri Reboksetin Maprotillin	+				+										
Noradrenerjik ve serotonerjik antidepresanlar Mitrzapin	+														
Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri Bupropion	+														
Serotonin2A antagonistleri/ Serotonin geri alım inhibitörleri Nefazodon	+														
Lityum	+					+	+	+							



## KAYNAKÇA

- Abdollahi, M., Rahimi, R., & Radfar, M. (2008) Current opinion on drug-induced oral reactions: a comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3), 1-15.
- Ak, M., Gulsun, M., Uzun, O., & Gumus, H. O. (2009). Bruxism associated with serotonin reuptake inhibitors: two cases. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(6), 620-622.
- Amit, B., & Shalu, B. V. (2012). Gingival enlargement induced by anticonvulsants, calcium channel blockers and immunosuppressants: A review. *IRJP*, 3(7), 116-119.
- Aragon, C. E., & Burneo, J. G. (2007). Understanding the patient with epilepsy and seizures in the dental practice. *Journal of Canadian Dental Association*, 73(1), 71-76.
- Artico, G., Bruno, I. S., Seo, J., Hirota, S. K., Acay, R., & Migliari, D. A. (2011). Lichenoid reaction to carbamazepine in the oral mucosa: case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4 Suppl 1), S152-S155.
- Avcu, N., & Kanli, A. (2003). The prevalence of tongue lesions in 5150 Turkish dental outpatients. *Oral Diseases*, 9(4), 188-195.
- Aydın, N., Çetin, M., Kurt, E., Savaş, H., Açık, C., Kılıç, S., Başoğlu, C., & Türkçapar, H. (2013). Psikofarmakoloji derneği Türkiye’de psikotrop ilaç tüketimi ve mevcut uygulamaların tıbbi, etik ve ekonomik sonuçları raporu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 23(4), 390-402.
- Becker D. E. (2008). Psychotropic drugs: implications for dental practice. *Anesthesia progress*, 55(3), 89-99.
- Bertini, F., Costa, N. C., Brandão, A. A., Cavalcante, A. S., & Almeida, J. D. (2009). Ulceration of the oral mucosa induced by antidepressant medication: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 3, 98.
- Bharti, V., & Bansal, C. (2013). Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unravelled. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(2), 182-187.
- Bialer M. (2012). Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? *Epilepsia*, 53 (Suppl 7), 26-33.
- Cornacchio, A. L., Burneo, J. G., & Aragon, C. E. (2011). The effects of antiepileptic drugs on oral health. *Journal of Canadian Dental Association*, 77, b140.
- Culhane, N. S., & Hodle, A. D. (2001). Burning mouth syndrome after taking clonazepam. *The Annals of Pharmacotherapy*, 35(7-8), 874-876.
- Cumurcu, B. E., Özbey, G., Çelikel, F. Ç., Çelikel, S., Hasbek, E., & Sezer, E. (2009). Hızlı salıverilen venlafaksin kullanımı sırasında dilde ödem ve dilde parestezi. *Psychiatry*, 10, 246-248.

- de Almeida, P. D. V., Johann, A. C. B. R., de Azevedo Alanis, L. R., de Lima, A. A. S., & Grégio, A. M. T. (2012). Antidepressants: Side Effects in the Mouth. *Oral Health Care-Pediatric, Research, Epidemiology and Clinical Practices*. Mandeep Viridi (Ed.) (p:113-128) INTECH Open Access Publisher.
- Derviş, E. (2012). Oral mukozada ilaç reaksiyonları. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 46, 105-109.
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356(9237), 1255-1259.
- Femiano, F., Lanza, A., Buonaiuto, C., Gombos, F., Rullo, R., Festa, V., & Cirillo, N. (2008). Oral manifestations of adverse drug reactions: Guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 22(6), 681-691.
- Field, E. A., Fear, S., Higham, S. M., Ireland, R. S., Rostron, J., Willetts, R. M., & Longman, L. P. (2001). Age and medication are significant risk factors for xerostomia in an English population, attending general dental practice. *Gerodontology*, 18(1), 21-24.
- Friedman D. I. (2010). Topirimate-induced burning mouth syndrome. *Headache*, 50(8), 1383-1385.
- Gurvits, G. E., & Tan, A. (2014). Black hairy tongue syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(31), 10845-10850.
- Gürbüz, Ö., Altınbaş, K., & Erhan, K. (2011). Psikiyatrik hastalarda ağız sağlığı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(4), 628-646.
- Jacobsen, P. E., Henriksen, T. B., Haubek, D., & Ostergaard, J. R. (2013). Developmental enamel defects in children prenatally exposed to anti-epileptic drugs. *PloS One*, 8(3), e58213.
- Jacobsen, P. E., Henriksen, T. B., Haubek, D., & Østergaard, J. R. (2014). Prenatal exposure to antiepileptic drugs and dental agenesis. *PloS One*, 9(1), e84420.
- Jayakaran, T. G. (2014). The effect of drugs in the oral cavity - A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(2), 89-96.
- Kamak, D. G., & Özgöz, M. (2012) Fenitoine bağlı dişeti büyümesinin tedavisi ve uzun dönem takip sonuçları: Olgu raporu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, (Suppl. 6), 16-20.
- Keçeci, A. D., & Özdemir, F. (2005). Ağız kuruluşunun etiyojisi ve tedavisinde günümüzdeki yaklaşım. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(4), 58-67.
- Kimball, O. P. (1939). The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *Journal of the American Medical Association*, 112(13), 1244-1245.
- Lambrecht, J. T., Greuter, C., & Surber, C. (2013). Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 3(2), 160-166.

- Levenson J. L. (2003). Burning mouth syndrome as a side effect of SSRIs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(3), 336-338.
- Lin, K., Guilhoto, L. M., & Yacubian, E. M. T. (2007). Drug-induced gingival enlargement - Part II. Antiepileptic drugs: not only phenytoin is involved. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, *13*, 83-88.
- Martin, W. J., & Forouzanfar, T. (2011). The efficacy of anticonvulsants on orofacial pain: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *111*(5), 627-633.
- Milanlioglu A. (2012). Paroxetine-induced severe sleep bruxism successfully treated with buspirone. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *67*(2), 191-192.
- Mukherjee, S., Sen, S., Biswas, A., Chatterjee, S. S., & Tripathi, S. K. (2014). Escitalopram induced bruxism: A case report. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, *2*, 1162-1163.
- Nagarajappa, A. K., & Pandya, D. (2015). Adverse drug effects in mouth. *International Journal of Medical and Applied Sciences*, *4*(1), 82-91.
- Pejcic A. (2015) Drug-induced Oral Reactions. *Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry*. Mandeep Viridi (Ed.) (p:567-580) INTECH Open Access Publisher.
- Porter, S. R., & Scully, C. (2000). Adverse drug reactions in the mouth. *Clinics in Dermatology*, *18*(5), 525-532.
- Raghavan, S. A., Puttaswamiah, R. N., Birur, P. N., Ramaswamy, B., & Sunny, S. P. (2014). Antidepressant-induced burning mouth syndrome: A unique case. *The Korean Journal of Pain*, *27*(3), 294-296.
- Salort-Llorca, C., Mínguez-Serra, M. P., & Silvestre, F. J. (2008). Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, *13*(3), E167-E170.
- Scully, C., & Bagan, J. V. (2004). Adverse drug reactions in the orofacial region. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, *15*(4), 221-239.
- Seymour, R. A., & Rudralingham, M. (2008). Oral and dental adverse drug reactions. *Periodontology 2000*, *46*, 9-26.
- Shukla, A., Kaur, K., & Ahuja, P. (2013). Oral adverse drug reactions in paediatric population: A review. *Online International Interdisciplinary Research Journal*, *3*(2), 15-20.
- Thompson, D. F., & Kessler, T. L. (2010). Drug-induced black hairy tongue. *Pharmacotherapy*, *30*(6), 585-593.
- Tredwin, C. J., Scully, C., & Bagan-Sebastian, J. V. (2005). Drug-induced disorders of teeth. *Journal of Dental Research*, *84*(7), 596-602.
- Ulu F. (2014). Epilepsi nedir? *İDO Dergi*, *156*: 40-44.
- Vargas-Espinosa, M. L., Sanmartí-García, G., Vázquez-Delgado, E., & Gay-Escoda, C. (2012). Antiepileptic drugs for the treatment of neuropathic pain: a



systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 17(5), e786-e793.

- Villa, A., & Abati, S. (2011). Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Australian Dental Journal*, 56(3), 290-295.
- Wise M. (2001). Citalopram-induced bruxism. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 182.
- Woo, V., Bonks, J., Borukhova, L., & Zegarelli, D. (2009). Oral lichenoid drug eruption: a report of a pediatric case and review of the literature. *Pediatric Dermatology*, 26(4), 458-464.
- Yaltrık, M., Özer, S., Sülün, T., & Kocaelli H. (2012) Management of epileptic patients in dentistry. *Surgical Science*, 3(1), 47-52.
- Yeşil, Y., Cankurtaran, M., & Kuyumcu, M. E. (2012). Polifarmasi. *Klinik Gelişim*, 25(3), 18-23..
- Yuan, A., & Woo, S. B. (2015). Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(1), 35-47.



## ***BÖLÜM 11***

### **ETİLENDİAMİNTETRAASETİK ASİT MOLEKÜLÜNÜN DİŞ HEKİMLİĞİNDEKİ YERİ**

*Duygu BAHADIR<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Uzm. Dt., Kütahya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi Endodonti Kliniği,  
dtduygucetin@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-2268-5528

## Etilendiamintetraasetik Asit Molekülünün Dış Hekimliğindeki Yeri

### Genel Bilgiler

“Şelat” kelime kökeni olarak Yunancada “yengeç kıskacı” anlamına gelmektedir. Şelat metal iyonlarının organik maddelerle halka şeklinde yaptığı bağlarla gerçekleşir. Aradaki bağın stabillitesi, şelatörün tepkimeye giren elektronları ile metal iyonunun merkeziyle yaptığı bağın kuvvetine bağlıdır.(1) Şelatörler belli metal iyonları ile tepkimeye girerek kompleksler oluşturan kimyasallardır, bu sayede metal iyonunu bağlar ve onun başka elementler veya iyonlarla tepkimeye girmesini engeller. Bu sayede tortu veya çökelti oluşmasını engeller.(2)

Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) bir şelasyon ajanıdır. Bu amino asit yaygın olarak iki ve üç değerlikli metal iyonlarını ayırmak için kullanılır. EDTA metallere 4 karboksilat ve 2 amin grubundan bağlanır. EDTA özellikle  $Ca^{+2}$  ve  $Fe^{+3}$  ile güçlü kompleksler oluşturur.(3) EDTA bir polyamino karboksilik asittir, rensizdir, suda çözünür. Kireci çözmek için yaygın olarak kullanılır. Metal iyonları EDTA'ya bağlandıktan sonra çözeltide kalırlar fakat azalmış reaktivite gösterirler.(4) EDTA daha çok 1, 2-diaminoetan (etilen diamin), formaldehit, su ve sodyum siyanitten sentez edilir. Bu durum asidifikasyonla daha asidik formlara dönüştürülebilir tetrasodyum tuzunu verir.(4)

### Kullanım Alanları

Günümüzde EDTA hayatın birçok alanında kullanılmaktadır. Bu kullanım alanları 5 başlık altında sınıflandırabiliriz:

1. Kozmetik (şampuan, deterjan, sabun, lens solüsyonları vb.)
2. Tekstil (temizlik, renk katkı maddeleri vb.)
3. Gıda (koruyucu olarak)
4. Sağlık (tıp hekimliği, diş hekimliği, ilaç sanayi)
5. Diğer (kimya sanayi, fotoğrafçılık, kauçuk, tarım vb.) (6)

### Sağlık Alanında kullanım alanları

EDTA'nın sağlık alanında birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Bunları kısaca özetleyecek olursak:

EDTA ve kalsiyum disodyum EDTA ağır metal zehirlenmelerinde (kurşun, vanadyum, kadmiyum) kas içi (İM) ve damar içi(İV) olarak uygulanmaktadır. (7-9)

Kalsinozisi engellemek amacıyla EDTA ve tuzları antikoagülan olarak da kullanılmaktadır.(10)

Disodyum EDTA bazen enjekte edilen kalsiyumun etkisini sonlandırmak için, dijitalerin toksisitesini antogonize etmek için veya taşıyıcımleri bastırmak için de kullanılır.(11)

Kalsiyum disodyum EDTA vücutta kalsiyum depleyosunu önlemek için ilaçların içine de eklenmektedir. (12)

Korneadaki kimyasal yanıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. (13)

1966 dan beri glomeruler filtrasyon oranını değerlendirmekte radyoaktif izleme olarak kullanılmaktadır (14)

Disodyum EDTA diş hekimliğinde kök kanal tedavisinde oluşan smear tabakasının uzaklaştırılması için %10-%15 konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. (15)

### **Endodontide EDTA**

1951’de etilendiamintetraasetik asidin (EDTA) diş sert dokuları üzerindeki demineralize edici etkisine ilişkin ilk literatür yayınlandı.(16) Şelatörler endodontide ile ilk kez %15’lik bir bileşime sahip EDTA çözeltisinin (pH 7.3) kullanılmasını tavsiye eden Nygaard-Østby (1957) tarafından tanıtıldı.(17)

Şelasyon kendi kendini sınırlayan bir prostestir. Uygun tüm iyonlar bağlandıktan ve denge sağlandıktan sonra şelasyon durur.(18) Bu mekanizma EDTA’nın dentin debrisini ve smear tabakasının inorganik komponentini uzaklaştırmasından sorumludur. EDTA disodyum veya tetrasodyum EDTA gibi çeşitli tuzlar halinde bulunabilir.(19) En çok kullanılan çeşidi disodyum EDTA’dır. Bu kuvvetli bir şelasyon ajanıdır ve %15 ile %17 arası konsantrasyonlarda kullanılması önerilir. pH’ı nötr veya az alkali durumdadır (7-8 arası). Bu solüsyon 1 ila 5 dakika arası uygulandığında dentinde demineralizasyon 20 ila 30 µm arasında olmaktadır aynı zamanda yüzey mikro sertliğinde de azalma olmaktadır.(20-24)

EDTA’nın smear tabakası kaldırmada etkinliği Mancini ve arkadaşları (25), aynı zamanda Silva ve arkadaşları (26) tarafından açığa çıkarılmıştır. SPano ve arkadaşlarının (27) atomik absorpsiyon spektroskopisi ve SEM ile yaptıkları çalışmada %15’lik EDTA’nın diğer şelasyon ajanlarıyla karşılaştırıldığında en fazla kalsiyum iyonu konsantrasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Buna ek olarak %15’lik EDTA’nın smear tabakasını kaldırmada en etkili yöntem olduğu bulunmuştur. Gu ve arkadaşları (28) sodyumklorid ve sodyum hipoklorite göre EDTA’nın smear tabakasını uzaklaştırmada ve dentin tübüllerinin açılmasında belirgin düzeyde daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak ultrasonik irrigasyonun bu durum üzerinde belirgin bir etki göstermediğini belirtmişlerdir. Kuah ve arkadaşları (29) 1 dakikalık EDTA ve ultrasoniklerin kombine kullanımının kök kanalında apikal

bölgede etkin bir dentin debris temizleme ve smear tabakası uzaklaştırma yöntemi olduğunu belirtmişlerdir. Saito ve arkadaşları (30) %17'lik EDTA ile 1 dakika irrigasyonun 30 saniyelik irrigasyona göre smear tabakasının uzaklaştırılmasında daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Tüm bunların yanında EDTA organik madde çözücü etkisi olmadığından smear tabakasını tamamıyla uzaklaştırabilmesi için mutlaka sodyum hipoklorit ile kombin olarak kullanılmalıdır.(31, 32) Orhan E. ve arkadaşlarının (33) yaptığı çalışmada elde edilen verilere göre negatif kontrol grubu olan %17 oranında EDTA içeren solüsyon ile irrigate edilen dişler en yüksek oranda açık dentin tübülü oranına sahip bulunmuştur. %17 oranında EDTA içeren solüsyon istatistiksel olarak belirgin bir şekilde kökün tüm bölümlerinde %5 oranında EDTA içeren solüsyona göre daha fazla açık dentin tübülüne neden olmaktadır. Dentin tübül açıklığı oranı apikal bölgeye ilerlendikçe azalmaktadır. Yapılan çalışmaya göre dentin tübülü açıklığı oranları en yüksek negatif kontrol grubu (%17 EDTA) daha sonra sırasıyla %5 oranında EDTA içeren solüsyon, sodyum hipoklorit solüsyonu, pozitif kontrol grubu (sterile distile su) şeklindedir. Şelasyon kendi kendini sınırlayan bir mekanizmaya sahip olduğundan kullanılan şelatörün miktarı ve pH'ı etkinlik açısından önemli bir rol oynamaktadır. Daha düşük konsantrasyondaki EDTA solüsyonu daha az şelasyon kapasitesine sahip olacağından smear tabakasını uzaklaştırmada daha az etkin kalmış olabilir. (33)

### **Antimikrobiyal Etkisi**

EDTA'nın antimikrobiyal ve antibiofilm aktivitesi yoktur.(34-36) Gram negatif bakterilerin dış membranına zarar verebilir ve biofilm matrix içerisinde kalsiyum ve diğer bağlı metal iyonlarının bağlarını gevşetebilir böylece matrikste bozunmalara yol açabilir.(37-39) Dahası smear tabakasının çözünmesiyle sınırlı bir dekontaminasyon etkisi gösterir. Dentin substratı üzerinde diğer şelatörlerde olduğu gibi mikrobiyal kolonilerin deataçmanına ve dolayısıyla destabilizasyonuna yol açar bu da mikrobiyal kolonizasyonu olumsuz etkiler.(39, 40) Mikroorganizma üzerine diğer bir etki de yıkama akımı ile uzaklaştırmasına dayanmaktadır. Bu sayede planktonik türde mikroorganizma sayısında azalma olduğu rapor edilmiştir.(39, 40) Bazı çalışmalar antifungal etkisinin olduğunu da göstermişlerdir.(41,42) Yine de EDTA'nın organik doku çözücülüğü çok az olduğundan pulpa dokusunun çözülmesi ve smear tabakasının tamamen uzaklaştırılabilmesi için mutlaka sodyum hipokloritle kullanılmalıdır.(31,32)

### **Sodyum Hipoklorit ve EDTA etkileşimi**

Sodyum Hipoklorit ile disodyum EDTA kimyasal etkileşime girdiğinde sodyum hipoklorit içerisinde serbest klorinin hızlıca kaybına neden olmaktadır.(43,44) Klorinin bu kaybı sodyum hipokloritin pulpa dokusu artıklarını eritmesini engellemektedir.(45, 46) Diğer bir yandan EDTA smear tabakası

eritme ve antimikrobiyal etkilerini değişmeden sürdürebilmektedir.(47)

Sodyum Hipoklorit aynı zamanda HEDP(etidronik asit) ve tetrasodyum EDTA gibi zayıf şelatörlerle de tepkimeye girer fakat serbest klorin kaybı çok daha yavaştır.(48) HEDP %1 veya %5 oranında sodyum hipoklorit ile tepkimeye sokulduğunda 60 dakika sonra bile serbest klorin miktarı %72- %84 arasında bulunmaktadır.(49) Sodyum hipoklorit sitrik asit ile tepkimeye girdiğinde serbest klorin kaybı EDTA' ya göre daha hızlı olmaktadır.(43,44)

Tetrasodyum EDTA zayıf bir şelatör ajandır.(50) Biouyumlu bir bileşiktir genellikle kozmetik, gıda ve eve ait kullanımlarda bulunur. Yüksek pH'ı nedeniyle hipokloritin antimikrobiyal etkisini azaltmadan hipokloritle birlikte kullanılabilir.(51) Dahası bu karışım hem organik doku çözücülüğünü sağlarken hem de smear tabakası uzaklaştırılmasını kök kanal şekillendirilmesi sırasında aynı anda gerçekleştirebilir.(52) Yine bu iki solüsyon serbest klorinin kademeli kaybını önlemek amacıyla kullanılmadan hemen önce karıştırılmalıdır.(49, 52)

### **CHX (Klorheksidin)ve EDTA etkileşimi**

Klorheksidin ve EDTA karıştırıldığında asit-baz reaksiyonu ile beyaz sütsü tuz çökeltisi oluşur. Bu karışımın etil asetat ile ekstraksiyonuyla herhangi bir katı parça organik faza aktarılamamıştır. Bu durum karışımın su fazında kaldığını göstermiştir. Daha sonra bu karışımın su uzaklaştırıldığında IR (infrared-kızılötesi) spektropide herhangi bir karakteristik nokta bulunamamıştır. Bu katı haldeki madde daha sonra <sup>1</sup>H-NMR (nükleer manyetik rezonans) analizi için d6-DMSO (dimetil sülfoksit) solüsyonuna aktarıldığında su ve dimetil sülfoksit dışında herhangi bir madde tespit edilememiştir, bu da maddenin dimetil sülfoksit içinde çözünmediğini göstermektedir.(48) Bu reaksiyon sitrik asit ve klorheksidin karışımında olmamaktadır. Aynı zamanda içerisinde hem klorheksidin hem de EDTA ihtiva eden QMix solüsyonu klorheksidinle karıştırıldığında herhangi bir etkileşim olmamaktadır.(53)

### **Biyouyumluluk**

Apikal foremeden taşan şelatör ajanların, ne derece inflamatuvar doku reaksiyonuna neden olduğuna dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Nygard (17) 1957 yılında %15'lik EDTA solüsyonu (pH 7.3) ile yaptığı çalışmada, solüsyon kanal eğesi ile zorlanarak apikal foremeden taşırılmıştır. 14 aya kadar yapılan takiplerde herhangi bir periapikal doku hasarına rastlanmamıştır. Histolojik incelemede, normal olarak rejenere olmuş alveolar kemik ve yeni fonksiyonel periodontal ligament lifleri tespit edilmiştir. Segura ve arkadaşlarının (15) 1996 yılında yaptığı çalışmada apikal foremeden düşük konsantrasyonlu EDTA solüsyonu taşsa dahi periapikal

kemikte geri dönüşümsüz dekalsifikasyonlar tespit edilmiş, aynı zamanda nöroimmünolojik problemlere yol açabileceğini bildirmiştir.

Daha sonraki yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda EDTA, sodyum hipoklorit ve klorheksidin solüsyonlarından daha az sitotoksik ve genotoksik bulunmuştur, ancak makrofajların işlev ve canlılığında değişim yaptığı gösterilmiştir.(54- 56)

### **Kalsiyum Hidroksiti Kanaldan Uzaklaştırma Etkinliği**

Rödig ve arkadaşları yaptığı araştırmada kök kanallarından kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılmasında %1'lik sodyum hipoklorit, %10'luk sitrik asit ve %20'lik EDTA solüsyonlarının etkinliğini değerlendirdi.(57) Bulgularına göre, irrigasyon solüsyonlarının hiçbiri veya bunların ilgili kombinasyonları kök kanallarındaki kalsiyum hidroksiti tam anlamıyla temizlememiştir. Sitrik asit ve EDTA gibi şelatörler en iyi sonuçları göstermiştir. Şelatörlerin sodyum hipokloritle kombinasyonu, kalsiyum hidroksit uzaklaştırmakta önemli bir fark yaratmamıştır.(57) da Silva ve arkadaşlarının çalışmasında %17'lik EDTA-T ve %37'lik fosforik asit irrigasyonunun, kalsiyum hidroksitin apikal uçluden uzaklaştırılmasında sodyum hipoklorit ve sitrik asitten daha etkili olduğunu göstermiştir.(58) Salgado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanalın master eğe ile rekapitülasyonu ve EDTA ile yıkanması tek başına EDTA ile yıkamaktan çok daha iyi bir etkinlik sağladığını tespit etmiştir.(59) Margelos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada irrigasyon solüsyonu olarak tek başına %15'lik EDTA veya sodyum hipokloritin kullanılmasının kalsiyum hidroksiti kök kanalından uzaklaştırmadığını, ancak bu iki irrigasyon solüsyonunun kanal eğelerinin kullanımıyla birleştirildiğinde kalsiyum hidroksiti kanaldan uzaklaştırma etkinliğinin arttığını ortaya koymuştur.(60)

### **Enstrümantasyon Sırasında Tork Değerlerine Etkisi**

Mazzoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farklı lubrikantlar kullanılarak nikel-titanyum enstrümanlarla yapılan şekillendirme sırasında gerçek zamanlı operasyonel tork değerlendirilmiştir. Buna göre EDTA ile diğer tüm irrigasyon solüsyonları (serum, sodyum hipoklorit, EDTA, RC PREP) arasında ortalama tepe tork değerleri açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Kanal içindeki tork stresini azaltmada birincil önemli irrigasyon solüsyonunun EDTA olduğu tespit edilmiştir.(61)

### **EDTA Modifikasyonları**

Çeşitli kimyasallarla modifiye edilmiş EDTA preparatları mevcuttur. Bunları kısaca özetleyecek olursak:

#### **EDTAC**

%15'lik EDTA solüsyonuna quarterner amonyum bileşiği (deterjan)



olan cetavlon/cetrimid eklenerek antimikrobiyal etkinliğin artması ve yüzey geriliminin düşürülmesi amaçlanmaktadır. (62) Deterjan ilavesinin amacı çözeltilerin yüzey gerilimini azaltmak, böylece kök kanal duvarlarının ıslanabilirliğinin artırılması ve şelatörlerin dentin yüzeyine nüfuz edebilmesini arttırmaktır.(62) EDTAC smear tabakasını uzaklaştırmada EDTA ile benzer özelliktedir. EDTAC antimikrobiyal olarak daha üstündür ancak yumuşak dokuda daha çok inflamatuvar reaksiyona neden olmuştur.(63)

### **RC- PREP**

%15'lik EDTA ve %10'luk üre peroksitten oluşur. Jel formundadır ve yüzey dentininde erozyon yapmaz. İçerisindeki üre peroksit varlığına bağlı olarak oksijen açığa çıkışı ve köpürme ile yalnızca temizleme değil, aynı zamanda ağartma etkisi de sağlayacağı düşünülmüş ama kanıtlanamamıştır.(64)

### **REDTA**

%17'lik EDTA solüsyonuna yüzey gerilimi ve antimikrobiyal özelliklerini arttırmak için cetrimid ve sodyum hidroksit eklenmiş halidir.(20)

### **Sonuç**

EDTA kalsiyuma şelasyonla bağlanarak dekalsifikasyon yapan bir şelatördür. Bu reaksiyon kendi kendini kısıtlayan bir reaksiyondur.(18) EDTA smear tabakasının inorganik kısmını uzaklaştırır. Tüm smear tabakasının uzaklaştırılması için proteolitik etkili, mesela sodyum hipoklorit ile birlikte kullanılması gerekmektedir.(31,32) Bu nedenle kök kanal dolgusunun başarılı bir şekilde adezyonu için final irrigasyonunda EDTA kullanılması bir şarttır ve başarılı bir kök yüzeyi koşullandırması yapılabilmesi için sodyum hipoklorit solüsyonuyla beraber kullanılmalıdır.

Smear tabakasının uzaklaştırılmasında şekillendirme tamamlandıktan sonra genellikle %17'lik EDTA 1 dakika boyunca kullanılır. EDTA'nın pH'ı düşerse, konsantrasyon ve kullanım süresi artarsa dentinde demineralizasyon ve erozyon etkisi de gösterebilir.(20- 24) Smear tabakasının etkin bir şekilde uzaklaştırılabilmesi için mutlaka uygun konsantrasyon, miktar ve sürede kullanılmalıdır. Aksi takdirde smear tabakasını uzaklaştırmada başarısız olunur veya dentin yüzeyinde erozyonlara yol açılabilir.

EDTA'nın tek başına antibakteriyel bir etkisi olmasa da mikrobiyal kolonilerin deataçmanına ve dolayısıyla destabilizasyonuna yol açar bu da mikrobiyal kolonizasyonu olumsuz etkiler.(37- 39)

EDTA'nın toksisitesi oldukça düşüktür ve hafif irritandır.(54- 56) Rutinde kullanılan diğer irrigasyon solüsyonları arasında en düşük toksisiteye sahip olsa da irrigasyon basınçsız ve enjektörle sürekli aktive edilerek yapılmalıdır.

EDTA ile sodyum hipoklorit karıştırılırsa EDTA kalsiyum kompleksi oluşturma yeteneğini devam ettirir ancak EDTA sodyum hipokloritin klorunu inaktive eder ve sodyum hipoklorit doku çözücü özelliğini kaybeder.(43- 47) Bu durumu engellemek için EDTA ve sodyum hipoklorit solüsyonlarını arka arkaya kullanırken, iki solüsyon arasında distile su ile yıkama yapılabilir. Tüm solüsyonlardan en etkin faydalanmak için mutlaka taze hazırlanmalıdır. Ayrıca sodyum hipokloritin aksine EDTA solüsyonunun ısıtılması istenmez çünkü kalsiyum bağlama kapasitesi azalır.(20)

EDTA solüsyonunun inorganik doku çözme özelliğinin yanında bir diğer önemli özelliği de iyi bir lubrikant ajan olmasıdır. (20) Tıkalı ve dar kök kanal anatomisine sahip dişlerde kullanılan kanal eğesinin deformasyonunu azaltmak ve dentine saplanıp torsiyonel yükler yüzünden kırılmasını engellemek için EDTA kullanmak faydalı olacaktır.(61) Kök kanal şekillendirmesi yapılırken jel formundaki EDTA kullanımı dentin talaşlarıyla birleşerek endodontik enstrümanın yivleri arasında birikir. Bu durum aletin üzerine daha fazla stres iletilmesine yol açar.(20) Günümüzde EDTA her iki formülasyonda temin edilebilse de solüsyon formunu kullanmak hem endodontik enstrümanın ömrünü uzatmaktadır hem de EDTA'nın dentin yüzeyi ile temas süresini kontrol edebilmemiz için daha güvenilir bir yöntemdir.

## KAYNAKÇA

- 1- Grossman, Louis I., Seymour Oliet, and E. Carlos. "del Rio." *Endodontics Practice*, 11th Edition. Philadelphia: Lea and Febiger (1988): 255.
- 2- MB, CHENOWETH. "Chelation as a mechanism of pharmacological action." *Pharmacological reviews* 8.1 (1956): 57-87.
- 3- Holleman, A. F., Egon Wiberg, and Nils Wiberg. *Inorganic chemistry*. Academic press, 2001.
- 4- Harris, D. C. "Dissolving samples for analysis." *Quantitative Chemical Analysis*. New York: WH Freeman and Company (2007).
- 5- Yuan, Zhiwen, and Jeanne M. VanBriesen. "The formation of intermediates in EDTA and NTA biodegradation." *Environmental Engineering Science* 23.3 (2006): 533-544.
- 6- *International Journal of Toxicology*, 21(Suppl. 2):95-142, 2002 DOI: 10.1080/1091581029009652 2
- 7- Done, A. K. "Of metals and chelation." *Emer Med* 11 (1979): 186-218.
- 8- Cantilena Jr, Louis R., and Curtis D. Klaassen. "The effect of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and EDTA plus salicylate on acute cadmium toxicity and distribution." *Toxicology and Applied Pharmacology* 53.3 (1980): 510-514.
- 9- Rietschel, R. L. , and J. F. Fowler, Jr., eds. 1995. *Fisher's contact dermatitis*, 4th ed. , 227, 341-342, Baltimore, MD:Williams&wilkins. 287-288, 684-685, 1003t.
- 10- Lewis, R. J. , Sr. 1993. *Hawley's condensed chemical dictionary*, 12th ed. , 486-487, 621. Newyork, NY: Van Nostrand Reinhold.
- 11- Gennaro, A. R., ed. 1990. *Remington's pharmaceutical sciences*, 18th ed. , 824-825, 1321. Easton, PA : Mack publishing Co.
- 12- Buduvari, S. , ed. 1989. *The Merck index : An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 11th ed. , 550. Rahway, NJ : Merck & Co.
- 13- Praus, R. , I. Brettschneider, and L. , Krejčič' o . 1976. Ethylenediamine tetraacetate : Its release from hydrophilic gel contact lenses, intraocular penetration and effect on calcium in the cornea after lime burns. *Ophthal. Res* 8: 161-168
- 14- Monteiro, M. C. A. , G. Alonso, H. Ajzen, and A. B. Pereira. 1994. Assessment of glomerular filtration rate utilizing subcutaneously injected Cr-EDTA. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 27 :2557-2564.
- 15- Segura, J. J. , J. R. Calvo, J. M. Guerrero et al. 1996. The disodium salt of EDTA inhibits the binding of vasoactive intestinal peptide to macrophage membranes : Endodontic implications. *J. Endodontics* 22:337-340
- 16- Hahn, F. L., and Fermin Reygadas. "Demineralization of hard tissue-

- es.” *Science* 114:2966 (1951): 462-463.
- 17- Ostby, Nygaard. “Chelating in root canal therapy. Ethylene-diamine tetraacetic acid for cleansing and widening of root canals.” *Odontol Tidskr* 65 (1957): 3-11.
  - 18- Hart JR. Ethylenediaminetetraacetic acid and related chelating agents. *Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry, Volume 13*. Weinheim: Wiley-VCH, 2012:573–578.
  - 19- Lanigan RS, Yamarik TA. Final report on the safety assessment of EDTA, calcium disodium EDTA, diammonium EDTA, dipotassium EDTA, disodium EDTA, TEA-EDTA, tetrasodium EDTA, tripotassium EDTA, trisodium EDTA, HEDTA, and trisodium HEDTA. *Int J Toxicol* 2002;21:95–142.
  - 20- Hülsmann M, Heckendorff M, Lennon A. Chelating agents in root canal treatment: mode of action and indications for their use. *Int Endod J* 2003;36:810–830.
  - 21- Calt S, Serper A. Time-dependent effects of EDTA on dentin structures. *J Endod* 2002;28:17–19.
  - 22- De-Deus G, Zehnder M, Reis C, et al. Longitudinal cosite optical microscopy study on the chelating ability of etidronate and EDTA using a comparative single-tooth model. *J Endod* 2008;34:71–75.
  - 23- Tartari T, de Almeida Rodrigues Silva E Souza P, Vila Nova de Almeida B, Carrera Silva Júnior JO, Facíola Pessoa O, Silva E Souza Junior MH. A new weak chelator in endodontics: effects of different irrigation regimens with etidronate on root dentin microhardness. *Int J Dent* 2013;2013:743018.
  - 24- Taneja S, Kumari M, Anand S. Effect of QMix, peracetic acid and ethylenediaminetetraacetic acid on calcium loss and microhardness of root dentine. *J Conserv Dent* 2014;17:155–158.
  - 25- Mancini M, Armellin E, Casaglia A, Cerroni L, Cianconi L. A comparative study of smear layer removal and erosion in apical intraradicular dentine with three irrigating solutions: A scanning electron microscopy evaluation. *J Endod* 2009;35:900-3.
  - 26- Scanning electron microscopic preliminary study of the efficacy of smear-lear and EDTA for smear layer removal after root canal instrumentation in permanent teeth. *J Endod* 2008;34:1541-4.
  - 27- Spanó JC, Silva RG, Guedes DF, Sousa-Neto MD, Estrela C, Pécora JD. Atomic absorption spectrometry and scanning electron microscopy evaluation of concentration of calcium ions and smear layer removal with root canal chelators. *J Endod* 2009;35:727-30.
  - 28- Gu XH, Mao CY, Kern M. Effect of different irrigation on smear layer removal after post space preparation. *J Endod* 2009;35:583-6.
  - 29- Kuah HG, Lui JN, Tseng PS, Chen NN. The effect of EDTA with and without ultrasonics on removal of the smear layer. *J Endod* 2009;35:393-6.

- 30- Saito K, Webb TD, Imamura GM, Goodell GG. Effect of shortened irrigation times with 17% ethylene diamine tetra-acetic acid on smear layer removal after rotary canal instrumentation. *J Endod* 2008;34:1011-4.
- 31- Goldman M, Goldman LB, Cavaleri R, Bogis J, Sun Lin P. The efficacy of several endodontic irrigating solutions: part 2. *J Endod* 1982;8:487-492
- 32- Haapasalo M, Qian W, Shen Y. Irrigation: beyond the smear layer. *Endod Topics* 2012;27:35-53.
- 33- Orhan EO, Bahadır D, Akgün C, Aktas, S. Scanning electron microscopic evaluation of the removal. *Microsc Res Tech.* 2020;1-8. <https://doi.org/10.1002/jemt.23582>.
- 34- Arias-Moliz MT, Ferrer-Luque CM, Espigares-García M, Baca P. Enterococcus faecalis biofilms eradication by root canal irrigants. *J Endod* 2009;35:711-714.
- 35- Arias-Moliz MT, Ferrer-Luque CM, Espigares-Rodríguez E, Liébana-Ureña J, Espigares García M. Bactericidal activity of phosphoric acid, citric acid, and EDTA solutions against Enterococcus faecalis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:e84-e89.
- 36- Ordinola-Zapata R, Bramante CM, Cavenago B, et al. Antimicrobial effect of endodontic solutions used as final irrigants on a dentine biofilm model. *Int Endod J* 2012;45:162-168.
- 37- Leive L. Release of lipopolysaccharide by EDTA treatment of E. coli. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;21:290-296.
- 38- van der Waal SV, van der Sluis LW. Potential of calcium to scaffold an endodontic biofilm, thus protecting the micro-organisms from disinfection. *Med Hypotheses* 2012;79:1-4.
- 39- Busanello FH, Petridis X, So MVR, Dijkstra RJB, Sharma PK, van der Sluis LWM. Chemical biofilm removal capacity of endodontic irrigants as a function of biofilm structure: optical coherence tomography, confocal microscopy and viscoelasticity determination as integrated assessment tools. *Int Endod J* 2019;52:461-474
- 40- Kim HJ, Park SJ, Park SH, Hwang YC, Yu MK, Min KS. Efficacy of flowable gel-type EDTA at removing the smear layer and inorganic debris under manual dynamic activation. *J Endod* 2013;39:910-914.
- 41- Sen BH, Akdeniz BG, Denizci AA. The effect of ethylenediamine-tetraacetic acid on Candida albicans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:651-655.
- 42- Ates M, Akdeniz BG, Sen BH. The effect of calcium chelating or binding agents on Candida albicans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:626-630.
- 43- Zehnder M, Schmidlin P, Sener B, Waltimo T. Chelation in root canal therapy reconsidered. *J Endod* 2005;31:817-820.

- 44- Prado M, Santos Júnior HM, Rezende CM, et al. Interactions between irrigants commonly used in endodontic practice: a chemical analysis. *J Endod* 2013;39:505–510.
- 45- Zehnder M. Root canal irrigants. *J Endod* 2006;32:389–398.
- 46- Grawehr M, Sener B, Waltimo T, Zehnder M. Interactions of ethylenediaminetetraacetic acid with sodium hypochlorite in aqueous solutions. *Int Endod J* 2003;36:411–415.
- 47- Guerreiro-Tanomaru JM, Morgental RD, Flumignan DL, Gasparini F, Oliveira JE, Tanomaru-Filho M. Evaluation of pH, available chlorine content, and antibacterial activity of endodontic irrigants and their combinations against *Enterococcus faecalis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:132–135.
- 48- Irmak Ö, Orhan EO, Görgün K, Yaman BC (2018) Nuclear magnetic resonance spectroscopy and infrared spectroscopy analysis of precipitate formed after mixing sodium hypochlorite and Qmix 2in1. *PLoS ONE* 13(8): e0202081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202081>
- 49- Biel P, Mohn D, Attin T, Zehnder M. Interactions between the tetrasodium salts of EDTA and 1-hydroxyethane 1,1-diphosphonic acid with sodium hypochlorite irrigants. *J Endod* 2017;43:657–661.
- 50- O'Connell MS, Morgan LA, Beeler WJ, Baumgartner JC. A comparative study of smear layer removal using different salts of EDTA. *J Endod* 2000;26:739–743.
- 51- Solana C, Ruiz-Linares M, Baca P, Valderrama MJ, Arias-Moliz MT, Ferrer-Luque CM. Antibiofilm activity of sodium hypochlorite and alkaline tetrasodium EDTA solutions. *J Endod* 2017;43:2093–2096.
- 52- Tartari T, Oda DF, Zancan RF, et al. Mixture of alkaline tetrasodium EDTA with sodium hypochlorite promotes in vitro smear layer removal and organic matter dissolution during biomechanical preparation. *Int Endod J* 2017;50:106–114.
- 53- Rasimick BJ, Nekich M, Hladek MM, Musikant BL, Deutsch AS. Interaction between chlorhexidine digluconate and EDTA. *J Endod* 2008;34:1521–1523.
- 54- Vouzara T, Koulaouzidou E, Ziouti F, Economides N. Combined and independent cytotoxicity of sodium hypochlorite, ethylenediaminetetraacetic acid and chlorhexidine. *Int Endod J* 2016;49:764–773.
- 55- Segura JJ, Calvo JR, Guerrero JM, Jimenez-Planas A, Sampedro C, Llamas R. EDTA inhibits in vitro substrate adherence capacity of macrophages: endodontic implications. *J Endod* 1997;23:205–208
- 56- Marins JS, Sassone LM, Fidel SR, Ribeiro DA. In vitro genotoxicity and cytotoxicity in murine fibroblasts exposed to EDTA, NaOCl, MTAD and citric acid. *Braz Dent J* 2012;23:527–533.

- 57- Rödig T, Vogel S, Zapf A, Hülsmann M. Efficacy of different irrigants in the removal of calcium hydroxide from root canals. *Int Endod J* 2010;43:519-27.
- 58- da Silva JM, Silveira A, Santos E, Prado L, Pessoa OF. Efficacy of sodium hypochlorite, ethylenediaminetetraacetic acid, citric acid and phosphoric acid in calcium hydroxide removal from the root canal: A microscopic cleanliness evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:820-4.
- 59- Salgado RJ, Moura-Netto C, Yamazaki AK, Cardoso LN, de Moura AA, Prokopowitsch I. Comparison of different irrigants on calcium hydroxide medication removal: Microscopic cleanliness evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:580-4.
- 60- Margelos J, Eliades G, Verdellis C, Palaghias G. Interaction of calcium hydroxide with zinc oxide-eugenol type sealers: A potential clinical problem. *J Endod* 1997;23:43-8.
- 61- Mazzoni, Alessandro, et al. "Assessment of real-time operative torque during nickel–titanium instrumentation with different lubricants." *Applied Sciences* 10.18 (2020): 6201.
- 62- Von der Fehr, F. R. "Effect of EDTA and sulphuric acid on root canal dentine." *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 16 (1963): 199-205.
- 63- Weinreb, Max M., and E. Meier. "The relative efficiency of EDTA, sulfuric acid, and mechanical instrumentation in the enlargement of root canals." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 19.2 (1965): 247-252.
- 64- Heling, I., and N. P. Chandler. "Antimicrobial effect of irrigant combinations within dentinal tubules." *International endodontic journal* 31.1 (1998): 8-14.





## **BÖLÜM 12**

### **İRİSİN: SON ZAMANLARIN DİKKAT ÇEKİCİ PROTEİNİ**

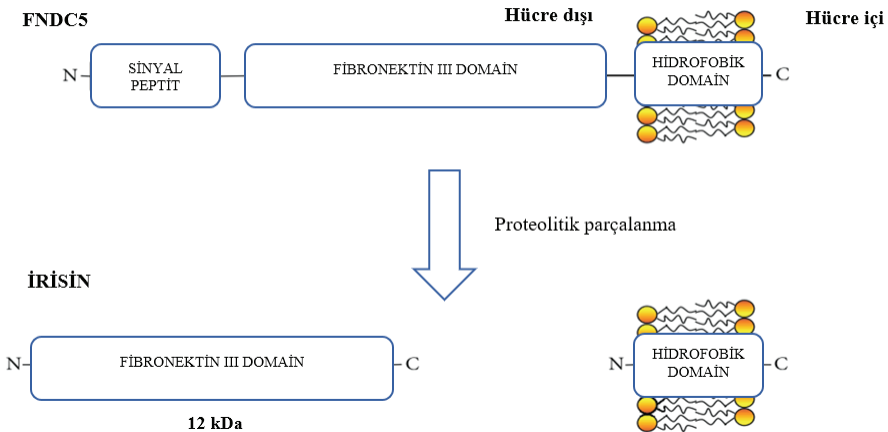
*Yasemin ŞAHİN YILDIZ<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Bartın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,  
Bartın, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-5655-1317

## 1. İRİSİN

Boström ve arkadaşları tarafından 2012 yılında miyokinler tarafından salınan ve bir transmembran protein olan fibronektin tip III domain 5'in (FNDC5) bir ürünü olan irisın adında bir hormon tanımlanmıştır (Suleyman Aydın, 2014; Boström ve diğerleri, 2012). İrisin, glikoprotein yapısında 112 aminoasitlik 12 kDa ağırlığında bir miyokindir (Boström ve diğerleri, 2012). İrisinin öncüsü olarak, FNDC5 proteini esas olarak bir sinyal peptidi irisın içeren fibronektin III alanından ve bir hidrofobik C terminal alanından oluşur (Boström ve diğerleri, 2012; Xiong ve diğerleri, 2015). Sinyal peptidi ve hidrofobik bölgenin proteolitik olarak FNDC5'ten ayrılmasıyla (Şekil 1) oluşan irisın, FNDC5'in fibronektin tip III alanında tekrar içeren gen ailesinin ürünüdür (Boström ve diğerleri, 2012; Novelle, Contreras, Romero-Picó, López ve Diéguez, 2013). FNDC5'in proteolizi ile oluşan irisın memeli türlerinde olabildiğince korunmuştur. Fare ve insan irisının %100 benzer olduğu tespit edilmiştir (Boström ve diğerleri, 2012). Vücudun farklı dokularında yaygın olarak bulunan bir protein olan irisın, aynı zamanda çeşitli fizyolojik aktivitelerin düzenlenmesine katılan bir endokrin proteindir (H. Zhang, Wu, Liang, Kirberger ve Chen, 2022).

Bir sinyal peptidi ve bir hidrofobik bölgenin proteolitik olarak FNDC5'ten ayrılması sonucu oluşan irisın (şekil 1) şematik olarak gösterilmiştir.



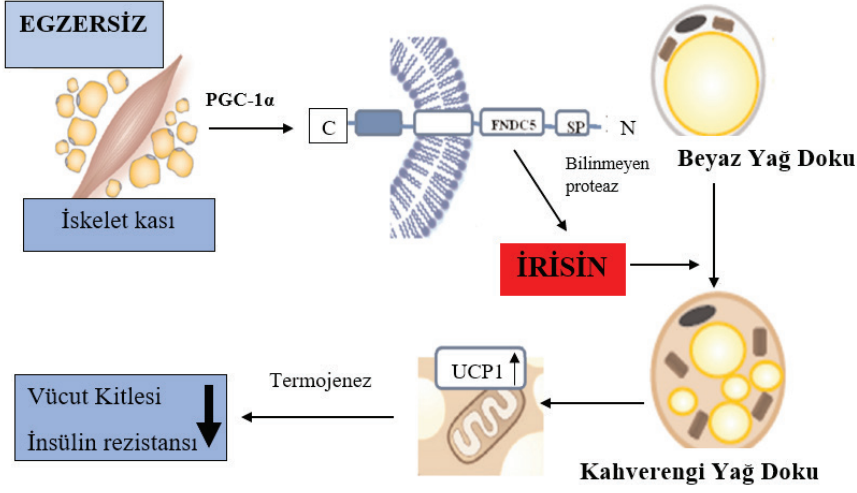
Şekil 1. FNDC5'in proteolitik parçalanmasıyla irisının oluşumu (Novelle ve diğerleri, 2013)

FNDC5'in proteolitik parçalanmasıyla oluşan olgun irisin proteini dolaşıma salınır ve ayırıcı protein 1 (Ucp-1), Cidea, Dio2 ve Cpt1b gibi beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşümünü destekleyen genlerin ekspresyonunu indükler. Aslında, dolaşımdaki irisin düzeyinin insülin ve interlökin 6 (IL6) gibi yaygın bilinen diğer dolaşım proteinlerinden daha fazla olduğu bildirilmiştir(Reza ve diğerleri, 2017).

#### **“FNDC5 in vitro bir esmerleşmeyi indükler”**

Kaslardaki PGC1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$  koaktivator-1  $\alpha$ ) gen ekspresyonu FNDC5 gen ekspresyonundaki artışı stimüle eder. PGC1 $\alpha$ , enerji metabolizmasıyla ilişkili birçok biyolojik programa aracılık eden transkripsiyonel bir koaktivatördür. PGC1 $\alpha$  başlangıçta, UCP1 ekspresyonunu ve kahverengi yağ dokuda termojenezi modüle eden PPAR $\gamma$ 'ın bir koaktivatörü olarak tanımlanmış olup ayrıca birçok hücrede mitokondriyal biyogenezi ve oksidatif metabolizmayı kontrol ettiği tespit edilmiştir. Egzersizle birlikte kaslarda PGC1 $\alpha$  indüklenir ve bu dokularda mitokondriyal biyogenez ve anjiyogenez uyarır. Ayrıca kas atrofisine karşı direnç geliştirir. Kaslarda hafifçe yükselmiş PGC1 $\alpha$ 'ya sahip transgenik fareler obezite ve diyabete dirençlidir ve aynı zamanda uzun bir ömre sahiptir. Bu durum PGC1 $\alpha$ 'nın iskelet kasından diğer dokuların fonksiyonlarını etkileyen faktörlerin salınmasını uyardığını düşündürmektedir. PGC1 $\alpha$ 'nın FNDC5'te dahil birkaç kas geni ürününün ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir. PGC1 $\alpha$  aracılığıyla kasta beş farklı protein salgılanır: FNDC5, interlökin-15 (IL-15), vasküler endotelial büyüme faktörü beta (VEGF $\beta$ ), lösin-zengini alfa-2- glikoprotein-1 (Lrg1) ve metaloproteinaz doku inhibitörü-4 (TIMP4). Ayrıca, egzersiz yapan farelerin kaslarındaki mRNA düzeyinin de yükseldiği bulundu. FNDC5, VEGF $\beta$  ve TIMP4 mRNA'larının tümü, egzersiz yapan insanlarda önemli ölçüde indüklendiği gösterilmiştir. Ayrıca FNDC5'in leptin ekspresyonunu azalttığı UCP1, Elovl3, Cox7a ve Otop1 genlerinin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir. FNDC5 geni, irisini oluşturmak için proteolitik olarak işlenen tip 1 membran proteinini kodlar. İrisinin egzersiz sırasında indüklenmesiyle UCP1 ekspresyonu uyarılır ve beyaz yağ doku hücrelerinin kahverengi yağ doku hücrelerine dönüşür. Önemli olarak bu durum vücut enerji harcanmasında ve obezite kaynaklı insülin direncine karşı dirençte önemli artışa neden olur (şekil 2)(Boström ve diğerleri, 2012).

#### **“Egzersiz, irisinin önemli bir indükleyicisidir”**



Şekil 2. İrisinin salınım mekanizması ve temel biyokimyasal etkileri(Panati, Suneetha ve Narala, 2016)

Bostrom ve arkadaşları egzersiz sonrasında insanlarda irisin salınımını ilk gözlemleyenlerdi(Boström ve diğerleri, 2012). İlerleyen yıllarda gerçekleştirilen birçok çalışmanın bu sonuçları destekler nitelikte olduğu görülmüştür(Blüher ve diğerleri, 2014; Jedrychowski ve diğerleri, 2015; Khalafi, Shabkhiz, Alamdari ve Bakhtiyari, 2016). Fox ve arkadaşlarının çalışmasında da akut bir egzersizin ardından irisin düzeylerinde %15'lik bir artışın eşlik ettiği sonucuna varılmıştır. Fakat bazı çalışmalarda kronik egzersiz eğitiminin irisin üretimini nasıl etkilediği konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur(Fox ve diğerleri, 2018). Huh ve arkadaşlarının çalışmasında da dolaşımdaki irisin seviyelerinin, akut egzersizden 30 dakika sonra önemli ölçüde arttığı fakat kronik egzersiz (8 haftalık eğitim) sonrasında irisin düzeyinde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır(Joo Young Huh ve diğerleri, 2012). Hatta egzersiz sonrasında iskelet kasından ve diğer dokularda irisin düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmaların yanı sıra bu hormonunun egzersizle bir ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır(Arıkan ve Akın, 2019). Bu konuda dahi ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

FNDc5 tedavisinin etkileri oldukça etkileyiciydi; 20 nM'lik bir konsantrasyondaki FNDc5'in UCP1 mRNA ekspresyonunda 7-500 kat artış gösterilmiştir. Yükselmiş UCP1 adenosin trifosfat (ATP) sentezini önler ve ısı oluşumuna neden olarak enerji harcanmasını sağlar. Bu veriler kahverengi yağ dokusundaki termojenez aktivasyonunun FNDc5 aracılığıyla düzenlendiğini göstermektedir. FNDc5 aynı zamanda Frpc2 ve PeP olarak da bilinir(Suleyman Aydın, 2014; Boström ve diğerleri, 2012). Artmış

FNDC5; oksijen kullanımı, karbondioksit ve ısı üretiminde yükselişe neden olur. Yükselen enerji harcaması iki şekilde ortaya çıkar. Birincisi; siklik adenozin mono fosfat (cAMP)-protein kinaz A (PKA)-hormon sensitiv lipaz (HSL)/Perilipin yolağıyla lipolizde artışa sebep olmasıdır. İkincisi ise artan UCP1 ekspresyonu nedeniyle daha fazla ısı üretimine neden olmasıdır. FNDC5/irisin, metabolik bozukluklar için etkili bir terapötik strateji olabilir(Aslan ve Yardımcı, 2017; İnci ve Ünübol Aypak, 2016; Xiong ve diğerleri, 2015).

### **“FNDC-5 esas olarak kas dokularında eksprese edilir”**

Farklı çalışmalarda FNDC5 mRNA'sının kas, perikardiyum, beyin ve rektum gibi dokular olmak üzere 47 farklı insan dokusunda mevcut olduğu tespit edilmiştir(Joo Young Huh ve diğerleri, 2012). İrisin genel olarak kas dokudan salınır; ancak adipoz doku ve diğer bazı dokular (nöral hücreler, miyelin kılıf, optik sinir, intrakraniyal arterler, kalp, karaciğer, böbrekler, mide, ter bezleri, testisler, overler,) tarafından da salındığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(Aslan ve Yardımcı, 2017; Suleyman Aydin ve diğerleri, 2013; İnci ve Ünübol Aypak, 2016).

Kas doku son zamanlarda miyokinler olarak adlandırılan ve bazı sitokinleri salgılayan endokrin bir organdır. Miyokinlerin keşfiyle diğer dokularla (yağ, pankreas, karaciğer) bağlantıya sahip bir hormon kaynağı olarak kasların rolünü vurgulamıştır(Joo Young Huh ve diğerleri, 2012). Kaslar tarafından salınan miyokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptir(Joo Young Huh, 2018). İrisin miyositler tarafından salınan yeni keşfedilmiş hormondur(Joo Young Huh ve diğerleri, 2012). Bu hormonun egzersiz ve metabolik denge arasında oldukça önemli olduğu düşünülür(Grygiel-Górnjak ve Puszczewicz, 2017). Yapılan çalışmalar dolaşımdaki irisin düzeyinin akut egzersize bir yanıt olarak yükseldiği ve kilo kaybını takiben azaldığı tespit edilmiştir(Joo Young Huh ve diğerleri, 2012). Kas kitlesinin miktarıyla irisin düzeyinin pozitif ilişkili olduğu gözlenmiştir(Grygiel-Górnjak ve Puszczewicz, 2017). Bazı analizlerde FNDC5'in yoğun olarak kaslar tarafından salındığı gözlenmiş olsa da bu üretimin sadece iskelet kaslarından değil aynı zamanda kardiyak ve mide kaslarında da gerçekleştiği görülmüştür(Joo Young Huh ve diğerleri, 2012). Bir başka çalışmada ise kasta, FNDC5 geninin adipoz dokudan 200 kat fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. Yaş bağımlı kas kaybının dolaşımda azalmış irisin konsantrasyonuyla ilişkili olduğu belirtilmiştir(Moreno-Navarrete ve diğerleri, 2013). Farklı bir çalışmada ise irisin enjeksiyonuyla iskelet kası hipertrofisi gözlenmiştir. Ayrıca kas gücünün arttığı ve distrofik modelde fibroz doku-nekrozunun azaldığı gösterilmiştir(Reza ve diğerleri, 2017). İnsanlarda üzerinde gerçekleştirilen çalışmada da irisin tedavisinin kas hipertrofisiyle ilişkili genleri düzenlendiği tespit edilmiştir. Gen ekspresyonu analizleriyle irisinin, kas büyümesinde önemli olan IGF-1'i arttırdığı

miyostatinide azalttığı saptanmıştır(J. Y. Huh, Dincer, Mesfum ve Mantzoros, 2014).

### **“İrisin kalp kası dokusunda da eksprese edilir”**

Dolaşımdaki irisinin birincil kaynağının iskelet kası olduğu düşünülse de, kemirgenlerde kısa süreli yüzme sonrasında kalp kasında iskelet kasına göre daha fazla irisin üretildiği görülmüştür(Suna Aydın ve diğerleri, 2014; Bao ve diğerleri, 2022). Kalp kasının en iyi irisin üreten dokulardan biri olduğu bildirilmiştir(Suna Aydın ve diğerleri, 2014). Merkezi irisin uygulaması kan basıncı ve kalp kontraktilesini artırdığı, periferik irisin uygulamasınsa kan basıncını düşürdüğü, kalp kontraktilesini etkilemediği görülmüştür(Wrann, 2015; W. Zhang ve diğerleri, 2015). İrisinin kardiyovasküler fonksiyonları koordine etmek için MSS’ni harekete geçirebileceği düşünülebilir(W. Zhang ve diğerleri, 2015).

### **“İrisin kas-iskelet sağlığı için önemlidir(Fatouros, 2018)”**

Fareler üzerinde yapılan çalışmada egzersizle birlikte kemikte PG-C1 $\alpha$ , FNDC5, ve irisin üretiminin arttığı ve dolaşımda yükselmiş irisin seviyesinin osteogenesise olanak tanıdığı belirlenmiştir(J. Zhang ve diğerleri, 2017). İrisin seviyesindeki artışın kemik yoğunluğu ve gücünü artırdığı düşünülür(Grygiel-Górniak ve Puszczewicz, 2017). Rekombinant irisinin kortikal ve trabeküler kemik kaybı ve kas kitlesi kaybını engellediği ayrıca kemik kitlesinin iyileşmesini hızlandırdığı ortaya konmuştur(Colaianni ve diğerleri, 2017; Fatouros, 2018). Farklı bir çalışmayla rekombinant irisinin osteoblastosise neden olduğu osteoklastogenezisi ise inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır(J. Zhang ve diğerleri, 2017). Dolaşımdaki irisin düzeyindeki düşüş kas disfonksiyonu, atrofi ve sarkopeni için bir işaret olarak düşünülebilir(Fatouros, 2018). Yetişkin kadınlarla gerçekleştirilen farklı bir çalışmada da irisin düzeyinin düşük olmasının osteoporotik kırıklarda risk olabileceği bildirilmiştir(Grygiel-Górniak ve Puszczewicz, 2017). Tüm bu kanıtlar irisinin kemik ve kas dokuda egzersizin faydalarına aracılık ettiğini göstermektedir(Fatouros, 2018).

### **“Merkezi sinir sisteminde irisin”**

Fndc5 beyinde; serebellar purkinje hücreleri, hipotalamus ve hipokampus olmak üzere birçok bölgede eksprese edilmektedir. İnsanların beyin omurilik sıvılarında irisin varlığı gösterilmiştir(Young, Valaris ve Wrann, 2019). Fare ve ratların serebellar purkinje hücrelerinden salınan irisin; embriyonik kök hücrelerinin düzgün nöronal farklılaşmasında gereklidir(Grygiel-Górniak ve Puszczewicz, 2017). Serebellumda üretilen irisinin, medulla ve spinal korddaki aracı sinapslar sayesinde adipositlere sinyal iletimine katılan bir sinir yolunun varlığı düşünülür(Dun ve diğerleri, 2013; Grygiel-Górniak ve Puszczewicz, 2017). İrisin bazı metabolik

bozukluklara çözüm olacaktır ve nörodejenerasyonda oldukça etkilidir(-Balgetir ve Kocaman, 2016). Nöronal farklılaşmada FNDC5 salınımını üzerine birçok araştırma vardır(Hashemi ve diğerleri, 2013). Bu araştırmalarda sinir sisteminin oluşum ve gelişiminde FNDC5'in önemi üzerinde durulmuştur. FNDC5'in varlığı nöronların ve astrositlerin oluşumunda öneminden bahsedilmiştir(Balgetir ve Kocaman, 2016; Hashemi ve diğerleri, 2013). Çalışmalarla irisinin insan beyninde de salındığı saptanmış ve irisin öncüsü FNDC5'in yıkılmasının fare embriyonik kök hücrelerinde nöronal farklılaşmayı geriletlediği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada farmakolojik konsantrasyonlarda uygulanan irisinin hücre proliferasyonunu artırdığı saptanmıştır(Moon, Dincer ve Mantzoros, 2013). İrisin doz bağımlı (50-100 nM) olarak hipokampal nörojenezi artırır(Grygiel-Górniak ve Puszczewicz, 2017; Moon ve diğerleri, 2013). Rekombinant irisin ratların, beyinde 3. ventriküle uygulandığında hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki nöronlarda aktivasyon gözlenmiştir.

### **“FNDC5/irisin yağ dokusu fonksiyonunu düzenler”**

İrisin, yağ dokusunun esmerleşmesi, iskelet kası ve kemiğin yeniden şekillenmesi ve yağ dokusu fonksiyonunun modüle edilmesi dahil olmak üzere geniş bir işlev yelpazesine sahiptir(Shen, Liao, Chen, Peng ve Lin, 2022).

Adipozitlerden meydana gelen yağ doku bağ dokunun özel bir tipidir(Keskin, Sayalı, Temeloğlu ve Ekizoğlu, 2005). Beyaz ve kahverengi yağ doku olmak üzere iki tiptir ve insanlarda farklı görevleri vardır. Fazla enerjinin depo edildiği beyaz yağ doku vücutta bol miktardadır. Enerji homeostazında önemli fonksiyonları olan endokrin bir organ olan beyaz yağ doku visseral ve subkutan beyaz yağ doku olmak üzere iki bölgede mevcuttur(Mermer ve Acar TEK, 2017). Bir çalışmada ilk defa FNDC5'in beyaz yağ dokudan (özellikle subkutan yağ doku) salındığı gösterilmiştir. Bu nedenle FNDC5'in sadece bir miyokin olarak değil aynı zamanda bir adipokin olarak düşünülmesi gerekliliğinden bahsedilmiştir(Roca-Rivada ve diğerleri, 2013). Kahverengi yağ doku termoregülasyondan sorumludur. Ayrıca enerjinin ısıya dönüşümünü sağlayan servikal, supraklavikular, axillar, paravertebral ve mediastinal abdominal bölgelerin üst kısımlarında bulunur. Soğuk maruziyeti, egzersiz ve hormonal etkiler sonucu beyaz yağ dokuda kahverengi adipozitler gelişir(Mermer ve Acar TEK, 2017). Egzersizin önemli etkilerinden biri beyaz yağ dokuyu kahverengi yağ dokuya dönüştürmesidir(Castillo-Quan, 2012). Kahverengi adipozitlerin sayı ve etkinlikleri vücut yağ birikimine direnme yeteneklerine bağlıdır. Rekombinant irisin uygulanmasıyla birlikte beyaz yağ doku depolarının kilo kaybıyla bağlantılı olan kahverengi yağ dokuya dönüşümü gerçekleşir. Sonuç olarak vücut ağırlığı azalır(Y. Zhang ve diğerleri, 2014). Yüksek miktardaki kahverengi yağ doku düşük vücut ağırlığı ile orantılıdır(Mermer ve

Acar TEK, 2017). Kahverengi yağ doku enerjinin yayılmasını sağladığı için metabolizma ve obezitede ilgi çekicidir(Erickson, 2013).

## 2.İRİSİNİN SİNYAL YOLLARI

İrisinin biyolojik etkileri birkaç hücre içi sinyal yoluyla gerçekleşmektedir (şekil 3). Ana sinyal yolunun mitogen-activated protein kinases (MAPKs) sinyal yolları olduğu düşünülmektedir. İrisinin diğer temel işlevlerin AMPK yolu (AMP-activated protein kinase), PI3K/AKT ve STAT3 gibi yollar aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir. Terapötik amaçla irisin geliştirmek için bu molekülün etki mekanizmalarının tam olarak bilinmesi oldukça önemlidir.

İrisinin nöronal farklılaşma ve koruma sürecindeki önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Fndc5, ERK1/2 yolu aracılığıyla nöronal farklılaşmada önemli rol oynar. Fndc5 ekspresyonunun, nöral farklılaşma sürecinde fare embriyonik kök hücrelerinin (mESCs) retinoik asit (RA) tedavisiyle yükseldiği görülmüştür.

İrisin, enerji metabolizmasını düzenleyen önemli rolünde, kilo kaybı ve iyileştirilmiş glikoz homeostazıyla beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini sağlayarak faydalı etkiler gösterir. İrisin p38 ve ERK sinyali yoluyla beyaz yağ dokunun kahverengileşmesini sağlar. Bu önemli dönüşüm sayesinde irisin, diyabet ve obezitede büyük terapötik öneme sahiptir.

İrisinin, p38 ve ERK sinyal yollarını aktive ederek osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyen egzersiz kaynaklı bir hormon gibi davrandığı gösterilmiştir(Rabiee ve diğerleri, 2020). Ayrıca irisinin,  $\alpha$ v integrin reseptörleri aracılığıyla kemik ve yağ doku üzerindeki etkilerle aracılık ettiği gözlenmiştir(H. Kim ve diğerleri, 2018).

Fndc5, ERK1/2 MAPK yolu aracılığıyla endotel hücre proliferasyonunu düzenler. Endotel hücrelerinin bütünlüğü oldukça önemlidir, çünkü işlev bozuklukları çeşitli vasküler hastalıklardan sorumludur.

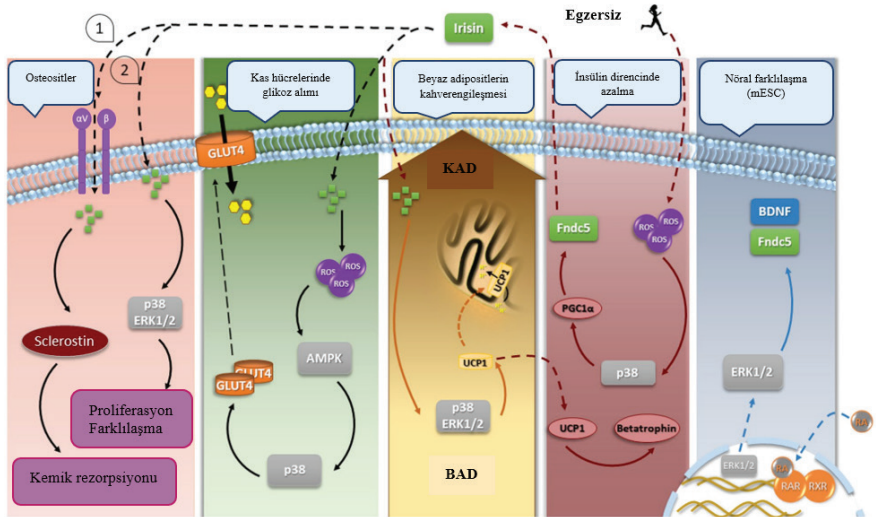
Fndc5; P38 MAPK ve ERK yolları aracılığıyla glikoz alımı ve homeostazinin düzenlenmesinde görev alır. İrisin, ROS aracılı AMPK aktivasyonu ile aktive edilen p38 sinyali yoluyla kas hücrelerinde glikoz alımını uyardığı gösterilmiştir. İrisinin sadece glikoz alımını artırmakla kalmayıp, ayrıca yağ dokusu, kas, pankreas ve karaciğer üzerindeki doğrudan etkileri ve bazen diğer hormonlarla sinerjik etkiler yoluyla dolaylı olarak glikoz homeostazında önemli rol oynar. Kasta; irisin ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Fndc5, AMPK yolu aracılığıyla inflamasyonu ve insülin direncini hafifletir(Rabiee ve diğerleri, 2020).

İrisin, cAMP / PKA (protein kinase A) / CREB (cAMP response ele-



ment-binding protein) yolunun uyarılmasıyla nöroprotektif bir role sahiptir. İrisinin öğrenme ve hafızadaki rolüne beyinden türetilen nörotrofik faktörün (BDNF) ekspresyonu aracılık eder. Antidepresan tedavisinin terapötik etkisiyle ilgili olarak dikkat çeken BDNF, nöronların hayatta kalması ve büyümesini düzenleyen nörotrofin büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. Fiziksel egzersizin PGC-1 $\alpha$  aktivasyonu ve FNDC-5 ekspresyon yoluyla hipokampustaki BDNF düzeylerini arttırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(Rabiee ve diğerleri, 2020).

İrisin öncüsünün yok edilmesinin farelerde embriyonik kök hücrelerin nöral farklılaşmasını baskıladığı çalışmalarda açıklanmıştır. Ayrıca irisin, Akt/ERK1/2 sinyal yoluyla oksidatif stresin yol açtığı nöronal hasarı inhibe eder(O. Y. Kim ve Song, 2018). Farklı çalışmada da farmakolojik konsantrasyonlarda uygulanan irisinin STAT3 sinyal yolu aracılığıyla H19-7 HN hücrelerinde hücre proliferasyonunu artırdığı belirlenmiştir(Moon ve diğerleri, 2013).



Şekil 3. *Fndc5/İrisin*'in hücre içi sinyal yollarını şematik gösterimi(Rabiee ve diğerleri, 2020)

İrisin, antimetastatik etkilerini akciğer kanseri dokusunda PI3K / AKT yolu aracılığıyla gösterir. İrisin, PI3K/AKT yolunu inhibe ederek akciğer kanseri hücrelerinin göçünü, çoğalmasını ve istilasını engeller. İrisin, AMPK'nin aktivasyonu yoluyla pankreas kanseri hücre büyümesini baskılar(-Rabiee ve diğerleri, 2020).

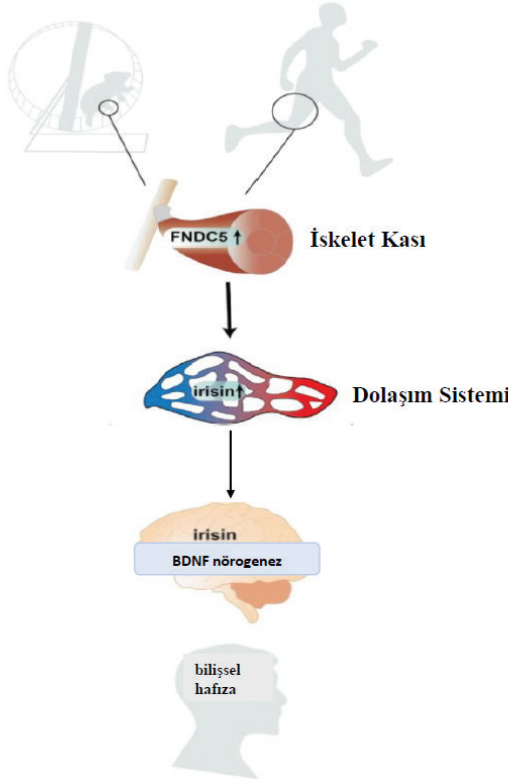
### 3. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR ÜZERİNDE İRİSİNİN ETKİLERİ

İrisin, 2012’de ilk keşfedildiği ve işlevleri doğrulandığından beri geniş çapta ilgi görmüştür(Boström ve diğerleri, 2012). Son yıllarda, irisinin merkezi sinir sistemi üzerindeki olumlu etkilerine odaklanan birçok çalışma bulunmaktadır.

**“İrisin, nörogeneze katılır ve nöronal farklılaşmayı destekler”**(Qi, Yang, Wang, Wang, Li, Wu, ve diğerleri, 2022)

Egzersizin insan beyin fonksiyonu üzerindeki faydalı etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Kas tarafından salgılanan miyokinler, egzersiz ve beyin sağlığı arasında bağlantıları nedeniyle oldukça ilgi çekici olmuştur.

**“Nörodejeneratif hastalıklar için umut verici bir tedavi: İRİSİN”**(Qi, Yang, Wang, Wang, Li, Feng, ve diğerleri, 2022)



**Şekil 4.** İrisin salgılanması ve nöroproteksiyondaki rolü(Qi, Yang, Wang, Wang, Li, Feng, ve diğerleri, 2022)

İrisinin semptomları iyileştirdiği ve çeşitli nörolojik hastalıkların patolojik sürecini değiştirdiği kanıtlanmıştır. Bu hormonun nörodejeneratif hastalıklarda önleyici etkisi de çeşitli modellerde doğrulanmıştır. Son yıllarda, irisinin merkezi sinir sistemi üzerindeki olumlu etkilerine odaklanan birçok çalışma bulunmaktadır (Tablo 1)(Qi, Yang, Wang, Wang, Li, Feng, ve diğerleri, 2022).

İrisin aracılı nöronal koruma, merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan ve nöronal sistemde önemli bir rol oynayan BDNF ile yakından ilişkilidir(Cheng ve diğerleri, 2021). İrisin, BDNF üretimini düzenler. BDNF; nöronal olgunlaşma, sinaps oluşumu, sinaptik plastisite ve sinaptik iletim dahil olmak üzere çeşitli nörofizyolojik süreçlerde yer alır. Egzersizin, biliş ve hafızayı geliştirmek için PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 yolu aracılığıyla hipokampusta BDNF ekspresyonunu indükleyebileceği bilinmektedir(Qi, Yang, Wang, Wang, Li, Wu, ve diğerleri, 2022)(şekil 4). İrisin, BDNF üretimini beyinde STAT3/AMPK/ERK sinyalinin aktivasyonu yoluyla artırabilir(Madhu, Somayaji ve Shetty, 2022).

**Tablo 1.** *İrisinin nörodejeneratif hastalık üzerine etkileri*

<b>Alzheimer Hastalığı</b>	İlerlemiş alzheimer hastalarının hipokampus ve beyin omurilik sıvısında (BOS) daha düşük FNDC5/irisin seviyeleri mevcut olduğu saptanmıştır. Aynı çalışma alzheimer fare modelinde de hipokampusta FNDC5/irisin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(Lourenco ve diğerleri, 2019). Ayrıca irisinin, alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların önemli biyobelirteçlerinden biri olabileceği öne sürülmüştür(H. Zhang ve diğerleri, 2022).
	Madhu ve arkadaşlarının çalışmasında Alzheimer hastalığı modellerinde eksojen irisin uygulanmasıyla bilişsel işlevlerin iyileştirebileceği belirtilmiştir(Madhu ve diğerleri, 2022).

**Parkinson Hastalığı**

Yaygın bir nörodejeneratif bozukluk olan Parkinson hastalığı striatum ve hipokampusta PGC1 $\alpha$ , FNDC5 ve BDNF seviyelerini azalttı ve nörodejenerasyonu artırdı (Rezaee, Marandi, Alaei ve Esfarjani, 2019). Baghi ve arkadaşlarının çalışmasında da bir nörotrofik faktör olarak irisinin parkinson hastalığı üzerinde doğrudan bir nöroprotektif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir(Baghi ve diğerleri, 2021). Parkinson sıçan modelinde irisin tedavisinin dopaminerjik nöronları apoptoz ve dejenerasyondan koruduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada İrisin'in farmakolojik dozlarının kullanılmasıyla parkinson hastalığının önlenebileceği görüşü öne sürülmüştür(Zarbakhsh ve diğerleri, 2019).

**Epilepsi**

Erkeç ve arkadaşları pentilentetrazol ile indüklenen epileptik sıçan modellerinde beyin ve serumda FNDC5/irisin düzeyleri yükseldiğini bulmuştur(Ergul Erkeç, Algul ve Kara, 2018). Elhady ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da kontrolsüz nöbetleri olan epilepsili çocukların kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek serum irisin seviyelerine sahip olduğunu saptamıştır(Elhady, Youness, Gafar, Abdel Aziz ve Mostafa, 2018). Cheng ve arkadaşlarının çalışmalarında ise eksojen irisinin önemli anti-oksidatif stres ve nöroprotektif etkileri gösterilmiştir(Cheng ve diğerleri, 2021).

Mevcut çalışmalar, irisinin birçok hastalık modelinde nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini etkili bir şekilde önleyebileceği veya azaltabileceği olasılığını doğrulamıştır(Qi, Yang, Wang, Wang, Li, Feng, ve diğerleri, 2022).

## KAYNAKÇA

- Arıkan, Ş. ve Akın, G. (2019). İrisin ve egzersiz. *Türk Spor Bilimleri Dergisi*, 2(2), 106–114.
- Aslan, N. N. ve Yardımcı, H. (2017). Obezite Üzerine Etkili Yeni Bir Hormon: İrisin. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 176–183.
- Aydın, Suleyman. (2014). Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 56, 94–110. doi:10.1016/j.peptides.2014.03.021
- Aydın, Suleyman, Aydın, S., Kuloglu, T., Yılmaz, M., Kalayci, M., Sahin, İ. ve Cicek, D. (2013). Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45min of a Turkish bath or running. *Peptides*, 50, 13–18. doi:10.1016/j.peptides.2013.09.011
- Aydın, Suna, Kuloglu, T., Aydın, S., Eren, M. N., Celik, A., Yılmaz, M., ... Dabak, O. (2014). Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: Cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, 52, 68–73. doi:10.1016/j.peptides.2013.11.024
- Baghi, M., Yadegari, E., Rostamian Delavar, M., Peymani, M., Ganjalikhani-Hakemi, M., Salari, M., ... Ghaedi, K. (2021). MiR-193b deregulation is associated with Parkinson's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(13), 6348–6360. doi:10.1111/JCMM.16612
- Balgetir, F. ve Kocaman, N. (2016). Streptozotosin ile Oluşturulmuş Diyabetik Sıçanların Beyin Dokusunda İrisin Üzerine Enalaprilin Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*, 21(4), 177–182.
- Bao, J.-F., She, Q.-Y., Hu, P.-P., Jia, N., Li, A., Cn, ( A ve Li, ). (2022). Irisin, a fascinating field in our times *Endocrinology & Metabolism. Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33(9). doi:10.1016/j.tem.2022.06.003
- Blüher, S., Panagiotou, G., Petroff, D., Markert, J., Wagner, A., Klemm, T., ... Mantzoros, C. S. (2014). Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity*, 22(7), 1701–1708. doi:10.1002/OBY.20739
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1a dependent myokine that derives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. doi:10.1038/nature10777.A
- Castillo-Quan, J. I. (2012). From white to brown fat through the PGC-1 -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models & Mechanisms*, 5(3), 293–295. doi:10.1242/dmm.009894
- Cheng, Y., Cui, Y., Zhai, Y., Xin, W., Yu, Y., Liang, J., ... Sun, H. (2021). Neuroprotective Effects of Exogenous Irisin in Kainic Acid-Induced Status Epilepticus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 738533. doi:10.3389/fncel.2021.738533

- Colaïanni, G., Mongelli, T., Cuscito, C., Pignataro, P., Lippo, L., Spiro, G., ... Grano, M. (2017). Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1–16. doi:10.1038/s41598-017-02557-8
- Dun, S. L., Lyu, R.-M., Chen, Y.-H., Chang, J.-K., Luo, J. J. ve Dun, N. J. (2013). Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, 240, 155–162. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.02.050
- Elhady, M., Youness, E. R., Gafar, H. S., Abdel Aziz, A. ve Mostafa, R. S. I. (2018). Circulating irisin and chemerin levels as predictors of seizure control in children with idiopathic epilepsy. *Neurological Sciences*, 39(8), 1453–1458. doi:10.1007/s10072-018-3448-5
- Ergul Erkeç, O., Algul, S. ve Kara, M. (2018). Evaluation of ghrelin, nesfatin-1 and irisin levels of serum and brain after acute or chronic pentylene-tetrazole administrations in rats using sodium valproate. *Neurological Research*, 40(11), 923–929. doi:10.1080/01616412.2018.1503992
- Erickson, H. P. (2013). Irisin and FNDC5 in retrospect. *Adipocyte*, 2(4), 289–293. doi:10.4161/adip.26082
- Fatouros, I. G. (2018). Is irisin the new player in exercise-induced adaptations or not? A 2017 update. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(4), 525–548. doi:10.1515/cclm-2017-0674
- Fox, J., Rioux, B. V., Goulet, E. D. B., Johanssen, N. M., Swift, D. L., Bouchard, D. R., ... Sénéchal, M. (2018). Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 28(1), 16–28. doi:10.1111/SMS.12904
- Grygiel-Górniak, B. ve Puszczewicz, M. (2017). A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle–adipose–bone–neuron connectivity. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(20), 4687–4693.
- Hashemi, M.-S., Ghaedi, K., Salamian, A., Karbalaie, K., Emadi-Baygi, M., Tanhaei, S., ... Baharvand, H. (2013). Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience*, 231, 296–304. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.11.041
- Huh, J. Y., Dincer, F., Mesfum, E. ve Mantzoros, C. S. (2014). Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *International Journal of Obesity*, 38(12), 1538–1544. doi:10.1038/ijo.2014.42
- Huh, Joo Young. (2018). The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Archives of Pharmacal Research*, 41(1), 14–29. doi:10.1007/s12272-017-0994-y
- Huh, Joo Young, Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E. ve Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and

- II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61(12), 1725–1738. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002
- İnci, A. ve Ünübol Aypak, S. (2016). Irisin and Its Metabolic Effects: Review. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 11(1), 15–21. doi:10.5336/endocrin.2016-49995
- Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., Szpyt, J., Robinson, M. M., ... Spiegelman, B. M. (2015). Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metabolism*, 22(4), 734–740. doi:10.1016/j.cmet.2015.08.001
- Keskin, S., Sayalı, E., Temeloğlu, E. ve Ekizoğlu, İ. (2005). Obezite ve İnflamasyon. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25(5), 636–641.
- Khalafi, M., Shabkhiz, F., Alamdari, K. A. ve Bakhtiyari, A. (2016). Irisin Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats. *Arak Medical University Journal (AMUJ) Original Article*, 19(111), 37–45.
- Kim, H., Wrann, C. D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K., ... Spiegelman, B. M. (2018). Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via  $\alpha$ V Integrin Receptors. *Cell*, 175(7), 1756-1768.e17. doi:10.1016/j.cell.2018.10.025
- Kim, O. Y. ve Song, J. (2018). The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 7(11), 407. doi:10.3390/jcm7110407
- Lourenco, M. V., Frozza, R. L., de Freitas, G. B., Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., ... De Felice, F. G. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine*, 25(1), 165–175. doi:10.1038/s41591-018-0275-4
- Madhu, L. N., Somayaji, Y. ve Shetty, A. K. (2022). Promise of irisin to attenuate cognitive dysfunction in aging and Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 78, 1–8. doi:10.1016/j.arr.2022.101637
- Mermer, M. ve Acar TEK, N. (2017). Adipoz doku ve enerji metabolizması üzerine etkileri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 40–46. doi:10.22312/sdusbed.292229
- Moon, H. S., Dincer, F. ve Mantzoros, C. S. (2013). Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(8), 1131–1136. doi:10.1016/j.metabol.2013.04.007
- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., ... Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(4), 769–778. doi:10.1210/jc.2012-2749

- Novelle, M. G., Contreras, C., Romero-Picó, A., López, M. ve Diéguez, C. (2013). Irisin, Two Years Later. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 1–8. doi:10.1155/2013/746281
- Panati, K., Suneetha, Y. ve Narala, V. R. (2016). Irisin/FNDC5 - An updated review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(4), 689–697.
- Qi, J.-Y., Yang, L.-K., Wang, X.-S., Wang, M., Li, X.-B., Wu, Y.-M., ... Zhang, K. (2022). Mechanism of CNS regulation by irisin, a multifunctional protein. *Brain Research Bulletin*, 188, 11–20. doi:10.1016/j.brainres-bull.2022.07.007
- Qi, J.-Y., Yang, L.-K., Wang, X., Wang, M., Li, X.-B., Feng, B., ... Liu, S.-B. (2022). Irisin: A promising treatment for neurodegenerative diseases. *Neuroscience*, 498, 289–299. doi:10.1016/j.neuroscience.2022.07.018
- Rabiee, F., Lachinani, L., Ghaedi, S., Nasr-Esfahani, M. H., Megraw, T. L. ve Ghaedi, K. (2020). New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways. *Cell and Bioscience*, 10(1), 1–10. doi:10.1186/s13578-020-00413-3
- Reza, M. M., Sim, C. M., Subramaniyam, N., Ge, X., Sharma, M., Kambadur, R. ve Mcfarlane, C. (2017). Irisin treatment improves healing of dystrophic skeletal muscle. *Oncotarget*, 8(58), 98553–98566.
- Rezaee, Z., Marandi, S. M., Alaei, H. ve Esfarjani, F. (2019). The effect of preventive exercise on the neuroprotection in 6-hydroxydopamine-lesioned rat brain. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 44(12), 1267–1275. doi:10.1139/apnm-2018-0545
- Roca-Rivada, A., Castelao, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., ... Pardo, M. (2013). FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *Plos one*, 8(4), 1–10. doi:10.1371/journal.pone.0060563
- Shen, S., Liao, Q., Chen, X., Peng, C. ve Lin, L. (2022). The role of irisin in metabolic flexibility: Beyond adipose tissue browning. *Drug Discovery Today*, 27(8), 2261–2267. doi:10.1016/j.drudis.2022.03.019
- Wrann, C. D. (2015). FCND5/Irisin – Their Role in the Nervous System and as a Mediator for Beneficial Effects of Exercise on the Brain. *Brain Plasticity*, 1(1), 55–61. doi:10.3233/BPL-150019
- Xiong, X. Q., Chen, D., Sun, H. J., Ding, L., Wang, J. J., Chen, Q., ... Zhu, G. Q. (2015). FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1852(9), 1867–1875. doi:10.1016/j.bbdis.2015.06.017
- Young, M. F., Valaris, S. ve Wrann, C. D. (2019). A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 62(2), 172–178. doi:10.1016/j.pcad.2019.02.007



- Zarbakhsh, S., Safari, M., Aldaghi, M. R., Sameni, H. R., Lagmouj, Y. K., Jaber, K. R. ve Parsaie, H. (2019). Irisin protects the substantia nigra dopaminergic neurons in the rat model of Parkinson ' s disease. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(7), 722–728. doi:10.22038/ijbms.2019.33444.7987
- Zhang, H., Wu, X., Liang, J., Kirberger, M. ve Chen, N. (2022). Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process. *Ageing Research Reviews*, 80, 101680. doi:10.1016/J.ARR.2022.101680
- Zhang, J., Valverde, P., Zhu, X., Murray, D., Wu, Y., Yu, L., ... Chen, J. (2017). Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Research*, 5(1), 16056. doi:10.1038/boneres.2016.56
- Zhang, W., Chang, L., Zhang, C., Zhang, R., Li, Z., Chai, B., ... Mulholland, M. (2015). Central and Peripheral Irisin Differentially Regulate Blood Pressure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(2), 121–127. doi:10.1007/s10557-015-6580-y
- Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., ... Tang, D. (2014). Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2), 514–525. doi:10.2337/db13-1106



## **BÖLÜM 13**

### **MEME KANSERİNDE ONKOPLASTİK CERRAHİNİN YERİ VE ÖNEMİ**

*Çağrı Akalın<sup>1</sup>*

## 1. Giriş

Meme kanseri ameliyat yöntemleri yıllar içinde büyük ölçüde gelişmiş olmasına rağmen son zamanlarda amaç kanser dokusunu memeden en az derecede deforme ile ortadan kaldırmak şeklinde belirlenmiştir.

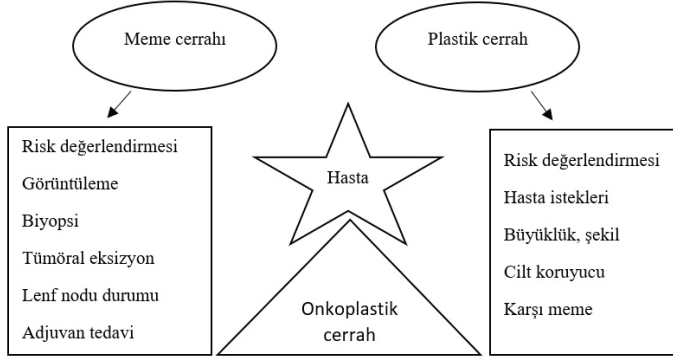
Meme kanseri cerrahisinden sonra uzun süreli sağ kalım yaygın olduğundan dolayı dikkatler son zamanlarda cerrahi tedavinin kozmetik sonuçlarına çevrilmiştir. Onkoplastik meme cerrahisinde hem onkolojik hem de plastik cerrahi prensipler kombine şekilde olup, alınan başarılı sonuçlar ile bulunduğumuz yüzyılda meme kanseri tedavisinde cerrahlar arasında popüler hale gelmiştir.

Bu bölümde meme kanseri tedavisinde onkoplastik cerrahi hakkında tanım, teknikler, yaklaşımlar, postoperatif bakım, cerrahi sonuç ve komplikasyonlar anlatılacaktır.

## 2. Onkoplastik Cerrahinin Tanımı

“Onkoplastik cerrahi” terimi ilk olarak Werner Audretsch tarafından kullanılmıştır ve meme kanseri hastasına yönelik bu entegre “bütünsel” yaklaşımı tanımlamayı amaçlamıştır. Onkoplastik cerrahi, geniş bir rezeksiyon marjı ile tümör eksizyonu ve ardından kısmi mastektomi defektinin hemen veya aşamalı olarak derhal rekonstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Geleneksel meme koruyucu cerrahiden, eksizyon marjının 1-2 mm yerine 1-2 cm arasında olması ve rezeksiyon hacminin 100-200 cm<sup>3</sup> önemli ölçüde daha geniş olmasıyla farklılık göstermektedir (Halsted, 1898). Aslında, meme cerrahinin bakım arayan her hasta için mevcut ve uygun prosedürlerin tam olarak farkında olması için gereken eğitimi tanımlamak için de kullanılmaktadır. Bu, her meme cerrahinin bu işlemleri tek başına yapması gerektiği anlamına gelmemelidir; aksine onkoplastik cerrahi, meme cerrahinin direkt olarak plastik ve rekonstrüktif bir cerrahla çalıştığı bir ekip ortamında uygulanabilir, ancak bu durum meme cerrahinin onkoplastik cerrahinin tüm yönlerini gerçekleştirmek için gerekli tüm prosedürlerde eğitim alma ve yetkin olma becerisini engellememelidir. Böylelikle, onkoplastik cerrahin, özellikle kapsamlı bir cerrahi plan formüle etmelerine yardımcı olması ve hastalar için de çok daha iyi bir rehber olmasını sağlanması amaçlanır.

Figür 1’de, onkoplastik cerrahin hem meme cerrahisi hem de plastik cerrahi prosedürlerine hâkim olması gerektiği ifade edilmiştir.



**Figür 1.** Onkoplastik cerrahın hâkim olması gereken konular

### 3. Teknikler

Onkoplastik cerrahi hem hacim yerine koyma hem de hacim iletme tekniklerini kapsamaktadır (Benson ve Shamim, 2008). İlk teknikler, flep şeklinde ek doku transfer edip cerrahi ablasyondan kaynaklanan hacim kaybını telafi etmeye çalışmaktadır. Buna karşılık, ikincisi, parankimi yeniden dağıtmaya ve geniş lokal eksizyonun etkisini en aza indirmeye hizmet eden glandüler iletme yöntemlerini kullanarak kalan meme dokusunu yeniden düzenlemeyi amaçlamaktadır. Aslında hacim kaybı, memenin yeniden şekillendirilmesine gerek kalmadan daha geniş bir alanda tolere edilir. Hacim iletme cerrahisi, otolog doku transferinden daha az kapsamlı olup donör saha morbiditesi yoktur. Bununla birlikte, yeniden yapılandırılmış memenin toplam hacmi daha küçüktür ve genellikle karşı tarafta bir simetri prosedürü gereklidir. Bu, özellikle tümör eksizyonunun standart veya değiştirilmiş bir redüksiyon prosedürüne dahil edildiği terapotik mamoplasti için geçerlidir.

Hacim iletme, kısmi meme rekonstrüksiyonu için genellikle miyo-kütanöz (latissimus dorsi vs.) veya deri altı (toracodorsal/interkostal arter perforatör vs.) en basit seçeneği temsil etmekte olup bu flepler, hastada lokal nüks gelişmesi ve mastektomi gerektirmesi durumunda, daha sonra tüm meme rekonstrüksiyonu için kullanılamaz. Hacim değiştirme teknikleri sadece orta ila büyük göğüslü hastalarda mümkündür, değiştirme teknikleri ise küçük göğüslü kadınlara uygundur. Yöntem seçimi hem meme hacmine hem de dolgu için cerrahi boşluğun boyutuna göre belirlenir.

Onkoplastik cerrahi tekniklerin, multidisipliner yönergeler eşliğinde dört seviyeye ayrılmıştır. Bu düzeyler Tablo 1’de gösterilmiştir (Lebovic, 2013).

<b>Tablo 1. Onkoplastik cerrahi teknik seviyeleri</b>	
Seviyeler	
1	Multidisipliner model kullanımı ile risk değerlendirilmesi Estetik prensipler, değerlendirme, teknikler Kapsamlı cerrahi plan, tanı koyma, reçete yazma ve takip İnsizyonlara estetik yaklaşım Meme koruyuculu geniş rezeksiyonlar Lokal doku flepleri ile rekonstrüksiyonlar
2	Cilt/meme koruyucu mastektomi Meme başı transferli/transfersiz meme küçültme Meme dikleştirme
3	Büyütme mamoplastisi İmplantlar ile meme dikleştirme Cilt/meme başı koruyucu mastektomi+rekonstrüksiyon İmplant/genişleticiler ile rekonstrüksiyon Cilt flepleri ile meme başı rekonstrüksiyonu
4	Miyokutanöz flepler ile rekonstrüksiyon

#### 4. Meme kanserine onkoplastik cerrahi prensipleri ile yaklaşım

Meme koruyucu cerrahi için uygun görülen hastaların çoğu, uygun bir tümör/meme boyutu oranına sahip olmalı ve memeyi yeniden şekillendirmeye ihtiyaç duyulmadan tümörün herhangi bir 1-2 cm'lik çevre meme dokusu marjı ile eksize edildiği geleneksel geniş lokal eksizyon biçimleri için uygun bir cerrahi prensip ile yaklaşılmalıdır. Mikroskopik olarak net radyal rezeksiyon sınırları elde etmek için vakaların dörtte birinde yeniden eksizyon gerekebilse de memeye radyoterapi (RT) sonrası uzun vadede optimal bir kozmetik sonuç elde edilmesi planlanmalıdır. Tersine, bazı hastalarda tümör boyutu ve/veya yerleşimi, çok odaklılık veya hasta seçimi temelinde tamamlayıcı mastektomi açıkça endike olarak gözükmektedir (Benson ve Nava, 2020).

Bu iki uç nokta arasında, meme koruyucu cerrahinin sınırlarına yaklaşılacak ve hastaya başlangıçta cilt/meme başı koruyucu mastektomi ve ardından meme rekonstrüksiyonu ile daha iyi hizmet verilebilecek bir “gri alan” vardır (Benson ve Shamim, 2008). Bu durumda, kozmetik hasar olmadan tümörün yeterince eksize edilememesi riski vardır. Çıkarılan meme dokusunun oranı arttıkça iyi bir kozmetik sonuç elde etmek giderek daha zor hale gelecektir. Çalışmalar, kozmetik sonuçların hem meme boyutu hem de rezeke edilen örneğin ağırlığı ile ilgili olduğunu göstermiştir. Eksize edilen dokunun mutlak hacmi cerraha bağlı olsa da daha büyük bir eksizyon yüzdesi daha çok tümör boyutuyla ilişkilidir. Meme dokusunun %10-20'sinden fazlası çıkarıldığında, tatmin edici olmayan bir kozmetik sonuç riski mevcuttur, ancak kozmetik olarak hassas bölgelerdeki (medial ve alt kadranlar) tümörlerden meme hacminin %5-10'u kadar nispeten

mütevazı kayıplar olabilir ve oluşan bu durum kozmetiği olumsuz şekilde etkiler (Cochrane, Valasiadou, Wilson, Al-Ghazal ve Macmillan, 2003). Meme koruyucu cerrahiye takiben psikolojik uyum, kozmetik ile koreledir ve meme koruyucu cerrahinin sonuçları şimdiye kadar hastaların %30'a varan kısmında hasta beklentilerini karşılamada başarısız olmuştur (Olivotti vd., 1989; Taylor vd., 1995).

Tedavinin endikasyonu aşağıdakilerle tanımlanmalıdır:

- Hasta talebi,
- Tümör özellikleri,
- İpsilateral ve kontralateral memenin boyutu ve şekli,
- Cerrahin deneyimi (Holmes, Schooler ve Smith, 2011).

Hastanın bakış açısını anlamak ve karar verme sürecini onunla paylaşmak çok önemlidir. Hasta talepleri gerçeklikten uzak ve hasta morbidite/mortalitesinde artışa yol açacaksa bu durum hasta ve hasta yakınına açık ve net bir şekilde ifade edilmelidir. Operasyon öncesi sadece tek bir meme değil iki meme de muayene edilip, ölçüleri ve fotoğrafları hasta izni eşliğinde kayıt altına alınmalıdır. Preoperatif çizimler, cerraha insizyon hattını belirlemek için yardımcı olmaktadır. Figür 2'de meme kanseri nedeniyle opere edilecek diğer memesine de küçültme yapılacağından dolayı insizyon hattı belirlenmesi amacıyla preoperatif çizimi görülmektedir. Hastaya operasyonun amacı, tekniği ve oluşabilecek komplikasyonları onam formu dahilinde sözlü olarak da anlatılmalıdır. Eğer cerrahiden önce tibben neoadjuvan tedavi gerekecekse multidisipliner bir şekilde organize edilmelidir.



**Figür 2.** Onkoplastik meme cerrahisi öncesi preoperatif çizimler (Resim, bölüm yazarının kendi arşivinden alınmış olup resmin kullanımı için hastadan sözlü ve yazılı izin alınmıştır)

Ayrıca hasta için en iyi teknik seçimini büyük ölçüde cerrah karar verecek olup, bu anlamda, gerekli görüldüğü takdirde, medikal ve cerrahi olarak elini kuvvetlendirecek şekilde (tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi, plastik cerrah vs.) ekip çalışmasını da ihmal etmemelidir.

Lokalizasyon açısından meme üst-dış, üst-orta, üst-iç, alt-dış, alt-orta, alt-iç ve merkez olmak üzere yedi bölgeye ayırt edilebilmektedir. Onkoplastik cerrahi açısından lokalizasyonlar cerrahi teknik seçimi açısından büyük önem arz etmektedir. Ek olarak, bu seçimde meme boyutu da teknik seçimini etkilemektedir. Tablo 2’de, onkoplastik cerrahide tümör lokalizasyonları ve meme boyutuna göre cerrahi teknik seçimi gösterilmiştir (Bildham vd., 2007). Figür 3’te orta büyüklükteki sol memenin orta kadranında bulunan kanser nedeniyle yapılmış olan Round block prosedürü izlenmektedir.

<b>Tablo 2. Tümör lokalizasyon ve meme büyüklüğüne göre onkoplastik cerrahi teknik seçimi</b>			
Lokalizasyon	Meme Büyüklüğü		
	Küçük	Orta	Büyük
Üst			
Dış	Round block	Round block İnferior pedikül redüksiyon	Round block İnferior pedikül redüksiyon
Orta	Round block Batwing	Round block İnferior pedikül redüksiyon Batwing	Round block İnferior pedikül redüksiyon
İç	Round block	Round block İnferior pedikül redüksiyon	Round block İnferior pedikül redüksiyon
Alt			
Dış	Grisotti	Süperior pedikül redüksiyon Grisotti J Mamoplasti	Süperior pedikül redüksiyon İnferior pedikül redüksiyon
Orta	Grisotti Süperior pedikül redüksiyon	Süperior pedikül redüksiyon Grisotti Trianguler rezeksiyon	Süperior pedikül redüksiyon Grisotti Trianguler rezeksiyon
İç	Grisotti Trianguler rezeksiyon İnframammarian rezeksiyon	Süperior pedikül redüksiyon Grisotti V Mamoplasti	Süperior pedikül redüksiyon İnferior pedikül redüksiyon İnframammarian rezeksiyon
Merkez	Batwing Santral Kuadranektomi	Grisotti Batwing İnferior pedikül redüksiyon	İnferior pedikül redüksiyon Ters T rezeksiyon Grisotti

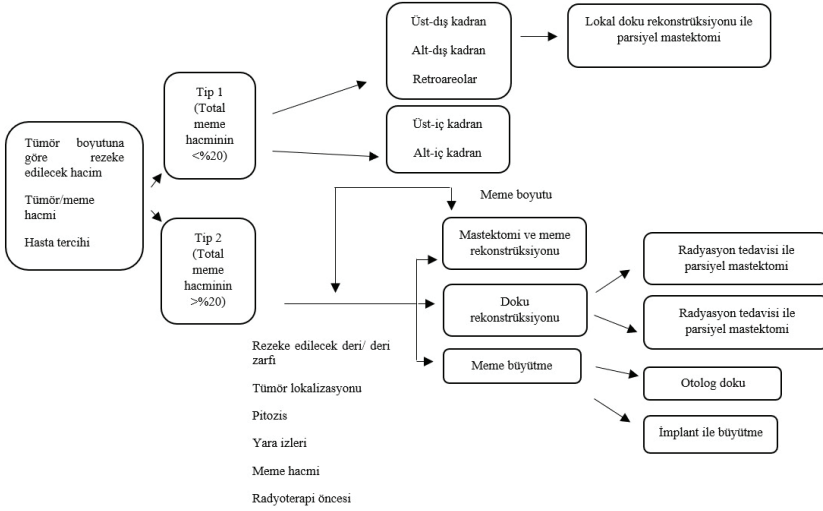




**Figür 3.** *Round block prosedürünün postoperatif görüntüsü (Resim, bölüm yazarının kendi arşivinden alınmış olup resmin kullanımı için hastadan sözlü ve yazılı izin alınmıştır)*

Mansfield, Agrawal ve Cutress (2013) tarafından ameliyattan önce göz önünde bulundurulması gereken şu faktörleri bildirmiştir: eksize edilecek doku hacmi, tümörün yeri, meme boyutu ve glandüler yoğunluk, adjuvan tedaviler ve hasta ile ilgili risk faktörleri (sigara, obezite, diyabet ve geçirilmiş ameliyatlar). Hastanın klinik hastalık evresi, görüntüleme sonuçları, patolojik test incelemesi, beklenen adjuvan tedavi ihtiyaçları, beklenen cilt rezeksiyonu ve meme koruma tedavisine uygunluğu kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Diğer hususlar arasında önceki meme ameliyatı ve cerrahi yara izleri, RT öyküsü (önceki meme kanserleri için kısmi meme radyasyon tedavisi ve önceki lenfomalar için manto radyasyonu) ve sütyen boyutu (hem mevcut hem de istenen) ile sırt veya boyun ağrısına yol açabilecek büyük memeler, intertriginöz döküntüler, meme pitozu, vücut kitle indeksi, sigara içme öyküsü ve emzirme öyküsü yer almaktadır. Bu faktörler, cerrahlara onkoplastik cerrahiden fayda görecektir hastaları ve doku yeniden düzenlemesinin ne ölçüde optimal olacağını seçmede rehberlik edecektir (Kronowitz, Kuerer, Buchholz, Valero ve Hunt, 2008).

Diğer yandan, onkoplastik prosedür için hangi cerrahi yaklaşımın kullanılacağına büyük ölçüde hasta ve tümör özelliklerine göre belirleyen başka algoritmalar da mevcuttur. Bu algoritmalarından biri Figür 4'te gösterilmiştir.



**Figür 4.** Onkoplastik prosedürde tümör boyutu, tümör/meme hacmi ve hasta tercihine göre algoritma

Onkoplastik cerrahi için endikasyonlar ve hasta seçim kriterleri artık günümüzde belirlenmiştir. Onkoplastik cerrahlar, parsiyel mastektomi düşünen kadınlar için endikasyonlar, teknikler ve iyileşme ile ilgili tüm yönlerden donanımlı olmalıdır. Onkoplastik cerrahide güvenlik, tümör biyolojisinin takdir edilmesini ve neyin uygun bir marj oluşturduğunun anlaşılmasını gerektirmektedir. Süreç, ince iğne aspirasyonu, kalın iğne biyopsisi ve eksizyonel biyopsiyi içeren çeşitli teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilecek bir tanı elde ederek başlamakta olup sonraki adım cerrahi eksizyondur. Temiz bir cerrahi sınır elde etmenin önemi, cerrahi sınırın tümörden temizlenmemiş hastalarda nüks gelişme riskinin 15 kat daha yüksek olduğu düşünüldüğünde ortaya çıkmaktadır (Chagpar, Martin, Hagendoorn, Chao ve McMasters, 2004; Schnitt vd., 1994). Pozitif bir cerrahi sınır, primer tümörün boyutuyla ( $T_3 > T_2 > T_1$ ) ve histolojik alt tiple (lobüler > duktal) ilişkili olabildiği düşünülmektedir (Chagpar vd., 2004). Pozitif cerrahi sınır riski daha yüksek olabilecek infiltratif lobüler karsinomlu bu kadınların preoperatif tespiti bazen mimari bozulmanın varlığına bağlı olarak mamografi yoluyla yapılması önerilmektedir (Moore vd., 2000).

## 5. Postoperatif bakım ve cerrahi sonuçlar

Postoperatif bakım, standart meme cerrahisinden farklı değildir. Daha büyük rezeksiyonlu hastalar, postoperatif hematoma riski nedeniyle sıklıkla bir gecede gözlemlenmeli, daha küçük rezeksiyonlar ise aynı gün taburcu edilebilmektedir. Cerrahi sütyenler, cerrahların tercihine göre kullanılmakta olup dren kullanımı genellikle gerekli değildir. Cerrahi iyileşme süresi, yeniden yapılanmanın boyutuna bağlı olup tipik olarak 4 ila 6 hafta ara-

sında tamamlanır ve ameliyat sonrası RT geciktirmez (Habibi, Broderick, Sebai ve Jacobs, 2018).

Onkoplastik meme cerrahisi sonrasında çoğu hasta iyi durumda olup rehabilitasyon için minimum yardıma ihtiyaç duymaktadır. Ameliyat sonrası meme kanseri tedavisine aşına olan fizyoterapistler, çeşitli hareket egzersizleri ve göğüs duvarı masajı konusunda yardımcı olabilmektedir. Skar dokusu zamanla küçülmekte olup bu durum göğüs duvarı masajı deformateleri en aza indirebilmektedir. Meme ve lenf nodu rezeksiyonlarındaki parankimal diseksiyonlara bağlı hiperestezi için kutanöz sinir desensitizasyonuna yönelik masaj teknikleri yararlı olabilmektedir. RT'nin etkilerinden sonra zaman içerisinde bazı hastalarda meme parankimi daralıp göğüs duvarı ve omuz sıkışması gelişebilir, ancak bu durum uygun tedaviyle genellikle düzelmektedir.

Literatürde, onkoplastik meme prosedürlerinin onkolojik güvenliğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, beş yıllık genel ve hastaliksız sağkalım, düşük nüks oranları ve komplikasyonların adjuvan tedavinin verilmesini etkilemediğini ve meme koruyucu cerrahi ile benzer sonuçlara sahip olduğunu bildirmiş olup onkoplastik prosedürlerin, yapmak üzere tasarlandıkları şekilde onkolojik güvenliği sağladığını öne sürmektedir (Clough, Soussaline, Campana ve Salmon, 1990; Clough, Lewis, Couturaud, Fitoussi, Nos ve Falcou, 2003; McIntosh ve O'Donoghue, 2012; Piper, Peled ve Sbitany, 2015; Piper, Esserman, Sbitany ve Peled, 2016).

Onkoplastik meme prosedürlerinden sonra kozmetik ve yaşam kalitesi sonuçlarını inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kozmetik sonuçlar, standardize edilmiş doğrulanmış metodoloji olmaksızın subjektif olarak değerlendirilmiştir. Bu sınırlamalarla birlikte, birkaç çalışma onkoplastik prosedürlerden sonra hastaların %84 ila %89'unda iyi kozmetik sonuçlar bildirmiştir (Cheung ve Lam, 2010; Clough vd., 2003; Chan, Meretoja, Svarvar ve Jahkola, 2010; Yang, Bae, Chung, Cho, Park ve Jung, 2011). Yaşam kalitesi sonuçları, BREAST-Q, Kısa Form-36 ve Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği gibi standart anketler kullanılarak incelenmiş ve onkoplastik prosedürlerin yaşam kalitesi sonuçlarının sadece meme konservatif cerrahiden daha yüksek ve daha üstün olduğunu bildirmiştir (Haloua vd., 2013; Kim vd., 2016; Veiga vd., 2010).

## 6. Komplikasyonlar

Onkoplastik meme cerrahisi komplikasyonları, memenin onkolojik eksizyonu, aksiller cerrahi ve sonraki rekonstrüksiyon cerrahisi ile ilgilidir. Majör komplikasyonlar, sıklıkla pediküllere kan akışının azalmasından kaynaklanır. Ailesel yatkınlık, genetik risk faktörleri, komorbiditeler, kötü fiziksel durum, obezite, sigara, azalmış fiziksel aktivite, kötü yaşam tarzı, kas-iskelet sistemi bozuklukları, hasta tercihleri ve istekleri, hastalık yü-

küne ilişkin lokal ve sistemik bozukluklar hasta ile ilgili faktörlerdir (Mattingly vd., 2017; Oberhauser vd., 2021). Komplikasyonların yönetiminde kemoterapi ve RT ile ilişkili toksisiteler de dikkate alınmalıdır.

### Seroma

Onkoplastik meme cerrahisinin yaygın bir komplikasyondur. Seroma için en önemli risk faktörleri yaş, obezite ve çıkarılan meme dokusu miktarıdır. Tekrarlayan seromaların tedavisi için yönetim seçenekleri arasında spontan rezolüsyon için gözlem, perkütan aspirasyon, kompresyon, seromadezi ve/veya skleroterapi yer almaktadır (Gilmour vd., 2021; Matsen vd., 2016).

### Cerrahi Alan Enfeksiyonu

Cerrahi yara enfeksiyonu, cilt flebinin iskemi, bozulmuş vaskülarite ve nekrozunun bir sonucudur. Belirtileri arasında ağrı, şişme, sıcaklık veya kızarıklık, bulanık sıvı veya akıntı bulunur. Nekrotik doku ve kabuk debride edilmeli ve debridman sonrası yara kültürü alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi apselerin insizyonu ve drenajı ile kombine edilmelidir. Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis ile birlikte başlıca nedensel ajanlar olarak kabul edilir. Antibiyotik tedavisi kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre ampirik tedavi düzenlenmelidir (Gilmour vd., 2021).

### Cilt Flep Nekrozu

Yara kapama tekniği, sıkı dikişler, hematoma, radyasyon, sigara kullanımı, obezite ve diyabet gibi ek komorbiditeler flep nekrozu için risk faktörleridir. Nekroz tedavisinde mupirosin ve fusidik asit gibi topikal antibiyotiklerin kullanımı yararlı görülmüştür. Nekrozun devam etmesi durumunda debridmanın yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır (Matsen vd., 2016).

### Hematoma

Kanama diyatezi, hipertansiyon ve yetersiz hemostaz hematoma oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Aşırı kanama veya kanın boşaltılmamasından kaynaklanan postoperatif hematoma, yaranın yeniden açılmasıyla tedavi edilebilmektedir. Hematom boşaltılarak ve hemostaz yapılarak yeniden ameliyat gerçekleştirilip ardından aspirasyon özelliği bulunan dren uygulanmalıdır (Gilmour vd., 2021).

### Yağ nekrozu

Sık görülen bir komplikasyon olmasına rağmen, radyolojik görüntüleme sıklıkla takipte nüks ve yağ nekrozu arasında net bir ayrım yapamaz. Bu nedenle tanı konulamıyorsa görüntüleme eşliğinde biyopsi veya eksizyon yapılması önerilmektedir (Nakada vd., 2019).

## Lenfödem

Aksiller cerrahi veya RT sonrası yaygın bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Omuz ve kol hareketlerinde kısıtlılığa neden olabilir. Üst ekstremitelerdeki ödem ayrıca omuz disfonksiyonuna ve sınırlı kol hareketlerine de neden olabilmektedir (Gilmour vd., 2021). Lenfödem çorabı, aksiller lenf masajı ve fizik tedavinin lenfödem tedavisinde faydası olduğu saptanmıştır.

## Meme başı-Areola Kompleksinin Nekrozu

Onkoplastik meme cerrahisinin ciddi bir komplikasyonu olup tam veya kısmi nekrozu şeklinde gelişebilir. Farklı flep tipleri (uzun veya ince ve yüzeysel pediküller, pedikülün bükülmesi veya sıkıştırılması), flebi komplike hale getiren onkolojik eksizyon tipleri ile gelişebildiği gibi ve sigara, diyabet, obezite ve hipertansiyon gibi hasta ile ilgili nedenlerden de kaynaklanabilmektedir. Soluk meme başı ve kılcal dolaşımın olmaması arteriyel yetmezlik anlamına gelmektedir. Diğer yandan, varisli bir damar çevresinde meme başı renginde morarma ve değişiklik, venöz yetmezliğin bir işaretidir. Meme başı tıkanıklığı meydana gelirse, çevresel dikişler alınarak basıncı azaltmak faydalı olacaktır. Günlük pansumana devam edilmeli, doku nekrozunu olumsuz etkileyecek lokal ve sistemik faktörler yeniden gözden geçirilip optimal koşullar sağlanmalıdır. Diğer yandan nekrozun gelişmesi durumunda yara debridmanı zaman geçirmeksizin yapılmalıdır. Çoğu tedavi rejimi arteriyel yetmezlik için aspirin, heparin veya dekstran önermektedir. Hidroterapi, lokal heparin enjeksiyonu ve hiperbarik oksijen tedavisi ise venöz konjesyonda etkilidir (Alperovich, Harmaty ve Chiu, 2015).

## Meme Ucu His Kaybı

Meme başı-areola kompleksi, 2-5. interkostal sinirlerin ön ve yan kutanöz dalları tarafından innerve edilir. Onkolojik rezeksiyon ve rekonstrüksiyon teknikleri bu sinirlere zarar verebilir. Meme başı hissi bazen birkaç hafta içinde geri dönerken, bir miktar his kaybı kalıcı olabilir (Marano vd., 2022).

## Meme Deformiteleri ve Asimetrisi

Teknik nedenlerle olabildiği gibi komplikasyonlar sonucu da şekil bozuklukları gelişebilmektedir. Simetriyi sağlamak ve deformiteyi düzeltmek için rekonstrüksiyon cerrahisi gerekebilir.

## Otolog Meme Rekonstrüksiyonu Sonrası Flep Nekrozu

Rekonstrüksiyon için kullanılan fleplerde (parankimal veya dermoglândüler, fasyokütan, kas, serbest flepler vs.) dolaşım sorunları sonucu nekroz oluşabilir. Flebin cilt adası dolaşımını izlemek için kullanılabilir.

Flepte cilt adası yoksa klinik takip yapılmalıdır. Koku, ağrı, kızarıklık, ek-suda veya akıntı gibi lokal enfeksiyon belirtileri nekrozu gösterir. Lokal enfeksiyon kontrolü, yara drenajının kolaylaştırılması, debridman, nekrotik dokunun çıkarılması ve yara bakımının ardından defektin boyutuna ve tipine göre rekonstrüksiyon planlanmalıdır (Nykiel, Sayid, Wong ve Lee, 2014).

#### Flep Donör Bölgesi Morbiditesi

Özellikle serbest fleplerde veya uzak pedikül fleplerinde donör saha komplikasyonları görülmektedir. Latissimus dorsi flep nekrozu, omuz hareketlerini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir ve bu durum etkili fizyoterapi uygulaması ile giderilmesi önerilir. Transvers rektus abdominis miyokütanöz flep rekonstrüksiyonu, ön karın duvarı kaslarının zayıflığı ve cerrahi onarım gerektirebilecek karın fıtığı dahil olmak üzere donör sahanın önemli komplikasyonları olasılığını taşır. Perforatör flepler ile hiçbir kas çıkarılmadığından bu komplikasyonlar son derece nadir görülmektedir (Egeberg, Rasmussen ve Sørensen, 2012; Wu, Bajaj, Chang ve Chevray, 2008).

#### Sonuç

Meme kanseri cerrahisinde giderek artan bir şekilde geliştirilen minimal invaziv cerrahi yöntemleri, son yıllarda meme kozmetiğinin ön planda olması ile plastik cerrahi prensipleri ile başarılı şekilde kombine edilmiştir. Bu prensipler eşliğinde tanımlanan onkoplastik meme cerrahisi, tümör lokalizasyonu, meme boyutu gibi birçok faktöre bağlı olarak yeni cerrahi prosedürler oluşturularak ilerlemiştir. Onkoplastik prosedürler, önceden tanımlanan meme koruyucu diğer prosedürler ile karşılaştırıldığında benzer morbidite ve mortaliteye sahip olmakla birlikte kozmetik sonucu ve hasta psikolojisini iyileştirerek yaşam kalitesini arttırma fırsatı sağlamaktadır. Günümüzde bu teknikleri uygulayacak olan meme cerrahinin hasta ile karşılaştığı andan itibaren yukarıda belirtilen prosedür seçimi ve komplikasyon yönetimini titizlikle yapması ile cerrahi ve kozmetik açıdan başarılı sonuçlar elde edeceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKÇA

- Alperovich, M., Harmaty, M. ve Chiu, E. S. (2015). Treatment of nipple-sparing mastectomy necrosis using hyperbaric oxygen therapy. *Plastic and reconstructive surgery*, 135(6), 1071e–1072e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001229>
- Benson, J. R. ve Shamim, A. M. (2008). Volume replacement and displacement techniques in oncoplastic surgery. *Advances in Breast Cancer*, 5, 1–8.
- Benson, J. R. ve Nava, M. B. (2020). The biological rationale for oncoplastic surgical procedures. Kronowitz, S. J., Benson, J. R. ve Nava, M. B. (Der.), *Oncoplastic and Reconstructive Management of the Breast* içinde (ss. 9-12). Boca Raton: Taylor & Francis Group.
- Bildham, A., Bisjop, H., Boland, G., Dalglisch, M., Davies, L., Fatah, F., ... Jacqueline, C. (2007). Oncoplastic breast surgery- a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol.*, 33, 1-23. doi: 10.1016/j.ejso.2007.04.014 (PMID: 17604938)
- Chagpar, A. B., Martin, R. C., Hagendoorn, L. J., Chao, C. ve McMasters, K. M. (2004). Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique. *American journal of surgery*, 188(4), 399–402. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.06.020>
- Chan, S. W., Cheung, P. S. ve Lam, S. H. (2010). Cosmetic outcome and percentage of breast volume excision in oncoplastic breast conserving surgery. *World journal of surgery*, 34(7), 1447–1452. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0278-x>
- Clough, K. B., Soussaline, M., Campana, F. ve Salmon, R. J. (1990). Plastie mammaire associée à une irradiation: traitement conservateur des cancers du sein localisés dans les quadrants inférieurs [Mammoplasty combined with irradiation: conservative treatment of breast cancer localized in the lower quadrant]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*, 35(2), 117–122.
- Clough, K. B., Lewis, J. S., Couturaud, B., Fitoussi, A., Nos, C., Falcou, M. C. (2003). Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of surgery*, 237(1), 26–34. <https://doi.org/10.1097/00000658-200301000-00005>
- Cochrane, R., Valasiadou, P., Wilson, A. R. M, Al-Ghazal, S., K. ve Macmillan, R. D. (2003). Cosmesis and satisfaction after breast conserving surgery correlates with percentage of breast volume excised, *Br J Surg*, 90, 1505–1509.
- Egeberg, A., Rasmussen, M. K. ve Sørensen, J. A. (2012). Comparing the donor-site morbidity using DIEP, SIEA or MS-TRAM flaps for breast reconstructive surgery: a meta-analysis. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 65(11), 1474–1480. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.07.001>
- Gilmour, A., Cutress, R., Gandhi, A., Harcourt, D., Little, K., Mansell, J., ... Martin, L. (2021). *Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice.*

European journal of surgical oncology:the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 47(9), 2272–2285. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.006>

Habibi, M., Broderick, K. P., Sebai, M. E. ve Jacobs, L. K. (2018). Oncoplastic Breast Reconstruction: Should All Patients be Considered?. *Surgical oncology clinics of North America*, 27(1), 167–180. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.07.007>

Haloua, M. H., Krekel, N. M., Winters, H. A., Rietveld, D. H., Meijer, S., Bloemers, F. W., ... van den Tol, M. P. (2013). A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Annals of surgery*, 257(4), 609–620. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182888782>

Halsted, W. S. (1898). I. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins hospital from June 1889 to January 1894. *Annals of surgery*, 20(5), 497–555. <https://doi.org/10.1097/00000658-189407000-00075>

Holmes, D. R., Schooler, W. ve Smith, R. (2011). Oncoplastic approach to breast conservation. *International journal of breast cancer*, 303879,1-16. <https://doi.org/10.4061/2011/303879>

Lebovic, G. S. (2013). Oncoplastic Surgery: Blending Science and Art. C. Urban ve M. Rietjens (Der.), Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery içinde (ss. 3-12). Milano, Italia: Springer-Verlag.

Kim, K. D., Kim, Z., Kuk, J. C., Jeong, J., Choi, K. S., Hur, S. M., ... Lim, C. W. (2016). Long-term results of oncoplastic breast surgery with latissimus dorsi flap reconstruction: a pilot study of the objective cosmetic results and patient reported outcome. *Annals of surgical treatment and research*, 90(3), 117–123. <https://doi.org/10.4174/astr.2016.90.3.117>

Kronowitz, S. J., Kuerer, H. M., Buchholz, T. A., Valero, V. ve Hunt, K. K. (2008). A management algorithm and practical oncoplastic surgical techniques for repairing partial mastectomy defects. *Plastic and reconstructive surgery*, 122(6), 1631–1647. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31818cbf1b>

Mansfield, L., Agrawal, A. ve Cutress, R. I. (2013). Oncoplastic breast conserving surgery. *Gland surgery*, 2(3), 158–162. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2013.08.04>

Marano, A. A., Grover, K., Peysakhovich, A., Lin, A. J., Castillo, W. ve Rohde, C. H. (2022). Comparing Outcomes after Oncoplastic Breast Reduction and Breast Reduction for Benign Macromastia. *Plastic and reconstructive surgery*, 149(3), 541–548. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008822>

Matsen, C. B., Mehrara, B., Eaton, A., Capko, D., Berg, A., Stempel, M., ... Morrow, M. (2016). Skin Flap Necrosis After Mastectomy With Reconstruction: A Prospective Study. *Annals of surgical oncology*, 23(1), 257–264. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4709-7>



- Mattingly, A. E., Ma, Z., Smith, P. D., Kiluk, J. V., Khakpour, N., Hoover, S. J., ... Lee, M. C. (2017). Early Postoperative Complications after Oncoplastic Reduction. *Southern medical journal*, 110(10), 660–666. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000706>
- McIntosh, J. ve O'Donoghue, J. M. (2012). Therapeutic mammoplasty--a systematic review of the evidence. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 38(3), 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.12.004>
- Meretoja, T. J., Svarvar, C. ve Jahkola, T. A. (2010). Outcome of oncoplastic breast surgery in 90 prospective patients. *American journal of surgery*, 200(2), 224–228. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.09.026>
- Moore, M. M., Borossa, G., Imbrie, J. Z., Fechner, R. E., Harvey, J. A., Slingluff, C. L., ... Hanks, J. B. (2000). Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Annals of surgery*, 231(6), 877–882. <https://doi.org/10.1097/00000658-200006000-00012>
- Nakada, H., Inoue, M., Furuya, K., Watanabe, H., Ikegame, K., Nakayama, Y., ... Nakagomi, H. (2019). Fat necrosis after breast-conserving oncoplastic surgery. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 26(1), 125–130. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0901-5>
- Nykiel, M., Sayid, Z., Wong, R. ve Lee, G. K. (2014). Management of mastectomy skin flap necrosis in autologous breast reconstruction. *Annals of plastic surgery*, 72 Suppl 1, S31–S34. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000174>
- Oberhauser, I., Zeindler, J., Ritter, M., Levy, J., Montagna, G., Mechera, R., ... Weber, W. P. (2021). Impact of Oncoplastic Breast Surgery on Rate of Complications, Time to Adjuvant Treatment, and Risk of Recurrence. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 16(5), 452–460. <https://doi.org/10.1159/000511728>
- Olivotto, I. A., Rose, M. A., Osteen, R. T., Love, S., Cady, B., Silver, B., ... Harris, J. R. (1989). Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 17(4), 747–753. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90061-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90061-8)
- Piper, M., Peled, A. W. ve Sbitany, H. (2015). Oncoplastic breast surgery: current strategies. *Gland surgery*, 4(2), 154–163. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.03.01>
- Piper, M. L., Esserman, L. J., Sbitany, H. ve Peled, A. W. (2016). Outcomes Following Oncoplastic Reduction Mammoplasty: A Systematic Review. *Annals of plastic surgery*, 76 Suppl 3, 222–226. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000720>
- Schnitt, S. J., Abner, A., Gelman, R., Connolly, J. L., Recht, A., Duda, R. B., ...

- Harris, J. R. (1994). The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer*, 74(6), 1746–1751. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940915\)74:6<1746::a-id-cncr2820740617>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1746::a-id-cncr2820740617>3.0.co;2-y)
- Taylor, M. E., Perez, C. A., Halverson, K. J., Kuske, R. R., Philpott, G. W., Garcia, D. M., ... Rush, C. (1995). Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 31(4), 753–764. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00480-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00480-3)
- Veiga, D. F., Veiga-Filho, J., Ribeiro, L. M., Archangelo, I., Jr, Balbino, P. F., Caetano, L. V., ... Ferreira, L. M. (2010). Quality-of-life and self-esteem outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 125(3), 811–817. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ccdac5> (Retraction published J Cancer Res Ther. 2019 Jan-Mar;15(1):264)
- Yang, J. D., Bae, S. G., Chung, H. Y., Cho, B. C., Park, H. Y. ve Jung, J. H. (2011). The usefulness of oncoplastic volume displacement techniques in the superiorly located breast cancers for Korean patients with small to moderate-sized breasts. *Annals of plastic surgery*, 67(5), 474–480. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318201fdf4>
- Wu, L. C., Bajaj, A., Chang, D. W. ve Chevray, P. M. (2008). Comparison of donor-site morbidity of SIEA, DIEP, and muscle-sparing TRAM flaps for breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 122(3), 702–709. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181823c15>

## **BÖLÜM 14**

### **POSTERİOR DIŞLERİN STAMP TEKNİĞİ KULLANILARAK DİREKT KOMPOZİT REZİNLERLE RESTORASYONU**

*Beyza ARSLANDAŞ DİNÇTÜRK<sup>1</sup>, Ayşenur YAZIM<sup>2</sup>,  
Cemile KEDİCİ ALP<sup>3</sup>*

1 Arş. Gör. Dt. Beyza ARSLANDAŞ DİNÇTÜRK, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ABD, ORCID: 0000-0002-3581-4210

2 Arş. Gör. Dt. Ayşenur YAZIM, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ABD, ORCID:0000-0001-5452-8239

3 Dr. Öğr. Üyesi Cemile KEDİCİ ALP, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ABD, ORCID: 0000-0002-1847-1367

### **Kompozit Rezinler ve İçerikleri**

Estetik diş hekimliği, posterior dişlerin minimal invaziv bir şekilde rehabilitasyonu için çok çeşitli teknikler ve sistemler sunmaktadır. Direkt veya indirekt uygulanan rezin kompozit materyaller restoratif tedavilerin en iyi alternatifleri arasındadır (Spreafico, Krejci, & Dietschi, 2005). Kompozit rezinler genellikle organik polimer bir matris ve farklı tiplerde dolduruculu inorganik parçacıkların kombinasyonundan oluşur. Bu rezin materyallerin bazıları Bisfenol-A (BPA) içermektedir. BPA yapısı biyolojik bozunmaya karşı düşük hassasiyet, sertlik ve dayanıklılık sunan bir zincir oluşturur (Angeletaki, Gkogkos, Papazoglou, & Kloukos, 2016). Kompozit rezinlerin klinik, fiziksel ve mekanik özellikleri doldurucu hacimlerinin yüzdesine, partikül boyutuna ve doldurucu içeriğine bağlıdır (Lu, Lee, Oguri, & Powers, 2006).

Son yıllarda restoratif materyallerin, doldurucuların ve matris bileşenlerinin boyutu, türü ve içeriği ihtiyaçlara bağlı olarak değiştirilmiştir. Optik özellikler gelişmiş, aşınma direnci ve kırılma direnci artmış, büzülme ve polimerizasyon stresi azaltılmış, iyileştirilmiş marjinal sızdırmazlık sağlanmıştır (Borgia, Baron, & Borgia, 2019). Mevcut kompozit materyaller arasında posterior restorasyonlar için yaygın olarak hibrit, mikrofil ve nanofil kompozitler kullanılmaktadır. Mikrofil kompozitler %37-40 hacimde doldurucu içeriğine sahipken, nanofil kompozitler %60 hacimde doldurucu içeriğine sahiptir (Lu et al., 2006). Nanofil kompozitler, mikrofil kompozitlere benzer yüksek translüsensi ve hibrit kompozitlere benzer fiziksel özellikler gösterir (Mitra, Wu, & Holmes, 2003). Yapılan çalışmalar farklı materyal türleri, boyutları, içerikleri ve matriks birleşimine sahip kompozit rezinlerin klinik performansını analiz etmiştir. Literatüre baktığımızda yapılan bir çalışmada hibrit kompozit restorasyonlar daha iyi performans gösterirken (Opdam et al., 2014), diğerinde ise mikrofil ve hibrit kompozit rezinler daha iyi performans göstermiştir (Heintze & Rousson, 2012). Klinik çalışmalarda, nano-hibrit kompozit rezinler geleneksel hibrit kompozit rezinlere benzer sonuçlara sahiptir (van Dijken & Pallesen, 2014), nanofil ve mikro hibrit kompozitler benzer şekilde performans göstermiştir (Palaniappan et al., 2009).

Kompozitlerin içeriğindeki değişikliklere bağlı olarak materyaldeki gelişmelere rağmen restorasyonlardaki problemler genellikle polimerizasyon büzülmesi ile ilişkilendirilir. Bu problemin çözümü için genellikle kompozitlerin farklı tekniklerle yerleştirilmesi önerilir.

### **Kompozit Rezinlerin Yerleştirme Teknikleri**

Polimerizasyon büzülmesi geleneksel kompozit restorasyonların önemli dezavantajlarından biri olarak kabul edilir. Kompozit rezinlerin yerleştirilmesinde ise bulk ve inkremental olmak üzere iki teknikle de uy-

gulama yapılabilmektedir Polimerizasyon büzülmesi stresini azaltmak için rezin kompozitlerin inkremental teknikle uygulanması tavsiye edilmektedir. Fakat kompozitlerin inkremental teknikle yerleştirilmesi derin kavitelere ışıklama sayısını arttırmaktadır, bu nedenle tekniğin uygulanması uzun zaman gerektirmektedir. Ayrıca inkremental tekniğin uygulanması sırasında tabakalar arasında kontaminasyon riski vardır ve bağlanma hataları gibi dezavantajları da mevcuttur (Alrahlah, Silikas, & Watts, 2014; Baur & Ilie, 2013).

İnkremental tekniğin dezavantajlarını ortadan kaldırmak amacıyla 4-5 mm kalınlığa kadar tek seferde polimerize edilebilen “bulk fill kompozit rezinler” üretilmiş ve bu teknik son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yeni nesil bulk fill kompozit rezinler farklı fotoaktif başlatıcılar içermektedir ve gelişmiş translusent yapıya sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle geniş kaviteelerin restorasyonunda tercih edilmektedirler (Garcia, Yaman, Dennison, & Neiva, 2014; Rueggeberg, 1999). Bu kompozitlerin geleneksel kompozitlere göre artan polimerizasyon derinliği ve polimerizasyon büzülme stresinin azaltılması, restoratif diş hekimliğinde merak konusu olmuştur. Bununla beraber hekim için uygulamasının kolay olması, kompozitin yerleştirilmesi sırasında tabakalar arasında boşluk oluşmaması, aynı zamanda tedavi süresinin kısa tutulmak istendiği çocuk ve endişeli hastalarda, izolasyon sağlamanın zor olduğu vakalarda uygulamasının kolay olması bulk fill kompozitlerin avantajları arasındadır.

Bulk fill kompozitlerle ilgili yapılan klinik çalışmalarda, bu kompozitlerin amalgam veya geleneksel kompozitlere karşı uygun bir seçenek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada 12 ila 72 aylık bir takip süresi içinde, posterior dişlerin direkt restorasyonlarında bulk-fill ve geleneksel rezin kompozitlerin klinik performansının benzer olduğunu ortaya konulmuştur (Veloso et al., 2019). Van Dijken ve ark. (van Dijken & Pallesen, 2016) yaptıkları çalışmada inkremental teknikle yerleştirilen geleneksel kompozit ile bulk fill kompozitin karşılaştırılmasında, bulk fill kompozitlerin klinik olarak başarılı olduğu bulunmuştur. Karaman ve ark. (Karaman, Keskin, & Inan, 2017) yaptığı klinik çalışmanın sonuçlarına göre, bulk fill kompozitlerin geleneksel akışkan kompozitin inkremental teknik ile uygulanmasının benzer klinik sonuçları olduğu bulunmuştur. Değerlendirilen restorasyonlarda retansiyon, marjinal renklenme, marjinal adaptasyon, renk uyumu, yüzey uyumu, anatomik form ve sekonder çürük açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yazıcı ve ark. (Yazıcı, Antonson, Kutuk, & Ergin, 2017) bulk fill kompozit rezin ile yaptıkları 3 yıllık klinik takip çalışmasında bulk fill kompozitlerin, marjinal renklenme ve marjinal adaptasyon açısından iyi klinik performans gösterdiği sonucuna varmışlardır. Burke ve ark. (Burke, Crisp, Panchal, Redfearn, & Sands, 2016) bulk fill kompozitlerin posterior diş-

lerde kullanımını değerlendirdikleri çalışmalarında postoperatif duyarlılık oluşmadığını ifade etmişlerdir. Bulk fill kompozitleri renk seçeneğinin kısıtlı olması dezavantajdır fakat geleneksel kompozitlerle birlikte kullanılabilir olmasıyla bu problem çözülebilir.

Kompozit rezin kullanımının avantajlarının yanında dezavantajları da vardır. Prosedürleri zaman alıcıdır ve karşıt dişlerle uyumlu oklüzal ilişki ve cusp-fossa ilişkisi elde etmek beceri gerektirir (Alshehadat, Halim, Carmen, & Fung, 2016). Restorasyonun temel amaçlarından bazıları çürükten etkilenen dişlerin formunu, işlevini ve oklüzyonu eski haline getirmektir. Temas, kontur ve oklüzyonun iyi kontrol edildiği ve laboratuvarında elde edildiği indirekt restorasyonlarla karşılaştırıldığında, oklüzal ilişkiyi direkt restorasyonlarla ağız içerisinden elde etmek zor olabilmektedir. Tekniğe duyarlı ve zaman alıcı olabilir ayrıca form ve oklüzyon tam olarak sonuçlanmayabilir. Mevcut olan çeşitli matriks sistemleri de esas olarak proksimal yüzeylerin konturunu ve temasını elde etmeyi sağlar ancak orijinal oklüzal anatomisinin elde edilmesine yardımcı olmaz. Klinisyen tarafından uygulanan oklüzal şekillendirme, fazla veya eksik bitmiş yüzeylerle sonuçlanma riski olan serbest el becerisine bağlıdır ve oklüzal farklılıklara yol açabilmektedir. Fonksiyonel bir oklüzyon, mandibular disfonksiyon ve dişlerde aşınma belirtisi olmadan, sentrik oklüzyonu ve stabil bir interkusal ilişkiyi sürdürürken, nöro-kas sisteminin, temporomandibular eklem, dişlerin ve destekleyici yapılarının adaptasyonunu destekler. Oklüzyon orofasiyal bütünlük ve psikososyal iyilik hali için anahtar unsurdur (Jayadevan & Mary, 2016).

### **Stamp Tekniği**

Fonksiyonel restorasyonlarda biyomimetik diş hekimliği yaklaşımı son zamanlarda gündemdedir. Biyo-mimetik doğal taklit etmek anlamına gelir. Estetik bir posterior direkt kompozit restorasyonu tabakalayararak uygulamak deneyim ve beceri gerektirir. Hem estetiği hem de fonksiyonu doğala en yakın şekilde taklit etmek için kullanılan tekniklerden biri Stamp tekniğidir (Smita, Mala, Wang, & Singh, 2020). Dr. Waseem Riaz tarafından önerilen bu teknik, posterior dişlerde hassas oklüzal topografi için kompozit materyal kullanılarak uygulanmaktadır (Murashkin, 2017). Stamp tekniği kavite preparasyonu yapılmadan önce posterior dişlerin oklüzal anatomisini belirlemek için oklüzal kısmın ölçüsünü almayı gerektirir. Bu ölçü daha sonra polimerizasyon gerçekleşmeden önce son kompozit katmanı üzerine yerleştirilir. Marjinal sırtları ve oklüzal anatomisi bozulmamış dişlerde klinik ve radyografik muayene sırasında çürüğün belirgin olduğu durumlarda kullanımı uygundur (Alshehadat et al., 2016).

### **Stamp Tekniği Uygulama Aşamaları**

Stamp diş preparasyonundan önce yüzeyinin ölçüsünü almak için elastomerik ölçü maddesi, akışkan kompozit ve dişeti bariyeri gibi ajanlar

kullanılarak yapılan bir indekstir (Alshehadat et al., 2016; Jayadevan & Mary, 2016). Restorasyonlarda direkt kompozit rezinlerin kullanımı için iki farklı Stamp tekniği oluşturulmuştur; ilki indeks hazırlamak için şeffaf materyal kullanılan tekniktir. Materyal şeffaf olduğu için, kompozit rezinin son tabakasının ışıkla polimerizasyonu sırasında ölçü dış üzerindeki konumunda kalır. Bu ölçü tekniği için önerilen şeffaf materyaller: Polisiloksan ısırma kaydı materyali, ışıkla polimerize olan materyaller ve oklüzal transfer cihazlarıdır. Önerilen diğer indeks tekniğinde akışkan kompozitler ve dişeti bariyeri ölçü materyali olarak kullanılabilir. Bu teknikte kompozit rezini ışıkla polimerize etmeden önce ölçü kaldırılır bu sebeple ölçü için kullanılan materyalin şeffaf olması gerekmez. İzolasyonu sağlamak için kalay folyo, streç film, PTFE (teflon) bant önerilmiştir (Klein, von Ohle, Wolff, & Meller, 2021).

Literatüre baktığımızda Stamp tekniğinin uygulandığı klinik çalışmalarda çoğunlukla sınıf I kavitelere uygulama yapıldığı görülmüştür. Bu kitap bölümünün amacı Stamp tekniğinin hem sınıf I hem de sınıf II kavitelere uygulama aşamalarını sunmaktır. Sınıf I kavite için stamp tekniği prosedürleri basit ve ulaşılabilir. Akışkan kompozit, izolasyon maddesine ihtiyaç duymadan oklüzal yüzeye uygulanabilir. Ancak derin çukur ve çatlakların varlığında izolasyon maddesi kullanılması önerilir. Sınıf II restorasyonlarda matris bandıyla proksimal duvarlarda doğru konturun ve temas noktasının oluşturulması gerekir. Sınıf II restorasyonlarda oklüzal ölçü matris bandının varlığında alınarak kullanılır (Alshehadat et al., 2016).

### **Stamp Tekniğın Avantaj ve Dezavantajları**

Arka dişlerde çürük lezyonları mine yüzeyi korunmuş ancak dentine ilerlemiş şekilde görülebilir. Bu lezyonlar mine yüzeyinin altında mavimsi siyah renk değişikliği olarak tanımlanabilir. Mine yüzeyi korunan lezyonlar Stamp tekniğinin kullanımı için idealdir. Bu tekniğın çeşitli avantajları ve dezavantajları bulunur (Smita et al., 2020).

Oklüzal ölçü kullanmanın avantajları, orijinal oklüzal anatomi ve oklüzyonun yeniden sağlanması, minimum bitirme ve cilalama ihtiyacı, oklüzal anatomide minimum boşluklar ve polimerizasyon sırasında havayla temasın kesilmesi sayesinde optimal olarak polimerize edilmiş oklüzal yüzeyin oluşturulmasıdır (Alshehadat et al., 2016). Polimerizasyonun optimize edilmesi restorasyonun uzun vadeli başarısını artırır. İdeal cusp-fossa ilişkisi hızlıca elde edildiğinden restorasyon için gereken toplam süre azaltılmış olur (Smita et al., 2020). Stamp tekniği daha iyi bir yüzey pürüzsüzlüğü sağlar (Klein et al., 2021).

Posterior kompozit restorasyonlarda oklüzal kontakt noktaları ve kompozit restorasyon konturları önemlidir. Diş yüzeylerinin gerçek topog-

rafisinin restorasyonu, hastanın tedaviye uyumunu ve kabulünü kesinlikle artırır. Restorasyonun doğru oklüzal anatomisi fonksiyonel restorasyon oluşturarak oklüzal travmayı önler (Alshehadat et al., 2016).

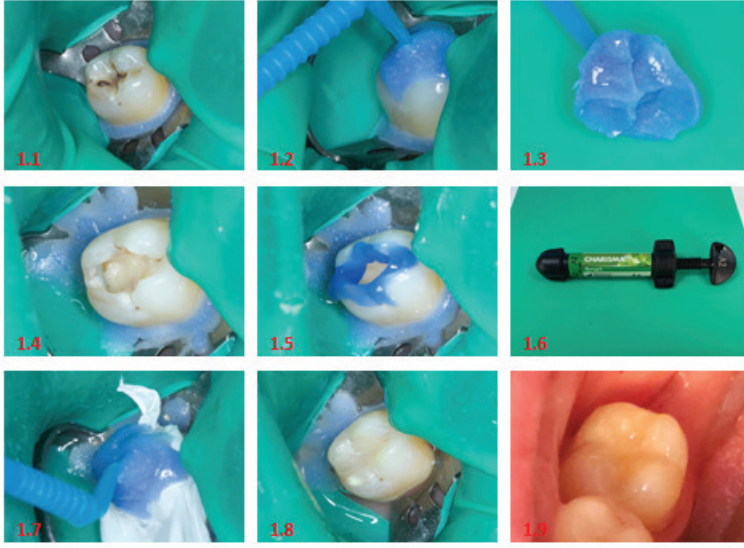
Hamilton ve ark. yaptıkları bir çalışmada manuel bir tekniğe kıyasla oklüzal ölçü kullanıldığında restorasyonu yerleştirmek ve bitirmek için gereken sürenin azaldığını ancak oklüzal ölçüyü oluşturmak için gereken süre dikkate alındığında genel bir fayda sağlamadığını gösterdiler (J C Hamilton 1998). Göreceli bir dezavantaj ise bu tekniğin doğru şekilde uygulanabilmesi için beceri ve klinik tecrübe gerektirmesidir. Ayrıca bu tekniğe hâkim olmak ve başlangıçta uygulamak için harcanan zaman oldukça fazladır. Ancak Stamp tekniği uyguladıkça zamanla alışılabilir. Oklüzal ölçünün doğru ve kesin yerleştirilmesinin ideal cusp-fossa ilişkisini elde etme hedefine ulaşmak için gerekli olduğunu belirtmek gerekir. Bu sağlanmazsa oklüzal çatışmalar ortaya çıkar ve böylece tekniğin temel amacını geçersiz kılar (Murashkin, 2017).

## **Stamp Tekniğinin Klinik Uygulamaları**

### **Black I Kaviterde Geleneksel Kompozit Kullanılarak Stamp Tekniğinin Uygulanması**

Resim 1, 47 numaralı dişin oklüzal bölgesinde bulunan çürük lezyonunun Stamp tekniğiyle tedavi edilme basamaklarını özetlemektedir. Öncelikle rubber-dam ile dişler izole edildi [Resim 1.1] oklüzal yüzeye dişeti bariyeri ve bond fırçası uygulanarak oklüzal ölçü alındı [Resim 1.2]. Oklüzal indeksi oluşturmak için [Resim 1.3] bond fırçası ve dişeti bariyeri LED ışık cihazıyla (Elipar Freelight 2, 3M ESPE) polimerize edildi. Çürük dokular uzaklaştırıldı, rezin siman yerleştirildi [Resim 1.4], kavite yüzeyi %37'lik ortofosforik asit ile pürüzlendirilip [Resim 1.5], 10 saniye süreyle yıkandı ve dikkatlice kurutuldu ve adeziv sistem (Adper Single Bond 2, 3M ESPE, St. Paul. MN, ABD) üretici talimatlarına göre uygulandı. Kavite oklüzal yüzeyin 1 mm altına kadar kompozit rezinle (Charisma, Kulzer, Almanya) [Resim 1.6] inkremental teknikle restore edildi. Son kompozit tabakası eklendi ve polimerizasyondan önce oklüzal yüzey üzerine teflon bant yerleştirilerek oklüzal indeks bastırıldı [Resim 1.7]. Daha sonra indeks kaldırıldı, fazla materyal uzaklaştırıldı ve kompozit üretici talimatları doğrultusunda LED ışık cihazıyla (Elipar Freelight 2, 3M ESPE) polimerize edildi [Resim 1.8], polisaj işlemleri uygulandı [Resim 1.9].





*Resim 1 [1,2,3,4,5,6,7,8,9]: Black I kaviterde geleneksel kompozit kullanılarak stamp tekniğinin uygulanması aşamalarını göstermektedir.*

### **Black I Kaviterde Bulk-Fill Kompozit Kullanılarak Stamp Tekniğinin Uygulanması**

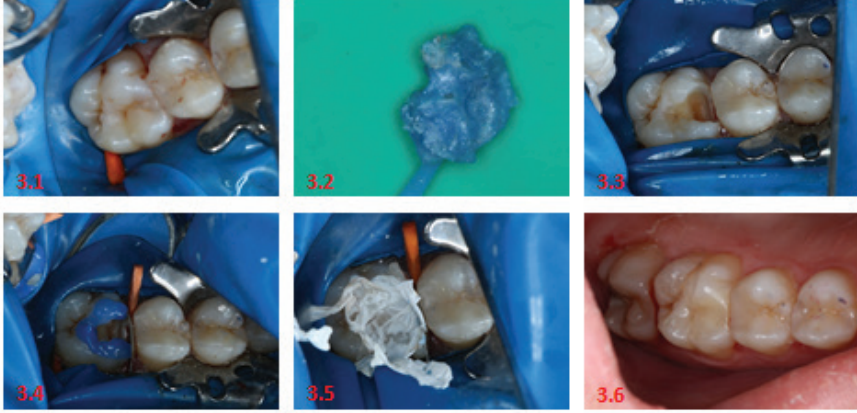
Resim 2, 47 numaralı dişin oklüzal bölgesinde bulunan çürük lezyonunun Stamp tekniğiyle tedavi edilme basamaklarını özetlemektedir. Öncelikle rubber-dam ile dişler izole edildi [Resim 2.1] oklüzal yüzeye dişeti bariyeri ve bond fırçası uygulanarak oklüzal ölçü alındı [Resim 2.2]. Oklüzal indeks oluşturmak için [Resim 2.3] bond fırçası ve dişeti bariyeri LED ışık cihazıyla (Elipar Freelight 2, 3M ESPE) polimerize edildi. Çürük dokular uzaklaştırıldı [Resim 2.4] ve kavite yüzeyi %37'lik ortofosforik asit ile pürüzlendirilip [Resim 2.5], 10 saniye süreyle yıkandı ve dikkatlice kurutuldu ve adeziv sistem (Adper Single Bond 2, 3M ESPE, St. Paul. MN, ABD) üretici talimatlarına göre uygulandı. Kavite kompozit rezinle (3M™ Filtek™ One Bulk Fill) [Resim 2.6] bulk teknikle restore edildi. Polimerizasyondan önce oklüzal yüzey üzerine teflon bant yerleştirilerek oklüzal indeks bastırıldı [Resim 2.7]. Daha sonra indeks kaldırıldı, fazla materyal uzaklaştırıldı ve kompozit üretici talimatları doğrultusunda LED ışık cihazıyla (Elipar Freelight 2, 3M ESPE) polimerize edildi [Resim 2.8], polisaj işlemleri uygulandı [Resim 2.9].



*Resim 2[1,2,3,4,5,6,7,8,9]: Black I kaviterde bulk-fill kompozit kullanılarak stamp tekniğinin uygulanması aşamalarını göstermektedir.*

### **Black II Kaviterde Geleneksel Kompozit Kullanılarak Stamp Tekniğinin Uygulanması**

Resim 3, 16 numaralı dişte mezial arayızde ve okluzal bölgede bulunan çürük lezyonunun Stamp tekniğiyle Sınıf 2 kaviter için tedavi edilme basamaklarını özetlemektedir. Öncelikle rubber-dam ile dişler izole edildi [Resim 3.1], böbrek matrisi bandı yerleştirilerek (resim 4.2 de dördüncü vakada gösterildiği şekilde) okluzal indeks matrisi takılıyken dişeti bariyeri ve bond fırçası uygulanarak alındı [Resim 3.2]. Okluzal indeks oluşturmak için bond fırçası ve dişeti bariyeri LED ışık cihazıyla (Elipar Free-light 2, 3M ESPE) polimerize edildi. Çürük dokular uzaklaştırıldı [Resim 3.3], matrisi yerleştirildi ve kavite yüzeyi %37'lik ortofosforik asit ile pürüzlendirilip [Resim 3.4], 10 saniye süreyle yıkandı ve dikkatlice kurutuldu ve adeziv sistem (Adper Single Bond 2, 3M ESPE, St. Paul. MN, ABD) üretici talimatlarına göre uygulandı. Kavite okluzal yüzeyin 1 mm altına kadar kompozit rezinle (Charisma, Kulzer, Almanya) inkremental teknikle restore edildi. Son kompozit tabakası eklendi ve polimerizasyondan önce okluzal yüzey üzerine teflon bant yerleştirilerek okluzal indeks matrisi bandı ve kompozite bastırıldı [Resim 3.5]. Daha sonra indeks kaldırıldı, fazla materyal uzaklaştırıldı ve kompozit üretici talimatları doğrultusunda LED ışık cihazıyla (Elipar Freelight 2, 3M ESPE) polimerize edildi, polisaj işlemleri uygulandı [Resim 3.6].



*Resim 3[1,2,3,4,5,6]: Black II kaviteelerde geleneksel kompozit kullanılarak stamp tekniğinin uygulanması aşamalarını göstermektedir.*

### **Black II Kaviteelerde Bulk-Fill Kompozit Kullanılarak Stamp Tekniğinin Uygulanması**

Resim 4, 46 numaralı dişte distal arayüzde ve okluzal bölgede bulunan çürük lezyonunun Stamp tekniğiyle Sınıf 2 kavite için tedavi edilme basamaklarını özetlemektedir. Öncelikle rubber-dam ile dişler izole edildi [Resim 4.1], yengeç matriks taşıyıcısı ve bandı yerleştirilerek okluzal indeks matriks takılıken dişeti bariyeri ve bond fırçası uygulanarak alındı [Resim 4.2]. Okluzal indeksi oluşturmak için [Resim 4.3] bond fırçası ve dişeti bariyeri LED ışık cihazıyla (Elipar Freelight 2, 3M ESPE) polimerize edildi. Çürük dokular uzaklaştırıldı [Resim 4.4], matriks yerleştirildi ve kavite yüzeyi %37'lik ortofosforik asit ile pürüzlendirilip [Resim 4.5], 10 saniye süreyle yıkandı ve dikkatlice kurutuldu ve adeziv sistem (Adper Single Bond 2, 3M ESPE, St. Paul. MN, ABD) üretici talimatlarına göre uygulandı. Kavite kompozit rezinle (3M™ Filtek™ One Bulk Fill) [Resim 4.6] bulk teknikle restore edildi. Polimerizasyondan önce okluzal yüzey üzerine teflon bant yerleştirilerek okluzal indeks matriks bandı ve kompozite bastırıldı [Resim 4.7]. Daha sonra indeks kaldırıldı, fazla materyal uzaklaştırıldı ve kompozit LED ışık cihazıyla (Elipar Freelight 2, 3M ESPE) polimerize edildi [Resim 4.8], polisaj işlemleri uygulandı [Resim 4.9].



**Resim 4[1,2,3,4,5,6,7,8,9]: Black II kavitelere bulk-fill kompozit kullanılarak stamp tekniğinin uygulanması aşamalarını göstermektedir.**

## Sonuç ve Öneriler

1. Okluzal ölçü bastırılarak şekillendirildiği için cusp-fossa ilişkisi hızlıca ve tek seferde elde edilir ve restorasyon için gereken toplam süre kısalmır. Ayrıca bu teknik daha pürüzsüz bir yüzey sağlar ve bu sayede bitirme ve polisaj işlemlerine ayrılan süre de kısalmır.

2. Tekniğe hâkim olmak ve başlangıçta uygulamak için harcanan zaman fazladır. Ancak uyguladıkça zaman içerisinde pratikleşilebilir.

3. Derin fissürlerin varlığında bu fissürlerinin derinliğini göz ile algılamak zordur. Son tabaka uygulanmasından sonra hazırlanan ölçünün yerleştirilmesinde problemler oluşabilir. Bu nedenle derin fissürlü dişlerde stamp tekniği uygulamasında bulk fill kompozitlerin kullanımı tercih edilebilir.

4. Alınan ölçü düzgün oturtulup bastırılmaz ise orijinal okluzal anatomi sağlanamaz bu sebeple ölçüyü bastırırken dikkat edilmelidir, dikkatli olunmazsa tekniğin temel amacını geçersiz kılar.

5. Stamp tekniğiyle yapılan restorasyonlarda mikrosızıntı, marjinal renklenme, postoperatif hassasiyetle ilgili uzun dönem klinik ve invitro çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Alrahlah, A., Silikas, N., & Watts, D. C. (2014). Post-cure depth of cure of bulk fill dental resin-composites. *Dent Mater*, 30(2), 149-154. doi:10.1016/j.dental.2013.10.011
- Alshehadat, S. A., Halim, M. S., Carmen, K., & Fung, C. S. (2016). The stamp technique for direct class II composite restorations: A case series. *J Conserv Dent*, 19, 490-493. doi:10.4103/0972-0707.190021
- Angeletaki, F., Gkogkos, A., Papazoglou, E., & Kloukos, D. (2016). Direct versus indirect inlay/onlay composite restorations in posterior teeth. A systematic review and meta-analysis. *J Dent*, 53, 12-21. doi:10.1016/j.jdent.2016.07.011
- Baur, V., & Ilie, N. (2013). Repair of dental resin-based composites. *Clin Oral Investig*, 17(2), 601-608. doi:10.1007/s00784-012-0722-4
- Borgia, E., Baron, R., & Borgia, J. L. (2019). Quality and Survival of Direct Light-Activated Composite Resin Restorations in Posterior Teeth: A 5- to 20-Year Retrospective Longitudinal Study. *J Prosthodont*, 28(1), e195-e203. doi:10.1111/jopr.12630
- Burke, F. J. T., Crisp, R. J., Panchal, D., Redfearn, P., & Sands, P. (2016). A Practice-Based Clinical Evaluation of a Bulk Fill Restorative Material. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 24(3), 152-157. doi:10.1922/EJPRD\_01545Burke06
- Garcia, D., Yaman, P., Dennison, J., & Neiva, G. (2014). Polymerization shrinkage and depth of cure of bulk fill flowable composite resins. *Oper Dent*, 39(4), 441-448. doi:10.2341/12-484-1
- Heintze, S. D., & Rousson, V. (2012). Clinical effectiveness of direct class II restorations - a meta-analysis. *J Adhes Dent*, 14(5), 407-431. doi:10.3290/j.jad.a28390
- J C Hamilton , K. E. K., J B Dennison. (1998). Evaluation of custom occlusal matrix technique for posterior light-cured composites. *Oper Dent*, 23(6), 303-307.
- Jayadevan, A., & Mary, G. (2016). Microbrush stamp technique to achieve occlusal topography for composite resin restorations - A Technical Report. *Journal of Scientific Dentistry*, 6(2), 76-82. doi:10.5005/jsd-6-2-76
- Karaman, E., Keskin, B., & Inan, U. (2017). Three-year clinical evaluation of class II posterior composite restorations placed with different techniques and flowable composite linings in endodontically treated teeth. *Clin Oral Investig*, 21(2), 709-716. doi:10.1007/s00784-016-1940-y
- Klein, C., von Ohle, C., Wolff, D., & Meller, C. (2021). A quantitative assessment of silicone and PTFE-based stamp techniques for restoring occlusal anatomy using resin-based composites. *Clin Oral Investig*. doi:10.1007/s00784-021-03992-8



- Lu, H., Lee, Y. K., Oguri, M., & Powers, J. M. (2006). Properties of a dental resin composite with a spherical inorganic filler. *Oper Dent*, 31(6), 734-740. doi:10.2341/05-154
- Mitra, S. B., Wu, D., & Holmes, B. N. (2003). An application of nanotechnology in advanced dental materials. *J Am Dent Assoc*, 134(10), 1382-1390. doi:10.14219/jada.archive.2003.0054
- Murashkin, A. (2017). Direct posterior composite restorations using stamp technique-conventional and modified: A case series. *Int J Dentistry Res*, 2, 3-7.
- Opdam, N. J., van de Sande, F. H., Bronkhorst, E., Cenci, M. S., Bottenberg, P., Pallesen, U., . . . van Dijken, J. W. (2014). Longevity of posterior composite restorations: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*, 93(10), 943-949. doi:10.1177/0022034514544217
- Palaniappan, S., Bharadwaj, D., Mattar, D. L., Peumans, M., Van Meerbeek, B., & Lambrechts, P. (2009). Three-year randomized clinical trial to evaluate the clinical performance and wear of a nanocomposite versus a hybrid composite. *Dent Mater*, 25(11), 1302-1314. doi:10.1016/j.dental.2009.06.001
- Rueggeberg, F. (1999). Contemporary issues in photocuring. *Compend Contin Educ Dent Suppl*(25), S4-15; quiz S73.
- Smita, Mala, N., Wang, C. K., & Singh, A. K. (2020). Direct posterior composite restotation using microbrush stamp technique. *J Med Sci Clin Res*, 8, 612-616. doi:10.18535/jmscr/v8i7.101
- Spreafico, R. C., Krejci, I., & Dietschi, D. (2005). Clinical performance and marginal adaptation of class II direct and semidirect composite restorations over 3.5 years in vivo. *J Dent*, 33(6), 499-507. doi:10.1016/j.jdent.2004.11.009
- van Dijken, J. W., & Pallesen, U. (2014). A randomized 10-year prospective follow-up of Class II nanohybrid and conventional hybrid resin composite restorations. *J Adhes Dent*, 16(6), 585-592. doi:10.3290/j.jad.a33202
- van Dijken, J. W., & Pallesen, U. (2016). Posterior bulk-filled resin composite restorations: A 5-year randomized controlled clinical study. *J Dent*, 51, 29-35. doi:10.1016/j.jdent.2016.05.008
- Veloso, S. R. M., Lemos, C. A. A., de Moraes, S. L. D., do Egito Vasconcelos, B. C., Pellizzer, E. P., & de Melo Monteiro, G. Q. (2019). Clinical performance of bulk-fill and conventional resin composite restorations in posterior teeth: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 23(1), 221-233. doi:10.1007/s00784-018-2429-7
- Yazici, A. R., Antonson, S. A., Kutuk, Z. B., & Ergin, E. (2017). Thirty-Six-Month Clinical Comparison of Bulk Fill and Nanofill Composite Restorations. *Oper Dent*, 42(5), 478-485. doi:10.2341/16-220-c



## **BÖLÜM 15**

### **ALZHEİMER VE MİKROBİYOTA**

*Ayşenur KAYA<sup>1</sup>, Sibel KARACA SİVRİKAYA<sup>2</sup>*

---

1 Hemşire, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Hemşire, Balıkesir, Türkiye, ayshee\_92\_@outlook.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9043-6793>

2 Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, (Doç. Dr.) Balıkesir, Türkiye, skaracakaya35@hotmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5271-7757>

## 1. GİRİŞ

“Bütün hastalıklar bağırsaktan başlar. Bağırsak hasta ise vücudun geri kalan kısmı da hastadır.”

Hipokrat

İnsan vücudunda yararlı, zararsız ve zararlı mikroorganizmalar bulunur; bunların tümüne mikrobiyom denilmektedir. Çoğunlukla mikrobiyota ile mikrobiyom kelimeleri aynı anlamda kullanılsa da mikrobiyom kelimesi daha çok belirli bir alanda yaşamını sürdüren mikrobiyotanın kalıtsal havuzu ve bunun çevreyle olan arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır (Güner ve Çınar, 2017). Mikrobiyota denildiğinde genel olarak ilk gastrointestinal sistem düşünülse de deri, akciğerler, ağız boğluğu, genitoüriner sistem ile amniyon sıvısında mikrobiyomlar yaşamaktadır (Kalip ve Atak, 2018). Bu dokularda bulunan mikroorganizmalar, vücut hücreleri ile birbirlerine karşılıklı yarar sağlayan bir ilişki içerisinde yaşamını sürdürmekte insan fizyolojisinin şekillendirilmesi, devamının sağlanması ve homeostazda aktif bir şekilde görev alarak adeta bir organ görevini üstlenmektedir (Güner ve Çınar, 2017). Sağlıklı mikrobiyotanın ne olduğu henüz tartışma konusudur. Yapılan araştırmalarda, hastalık halinde ortaya çıkan sağlıksız mikrobiyota için “disbiyozis” terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır. Sağlıklı mikrobiyota için ise “öbiyozis” terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır (Alagöz, 2017). Pekçok yeni araştırma, mikrobiyal bozukluğun; anksiyete, depresyon ve nörodejenerasyon gibi bazı nörolojik hastalıklara neden olduğunu belirtmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının; merkezi sinir sistemi ve kronik inflamasyon arasındaki ilişkisine bakıldığında, mikrobiyal disbiyozisin beynin fonksiyonlarını etkileyeceği ve dolayısıyla bilişsel-davranışsal anomalilere neden olabileceği öngörülür (Oriach vd., 2016). Serotonin; depresyon ve saldırganlık gibi durumların kontrol altına alınmasında görev alan ve barsak-beyin mikrobiyota aksında etkili bir sinyal molokülüdür. Gastrointestinal Sistem sekresyonları ve sinyallerinde etkin görev alır (O’Mahony vd., 2015). Bağırsakta ve kan beyin bariyerinin yapılarında sıkı bağlantı proteinleri bulunmaktadır. Bu proteinler hücreler arasındaki geçirmezliğe yardımcı olur. Kan beyin bariyerindeki bu proteinler bağırsakta bulunan proteinler ile aynıdır (Hawkins ve Davis, 2005). Yapılan çalışmalar bağırsakta bulunan mikrobiyotanın özellikle disbiyozis durumunda, nörolojik hastalıkların hem gelişimini etkileyebileceğini hem de hastalığın oluşumunu başlatabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mikrobiyotası yaşlandıkça çeşitliliği azalmaktadır ve bu durum nörodejenerasyon gelişiminde önemli bir faktör olmaktadır. Bilişsel davranış bozukluğu; Alzheimer Hastalığı (AH)’nın bir özelliğidir ve bağırsak mikroorganizmalarının bilişsel davranış kabiliyeti üzerindeki etkisi, AH’nın patogeneğinde bağırsak mikroorganizmalarının rolünü ortaya koymuştur (Alagöz, 2017). Bağırsak bariyer fonksiyonunda bir bozukluk olması ve geçirgenliğin art-



ması bağırsak mikrobiyotasının Alzheimer Hastalığı'nın patofizyolojik sürecine katılabileceğini göstermektedir (Zhu vd., 2017). Alman nöropatolog Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında tanımlanan Alzheimer Hastalığı; nöral yapılarda ilerleyici hücre kaybıyla karakterize bellek kaybı tablosudur (Bıyıklı ve Şanlıer, 2014). Demans sendromları içinde en çok görülen Alzheimer Hastalığı, bellekte ağır bozukluk ile beraber iradede, karar vermede, dikkat etmede, oryante olmada ve kişilikteki bozukluklarla kendini belli eden sürekli ilerleme gösteren ve ölümle sonuçlanabilen nörodejenereasyona neden olan bir hastalıktır (Alzheimer, 2015). Kazanılmış entelektüel işlevsellik azalmıştır (Yalçın ve Rakıcıoğlu, 2018). Bağırsak Mikrobiyotası; metabolitleri, beyinsel süreçler ve davranışların modülasyonu, stres cevabını, depresyon davranışını, ağrı modülasyonunu, sindirim sürecini ve beyin biyokimyasal yapısını da etkilemektedir. Hayvan çalışmaları; duygusal davranış, stres, ağrı regülasyonu ve beyin nörotransmitterleri ile ilgili tüm sistemlerde bağırsak mikrobiyotasının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının duygusal davranış, öğrenme ve bellek, sosyal etkileşimler ve yeme davranışlarında da etkili olduğu belirtilmektedir (Mayer vd., 2015). Yapılan araştırmalarda Alzheimer Hastalığının beslenmeyle olan ilişkisi, koroner kalp hastalıklarının beslenmeyle olan ilişkisine benzer çıkmıştır. Yüksek miktarda alkol tüketimi, doymuş yağ asitleri ve yüksek kalorili diyet Alzheimer hastalığı ve demans riskini artırırken omega-3 yağ asitleri ve antioksidantlar ise AH 'na karşı koruyucu etki sağlamaktadır (Bıyıklı ve Şanlıer, 2014). Yaşlı bireylerin mikrobiyotasında, yaşla birlikte oluşan değişikliklerde, diyetin önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir (Kumar, 2016). Bu derlemenin amacı; mikrobiyota ile Alzheimer hastalığı arasındaki mekanizmaları incelemek, mikrobiyotanın Alzheimer hastalığını nasıl etkileyebileceğini açıklamaktır.

## 2. MİKROBİYOTA

Mikrobiyota, insan vücudunda hayat gösteren ve insan hücresinin haricindeki bakteri, virüs, mantar ve protozoa ailesinden oluşan bir topluluktur (Evrensel ve Ceylan, 2015). Bunlar ağırlıklı olarak gastrointestinal sistemde (GİS) yer almaktadır (Grice, 2009). İnsan vücudunda daha önceleri hiç mikroorganizma yok diye düşünülürken, birçok sıvı ve alan da dahil olmak üzere pek çok non-patojen mikroorganizmaların var olduğu anlaşılmıştır. Bu mikroorganizmalar vücut hücreleri ile birbirine karşılıklı yarar sağlayan bir etkileşim göstererek yaşamını devam ettirmekte ve üstlendikleri görevler ile adeta bir organ görevi görmektedir. Mikrobiyota, sınırları belli bir ekolojik alan ya da çevre içerisinde var olan mikroorganizmalar topluluğu olarak adlandırılmaktadır. Mikrobiyotayı oluşturan insan vücudunda yaşayan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalardır.

Yapılan çalışmalar kısa bir zaman öncesine kadar doğum anında mikroorganizmasız olduğu düşünülen yenidoğan gastrointestinal sistemindeki bakteri lokalizasyonunun daha anne uterusunda var olduğunu göstermiştir. Doğumun hemen sonrasında, yaşamın ilk başlarında infant bakterilere maruz kalır ve daha sonrasında ek gıdaya başlama süreci ile birlikte intestinal mikrobiyota hızlıca gelişmeye devam eder. Ortalama 2-3 yaşlarında mikrobiyotanın kompozisyonu, çeşidi ve fonksiyonel yeterliliklerinin erişkin mikrobiyotasına yakın hale geldiği gözlenmiştir Dünya Sağlık Örgütü, selektif olarak fermente olabilen, gastrointestinal mikroorganizmaların kompozisyon ve/veya aktivitesini etkileyerek, kişinin iyi olmasına ve sağlığı için pozitif etkileri olan besin maddelerini prebiyotik şeklinde tanımlamaktadır (Guarner vd., 2012). Prebiyotikler kalın barsaklarda fermente olabilen ve patojen olmayan bakterilerin gıda maddesi olan besinsel liflerdir (İlkgül, 2005). Probiyotikler ise yeterli oranda alınması halinde endojen mikrofloranın özelliklerini güçlendirerek, konakçının sağlığını pozitif olarak etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak adlandırılmaktadır (FAO / WHO Çalışma Grubu, 2002). Probiyotikler, stresle indüklenen kortizol, anksiyete ve depresyon ilişkili davranışları azaltmıştır (Saulnier vd., 2013). Mikrobiyotalar birey üzerinde kendi üreme özelliklerine uygun herhangi bir yerde yaşayabilirler, en müsait yer ise GİS'tir (Jiang vd., 2011). İnsan sağlığı için bağırsak mikrobiyotası fazlasıyla önemlidir. Pek çok fizyolojik durumun düzenlenmesine yardımcı olurlar. Bağırsaklarda bulunan mukus tabakasına yerleşir ve şekillenmesinde görev alırlar. Lif gibi besin maddelerinin sindirilmesine katkı sağlarlar; birtakım vitamin ve aminoasitlerin sentezlenmesinde görev alırlar, immün sistemin düzenlenmesinde, enerji metabolizması ve depolamasında, büyüme ve sinir gelişiminde fazlasıyla önemli rol oynayarak davranışlarımızı etkileyebilirler (Jin vd., 2017). Küçük memelilerde yapılan bir çalışmada barsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve barsak beyin aksının varlığından bahsedilmiş ve bu organların birbirlerini etkilediği söylenmiştir (Jin vd., 2017; Cryan ve O'Mahony), 2011.

### 3. MİKROBİYOTA BARSAK-BEYİN AKSI

Bağırsaklarda bulunan mikrobiyotanın bağışıklık sistemine, beyin gelişimine ve insan davranışlarına etkisi bulunmaktadır (Evensel ve Ceylan, 2015). Bağırsak mikrobiyotası ile etkileşim gösteren en önemli sistem, santral sinir sistemidir. Santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistemi, otonom sinirler (sempatik ve parasempatik) aracılığıyla etkilemektedir (Mayer vd., 2015). Bağırsaktaki mikroorganizma popülasyonu ve konak arasındaki bu karmaşık ilişkinin varlığı, "mikrobiyota bağırsak-beyin aksı" şeklinde yeni bir kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (Zhu vd., 2017). Bağırsak-beyin aksı, direkt nörolojik bağlantılar, endokrin sinyaller ve bağışıklık faktörlerinden oluşan dinamik çift yönlü nöroendokrin bir

sistemdir (Alagöz, 2017). Klinik gözlemler ve hayvan deneyleri, bağırsak ile beyin arasında güçlü bir bağlantı olduğunu pek çok kanıt ile ortaya koymuştur. Bu bağlantı daha anne karnındaki dönemde başlayıp yaşam boyunca etkisini göstermektedir (Evrensel ve Ceylan, 2015). Mikroorganizmasız farelerde yapılan çalışmalar, barsağın kolonizasyonunun hem enterik sinir sistemi (ESS) hem de merkezi sinir sisteminin gelişmesi ve olgunlaşması için gerekli olduğunu göstermiştir (Nishino vd., 2015). Bağırsak mikrobiyotasının beyindeki tesiri çok fazladır ve davranışları (öğrenme ve hafıza, anksiyete, depresyon, toplumsallık), mikroglial aktiviteyi, kan beyin bariyeri bütünlüğünü, nörojeniz ve nörotransmitter salınımını etkilediği gösterilmiştir (Ochoa-Repáraz, 2011). Bağırsak mikrobiyotası canlı organizmanın yaşamsal faaliyetleri için aktif metabolitler üretmektedir. Örnek olarak lactobacillus ve bifidobacterialar monosodyum glutamattan gama-amino butirik asit (GABA) sentezleyebilmektedir. Eschechichia, bacilllus ve sacromicesler norepinefrin, candida, streptococ, eschechichia ve enterococlar serotonin sentezlerken bacillus ve serracialar dopamin sentezleyebilmektedir (Evrensel ve Ceylan, 2015). Gama-aminobutirik asit (GABA) ve Serotonin; üstünde yaşadığı canlının davranışını etkileyen birtakım kommensalist mikrobiyotomlar tarafından doğrudan veya dolaylı olarak sentezlenen nörotransmitterlerdir (Oriach vd., 2016). ESS içerisinde nöral haberleşmeyi düzenleme, beynin fonksiyonları ve konakçının davranışını etkileme kapasitelerinden dolayı nöro-aktif işlevleri vardır. GİS ve MSS arasındaki iki yönlü iletişim sistemi immünolojik, hormonal ve nöral sinyalleşmeler arasındaki homeostazda mühim bir role sahiptir (Oriach vd., 2016; Wang ve Kasper, 2014). Bu karmaşık sistem yardımıyla bağırsak visseral iletiler sayesinde beyni etkileyebilir (Oriach vd., 2016). Disbiyozisin gelişmesi durumunda beyne gönderilen mesajlar, düşük dereceli inflamasyon, artmış oksidatif stres, enerji homeostazında bozulma ve hücrel dejenerasyonda genel bir artış gösteren sağlıklı sinyallerin yayılmasına neden olmaktadır (Noble, 2017). Disbiyoz sağlığı önemli derecede etkiler ve pek çok intestinal ve ekstraintestinal inflamatuvar, nörodejeneratif hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayabilir (Demaude vd., 2006). Gastrointestinal kanal; MSS, otonom sinir sistemi ve ESS tarafından yönetilen bir organdır. Enterik sinirlerin regülasyonu, dört seviyeli sinir regülasyonundan oluşur (Mulak ve Bonaz, 2004). Herhangi bir aşamada meydana gelen nörolojik kontrol bozuklukları bağırsağın ve beynin işlevini etkileyecektir (Mulak ve Bonaz, 2004; Forsythe vd., 2014). Bağırsak mikrobiyotası vagus siniri aracılığıyla beyin fonksiyonlarını etkileyebilir; vagotomi ameliyatı sonrasında mikroorganizmaların davranışları düzenleyemediği gözlenmiştir (Bravo, 2011).

#### 4. MİKROBİYOTA – ALZHEİMER

Mikrobiyotanın yaşlanma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mikrobiyota yaşam süresince dinamik bir değişime uğrar ve eksternal kırılmalara açık-

tır bu da beyin bozukluklarına yatkınlık sağlayabilir. Barsak mikrobiyotası gelişiminde yaşamın erken dönemlerinde olan bozukluklar, nörogeleşim ve daha ilerideki mental sağlık konusunda etkili olabilir (Eren Tülek, 2018). Sinir sisteminin gelişmesinde perinatal etkilerin önemli rolü vardır ve bağırsak mikrobiyotasının da bu gelişmede önemli rolü bulunmaktadır. Prenatal ve postnatal stres enterik mikrobiyotayı etkileyerek kişinin yetişkin dönem davranışını etkilemektedir (Mayer vd., 2015). Barsak mikrobiyotası nöroendokrin sistemin olgunlaşmasına yardımcı olur (Eren Tülek, 2018). Bağırsak mikrobiyotası yaşlandıkça çeşitliliği azalmaktadır ve bu durum nörodejenerasyon gelişiminde önemli bir faktör olmaktadır (Alagöz, 2017). Genel olarak, yaşlanmada barsak mikrobiyal çeşitliliği kaybı gerçekleşmektedir. Ayrıca patojen bakterilerin mutualist bakterilere oranında ve inflamatuvar yanıtta bir artış olduğu bilinmektedir (Cheng, 2013). Birbirlerine uzakmış gibi dursalar da, ESS ve SSS'nin birçok morfolojik, fizyolojik ve farmakolojik ortak özellikleri vardır; örneğin bakteriler ESS üzerinde etkili olursa, direk ya da uyardığı moleküller aracılığı ile aynı derecede SSS üzerinde de etkili olabilir (Mayer vd., 2015). Nöropsikiyatrik hastalıkların etiolojisinde barsağın stres nedeniyle etkilenmesinden bahsetmek mümkündür. Son zamanlarda Alzheimer hastalığının barsaklardan kaynaklandığını ve mikrobiyotadaki bozuklukla ilgili olduğunu gösteren kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır (Sochocka vd, 2018). Bağırsak mikrobiyotasındaki bakteri popülasyonu, sinyal kanallarının modülasyonuna ve AH'nın patogeneziyle ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin sentezine faydası bulunabilecek, büyük ölçülerde amiloidler ve lipopolisakkaritler sentezler (Jiang vd., 2017). Bağırsak bakterileri hasarlı bağırsak bariyeri aracılığıyla bağırsıklığı aktive ederek, kan-beyin bariyerini bozan, nöro-inflamasyonu ve nihayetinde nöral yaralanmayı ve nörodejenerasyonu uyaran sistemik bir inflamatuvar yanıtı yol açmaktadır (Westfall vd., 2017; Dinan ve Cryan, 2017; Shoemark ve Allen, 2015). Bu bozulmuş mikrobiyota-santral sinir sistemi yolunun,  $\beta$ -amiloidin artışına neden olduğu düşünülmektedir (Westfall vd., 2017; Dobbs vd., 2016; Shoemark ve Allen, 2015). AH'nın nöropatolojik özellikleri; iki tür protein agregatı içerir;  $\beta$ -amiloidin senil plakları ve hiperfosforile tau-proteini nörofibriler yumakları.  $\beta$ -amiloidin, hücrenin metabolik fonksiyonları sırasında yapısal olarak peptidlere ayrılmış, bilindik bir fonksiyona hakim olmayan bir transmembran proteindir. Bunun yanı sıra,  $\beta$ -amiloidin; çok miktarda üretim olması durumunda (veya permeabilitenin bozulması durumunda), ekstrasellüler oligomerler, fibriller ve sonunda plaklar şeklinde toplanır. Buna cevap olarak tau; hiperfosforile edildiğinde, mikrotübüllerin parçalanmasıyla sonuçlanan ve dolayısıyla aksonal transporta engel oluşturan ve nöronal ve sinaptik fonksiyonları tehlikeye sokan, hücre içi bir mikrotübül bağlayıcı proteindir (Rashad vd., 2017). Bilişsel davranış bozukluğu; AH'nın bir özelliğidir ve bağırsak mikroorganizmalarının bilişsel davranış kabiliyeti üzerindeki etkisi, Alz-

heimer hastalığının patogeneğinde bağırsak mikroorganizmalarının rolünü ortaya koymuştur (Alagöz, 2017). Disbiyozaya yanıt olarak gram negatif bakterilerin oranının artmaktadır (Westfall vd., 2017;). AH'nda bağırsak mikrobiyotasında (Klebsiella pneumonia, B. subtilis, E. coli, Mycobacterium, Salmonella, Staphylococcus aureus ve Streptococcus gibi türlerin)  $\beta$  amyloid plaklarının üretimi artmıştır (Friedland, 2015). Yine bir çalışma sonucunda AH'nda, elde edilmiş; Eubacterium rectale gibi anti-inflamatuvar taksonlardaki baskınlama ve Escherichia, Shigella gibi proinflamatuvar taksonlarda artış beyinde proinflamatuvar sitokinlerin ve amiloidin birikimiyle ilişkilendirilmiştir (Cattaneo, 2017).  $\beta$  amyloid plaklarını oluşturan ve genelde bağırsak mikrobiyotası tarafından salgılanan amyloid prekürsör protein, ESS tarafından ekspresse edilir; ancak fazla miktarda olması santral sinir sisteminin işleyişini bozar (Tse, 2017). Serotonin de kognitif işlev için oldukça önemlidir, serotonin % 95 oranında bağırsaklarda sentezlenir ve bağırsak mikroorganizmaları serotonin sentezinde büyük öneme sahiptir. Serotoninin  $\beta$  amyloid plaklarının oluşumunu azaltarak ve buna bağlı olarak Alzheimer hastalığı riskini de azaltabileceğini gösteren kanıtlar vardır (Zhu vd.,2017; Cirrito vd., 2011). Nervus vagusun bağırsaktaki mikrobiyal lipopolisakkaritlerin davranışlara olan etkilerinde rol oynadığı saptanmıştır ki lipopolisakkaritlerin hayvan modellerinde depresyon ve anksiyeteye benzer davranışlar oluşturduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotası ile enterik nöronlar arasında doğrudan tesir ettiği saptanmıştır (Tatlı vd., 2018). Vagal kemoreseptörler kısa zincirli yağ asitleri ve barsak hormonlarını algılayarak mikrobiyota ve beyin arasında iletişimi sağlayabilir. Nervus vagusun antiinflamatuvar özelliği vardır; periferel inflamasyonu ve intestinal geçirgenliği muhtemelen mikrobiyota kompozisyonunu etkileyerek azaltır. Erken yaşta vagotomi yapılmış kişilerde bazı nörolojik hastalıklar daha az görülmektedir (Eren Tülek, 2018). Beslenme alışkanlıkları, bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Yalçın ve Rakıcıoğlu, 2018). Doymuş yağ asitleri, yüksek enerjili diyet, aşırı alkol alımı Alzheimer hastalığı ve demansa yakalanma olasılığını artırmakta, antioksidantlar ve omega-3 yağ asitleri ise Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etki sağlamaktadır (Ramesh vd., 2010).

## 5. SONUÇ

Sonuç olarak, Alzheimer Hastalığı ülkemizde ve dünyada çok sık görülmekle beraber özellikle kişinin özbakımını yapmasına engel olmakta, uzun süreli hastane yatışlarına ve bakıcı gereksinimine sebep olmaktadır. Son zamanlarda üzerinde sıkça çalışılan konulardan olan mikrobiyotadaki bozukluklar ESS ve MSS'ni etkilemektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler, nöral gelişime zarar veren ve nörodejeneratif hastalıklarda artışa sebep olmaktadır. İkinci beyin olarak adlandırılan bağırsak mikrobi-

yotasının yapılan hayvan deneyleriyle AH'nın patogeneğinde etkilerinin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Son yıllarda mikrobiyotanın insanlar üzerindeki önemini açıklayan anlamlı çalışmalar olmakla beraber, bu önemli görevi yapan molekülleri ve mekanizmaları doğru olarak anlayabilmek ve bu bilgileri sağlığı iyileştirmek ve hastalıkları azaltmakta kullanabilmek amacıyla daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. Hemşirelik bakımını da içine katacak şekilde sağlıkta verilecek eğitimler hastalarla sürekli etkileşim içinde olan hemşire grubunu da aydınlatacak ve farkındalık sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

1. Güney R, Çınar N. Anne Sütü ve Mikrobiyota Gelişimi. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2017; 1: 17-24.
2. Kalip K. Atak N. Bağırsak Mikrobiyotası ve Sağlık. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi.* 2018; 16: 58-73.
3. Alagöz AN. Mikrobiyota ve Nörodejenerasyon. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2017; 1: 115-122.
4. Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Food for thought. The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental* 2016; 6: 25-38.
5. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan, TG, Cryan, JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 2015; 277: 32-48.
6. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol.Rev.* 2005; 57: 173-185.
7. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget.* 2017; 10;8(32): 53829-53838.
8. Bıyıklı AE, Şanlıer N. Alzheimer Hastalığı ve Beslenme. *Genel Tıp Dergisi* 2014; 24: 62-65
9. Alzheimer's A. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association.* 2015; 11(3): 332
10. Yalçın T, Rakıcıoğlu N. Mikrobiyota ve Yaşlılık. Rakıcıoğlu N, editör. *Mikrobiyota, Beslenme ve Sağlık.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p. 25-9.
11. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125(3): 926-938.
12. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutrition and healthy aging* 2016; 4(1): 3-16.
13. Evrensel A. Ceylan ME. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2015; 7(4): 461-472.
14. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009; 29; 324(5931): 1190-2.
15. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *Journal of clinical gastroenterology.* 2012; 46(6): 468-81.



16. İlgül Ö. Modern tıpta prebiyotikler ve probiyotikler. *Turkish Journal of Surgery*. 2005;21(1) ISSN 1300-0705 s. 47-50
17. Joint FAO/WHO Working Group: Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, ON, Canada. 2002
18. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, Foster JA, Bercik P, Shulman RJ, et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes* 2013; 4: 17-27.
19. Jiang J, Knight J, Easter LH, Neiberg R, Holmes RP, Assimos DG. Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion. *J Urol*. 2011; 186(1): 135-9.
20. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ Pollut*. 2017; 222: 1-9.
21. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 187-92.
22. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 3047-52.
23. Nishino, K. Mikami, H. Takahashi, Tomonaga S, Furuse M, Hiramoto T, et al. Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 521-8.
24. Ochoa-Repáraz J, DW Mielcarz, S Begum- Haque and LH Kasper. Gut, bugs, and brain: role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Annals of neurology* 2011; 69(2): 240-7.
25. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity* 2014; 38: 1–12.
26. Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking Western Diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2017. p. 11.
27. Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 2006; 55: 655-61.
28. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit*. 2004; 10: 55–62.
29. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 115–133.
30. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a Mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108: 16050–16055.



31. Eren Tülek N. Mikrobiyota-Barsak-Beyin Ekseni. Karakuş R, editör. Mikrobiyota İmmünolojisi. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018; p.89-94.
32. Cheng J, Palva AM, de Vos WM, Satokari R. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age, in *Between Pathogenicity and Commensalism*. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 358: 323-46.
33. Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease: a critical review. *Mol Neurobiol* 2018; 23: 1-11.
34. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017; 58(1): 1-15.
35. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jun 22.
36. Dinan TG and JF Cryan. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of physiology* 2017; 595(2): 489-503.
37. Shoemark, DK, Allen SJ. The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2015; 43(3): 725-738.
38. Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, Charlett A, Augustin A, Taylor D, et al. Peripheral aetiopathogenic drivers and mediators of Parkinson's disease and co-morbidities: role of gastrointestinal microbiota. *J Neurovirol* 2016; 22: 22-32.
39. Rashad Alkasir, Jing Li, Xudong Li, Miao Jin, and Baoli Zhu. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell*. 2017 Feb; 8(2): 90-102.
40. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; 45(2): 349-62.
41. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017; 49: 60-8.
42. Tse JKY. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Jul 19; 8(7): 1438-1447.
43. Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, Verges DK, Goebel WD, Sathyan A, Hayreh D, D'Angelo G, Benzinger T, Yoon H, Kim J, Morris JC, Mintun MA, Sheline YI. Serotonin signaling is associated with lower amyloid-beta levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S*

- A. 2011; 108: 14968–14973.
44. Tatlı E, Kaplan Algin A, Bedel HA, Usta C. Beyin Barsak Aksı. *J Tradit Complem Med* 2018; 1(2): 82-7.
  45. Ramesh BN, Rao TSS, Prakasam A, Sambamurti K, Rao KSJ. Neuronutrition and Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 1123–39.



## ***BÖLÜM 16***

### **METFORMİN ANALİZİ ÜZERİNE YAPILAN ANALİTİK ÇALIŞMALAR**

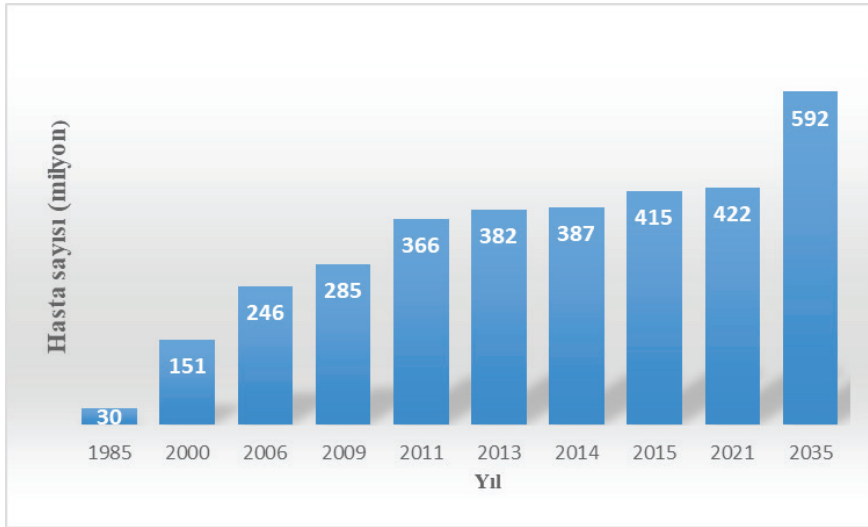
*Sümeyye AKİZ<sup>1</sup>, Sabriye AYDINOĞLU<sup>2</sup>*

---

1 Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı  
2 Dr. Öğretim Üyesi, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim

## 1. Diyabet

Diabetes Mellitus, insülin hormonunun yeterince salgılanamaması veya salgılanan insülin hormonunun etkili olarak kullanılmaması sonucu oluşan ve hiperglisemiye neden olan kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [1]. Dünyada bulunan yaygın kronik hastalıklar arasında diyabet; en fazla görülenlerden biridir ve 4. sıra ölüm nedeni olarak bilinir. Aynı zamanda diğer ciddi hastalıklarında temel nedeni olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre günümüzde en çok görülen kronik hastalık olarak ifade edilen diyabet hastalığının yıllar içerisindeki artışı ve 2035 yılında olası dünyadaki diyabet hasta sayısı Şekil 2.1.'de verilmektedir.



Şekil 2.1. Yıllara göre Diyabetli Hasta Sayısı [1]

Hastalığın seyrindeki artış ile ilerleyen yıllarda bu sayıların bir milyara yükselmesi beklenilmektedir. Diyabetin, tüm dünya için ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu ve bunun için DSÖ'nün yaptığı çalışmalarda bu hastalığı 'pandemi' olarak kabul ettiği bilinmektedir [17-19]. Bu karar ile insanlara hastalığı ve hastalığın etkileyebileceği diğer hastalıklar için uyarıda bulunulmuştur. Diyabet hastalığındaki bu artışın nedeni; gelişen teknoloji ile birlikte toplumlardaki hareketsiz yaşam, obezite, ve beslenme alışkanlıkları olarak verilmektedir[20]. DSÖ raporlarında körlüğün, hemodiyaliz hastalarının ve bacak amputasyonlarının çoğunun da diyabet kaynaklı olduğu işaret edilmektedir [17].

Diyabet hastalığı yaygın olarak Tip 1 ve Tip 2 olarak sınıflandırılrsa da genel olarak 4 farklı grup altında incelenir. Diyabet çeşitleri Şekil 2.2.'de verilmektedir.

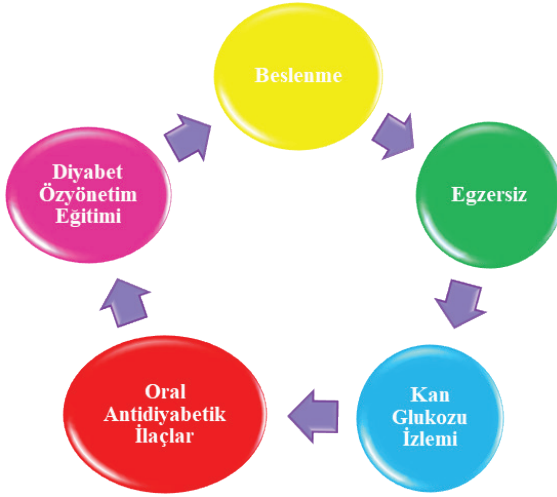


Şekil 2.2. Diyabet hastalığının gruplandırılması [17]

Diyabet çeşitleri; Tip 1, Tip 2, gestasyonel (GDM yada gebelik diyabeti) ve diğer spesifik tiplerdir. Tip 1 diyabet; daha çok çocuk ve gençlerde görülen pankreasın beta hücrelerinde oluşan yıkım sonucu insülin eksikliğiyle ortaya çıkar. İnsülin direnci, insülin sekresyon bozukluğu ve inkretin hormon yetersizliği nedenler arasındadır. Tip 2 diyabet; kökeninde insülin direnci, insülin sekresyon bozukluğu ve inkretin hormon yetersizliğinin olduğu bir durumdur [1,23]. Tip 2 diyabet; diyabetli hastaların %90-95' ini oluşturmaktadır. Gestasyonel diyabet; daha çok sağlıklı bireylerde gebelik döneminde ortaya çıkan bir diyabet şeklidir. Diğer spesifik tipler ise, pankreasdaki kan şekeri yüksekliğine yol açan nedenlerle oluşan türlerdir [21].

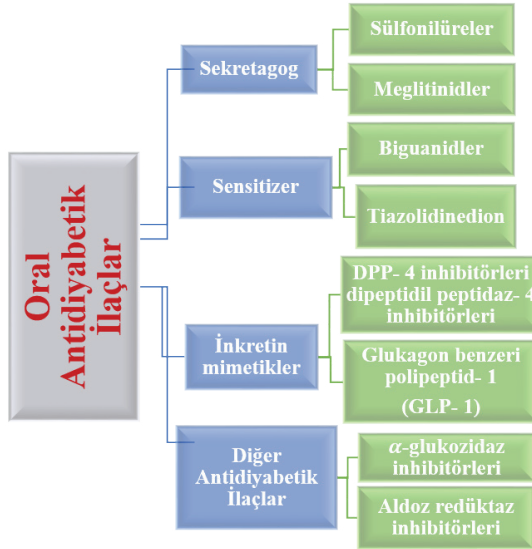
### 2.1.1 Diabetes Mellitus Tedavisi ve Tedavide Kullanılan İlaçlar

Tedavisi, doktor tarafından tıbbi beslenme, egzersiz, kan glukozu izlemi, insülin veya oral antidiyabetik ilaçlar ile yapılmaktadır. Bunun yanında hastanın kendisi için de diyabet özyönetim eğitimi verilmektedir [20,24-26]. Başlangıç aşamasından itibaren öncelik; egzersiz ve tıbbi beslenme düzeni ile hastanın normal kilosunu korumasıdır. Uzun sürede bu yöntem yetersiz kaldığında oral antidiyabetik ilaçlarla monoterapi veya kombine tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet uygulanmalıdır [27]. Tedavi için izlenen basamaklar Şekil 2.3.' de özetlenerek sunulmaktadır.



Şekil 2.3. Diyabet tedavisinde kullanılan genel yöntemler [20]

Literatürde yapılan çalışmalarda, özellikle Tip 2 diyabet tedavisinde beslenme biçimi ve günlük yaşam tarzındaki iyileştirmelerin yanında uzun süreli tedavide oral antidiyabetiklerin kullanıldığı görülmektedir [20,27]. DM tedavisinde, özellikle Tip 2 diyabette güncel olarak kullanılan oral antidiyabetiklerin kendi içlerinde sınıflandırılmaları Şekil 2.4.' de gösterilmektedir.



Şekil 2.4. Oral antidiyabetik ilaçların sınıflandırılması [28]

İnsülin salgılanmasını arttıran ilaçlar ya da sekretagoglar grubunun etkileri; pankreasta bulunan beta hücrelerinin insülin sekresyonunu uyarmasını sağlayarak tedaviye yardımcı olduğu bilinir ve bu durumda insülin sekresyonunun stimülasyonu oluşur. Glinidlerin etki süresi sülfonilürelerden daha düşüktür. Ortak yan etkileri hipoglisemi olup, sülfonilürelerin kilo alımına neden olduğu yönünde mevcut çalışmalar bulunmaktadır [23,29].

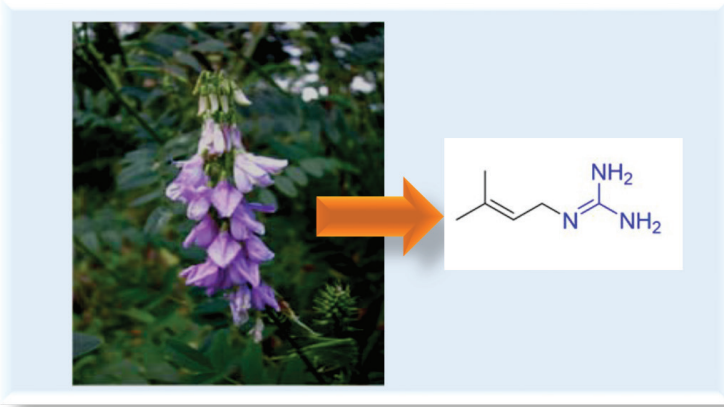
Sensitizer grubu ilaçlar insülin duyarlılığını arttıran terapötiklerdir. Bu grupta bulunan biguanidler etkilerini karaciğer düzeyinde gösterirler ve biguanid grubunda en yaygın kullanıma sahip olan antidiyabetik ise metformindir. Tiazolidinedionlar ise yağ doku, kas ve karaciğerde daha fazla glukoz kullanılması ve üretimini azaltarak insüline olan duyarlılığı arttırlar.

İnkretin mimetik ilaçlar grubu; glukagon benzeri polipeptid- 1 (GLP-1) glukagon benzeri reseptör agonistleri ve DPP- 4 inhibitörleri dipeptidil peptidaz- 4 inhibitörleri olarak ikiye ayrılır. Tip 2 diyabetin altında yatan nedenlerden biri olan inkretin hormon sisteminin bozulmasını düzeltmek üzere geliştirilmiş bir gruptur. İnkretin hormonu; ince bağırsakta, GLP- 1 ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) olarak bulunur ve karbonhidratların besin olarak alınmasıyla cevap olarak salgılanır ve bu da pankreastan insülin salgısını artırır. Gastrointestinal sistemden de sentezlenip salınır, kan glukozunun normal seviyelere gelmesini sağlar [30].

Diğer antidiyabetik ilaçlar grubu içerisinde de  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri ve Aldoz redüktaz inhibitörleri yer alır. İnce bağırsak epitel hücresindeki  $\alpha$ -glukozidaz enziminin besinlerdeki polisakkaritleri ve disakkaritleri parçalaması ile glukoz, fruktoz gibi monosakkaritler oluşur.  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri olan akarboz ve miglitol; enzime karbonhidratlardan daha güçlü bağlanarak karbonhidrat bağlanmasını engeller. Akarboz; oligosakkarit, miglitol ise monosakkarit analogudur. Aldoz redüktaz inhibitörlerinde ise mekanizma; enzimin neden olduğu glukozdan sorbitol oluşumunu engellemek ve diyabette oluşan nöropati, nefropati gibi kronik komplikasyonları düzeltmektir [28].

## 2.2. Metformin

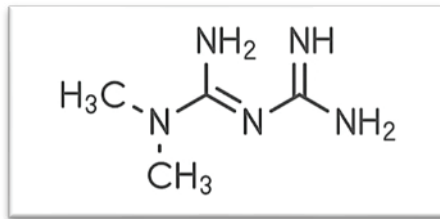
Fransız leylağı ya da sedef otu olarak da bilinen *Galega officinalis* (Şekil 2.5) ortaçağ avrupalı ve çin tıbbında bitkisel tedavide kullanılmıştır [3,7,31]. *Galega officinalis*' in içerisinde bulunan ve hipoglisemik etkiye sahip olan galegin'in kimyasal yapısı Şekil 2.5.'de verilmektedir.



Şekil 2.5. *Galega officinalis*'in görünüşü ve Galegin'in kimyasal yapısı [3]

Bu alanda yapılan çalışmalarda galegin'in hipoglisemik etkisinin yanısıra yüksek toksik özelliğinden dolayı yeni türevlerinin metformin ve fenformin olarak sentezlenmesine neden olmuştur. Metformin günümüzde Tip 2 diyabet tedavisinde en yaygın olarak kullanılan anti diyabetik olarak rapor edilmektedir. Metformin (1,1- dimetilbiguanid hidroklorür, metformin hidroklorür, MET) yapısı iki molekül guanidinden oluşur.

Kapalı formülü  $C_4H_{11}N_5$ ' dir. Aynı zamanda dimetilbiguanid, metformin, glusian, metformina, metforminum, N,N-dimetillimidodikarbonimidik diamid gibi adlandırılmaları da mevcuttur [7,32]. Moleküler ağırlığı 165,63 g/mol olan bir bileşiktir [7,33]. Metformin'in kimyasal formülü Şekil 2.6.' da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Metformin'in kimyasal yapısı [7, 34]

Metformin, vücudun fizyolojik pH'sında (pH = 7.4) fazla miktarda hidrofilik katyonik türler olarak bulunurlar (% 99.9' dan fazla) [7,35]. Metforminin sahip olduğu fiziksel özellikleri Tablo 1.1.' de anlatılmıştır.

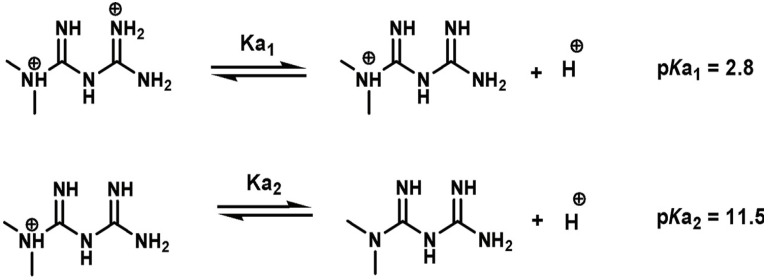


**Tablo 1.1. Metformin'in bilinen fiziksel özellikleri [7,16,32,35]**

Özellikler	Açıklama
<b>Görünüm</b>	Kristalize toz
<b>Renk</b>	Beyaz ya da koyu beyaz
<b>Tat</b>	Acı
<b>Koku</b>	Kokusuz
<b>Erime noktası</b>	222-226°C
<b>Kaynama noktası (760mmHg)</b>	224.1°C
<b>Çözünürlük</b>	Su (pH=1,2-6,8): 300,0 mg.ml <sup>-1</sup> ; Alkol: Az çözünür; Aseton ve Eter: Çözünmez
<b>Polimorfizm</b>	Yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir
<b>LogP</b>	-2,6
<b>pKa değerleri</b>	2,8; 11.51

Ayrışma sabitleri (pKa): Yapılan çalışmalar ile metformin'in çözünmesi için gerekli ortam pH'sında (1,2 ve 6,8) asit ayrışma sabitleri 2.8 ve 11.5 olarak bildirilmiştir [16].

Ayrışma sabiti, pKa'nın 11.5 olması, metformin'i kanda % 0.01' den daha az miktarının non iyonize formda bulunan birçok temel ilaçtan daha güçlü bir baz yapar [35]. 2.8 değeri ile de güçlü asidik özellik gösterir. İki farklı değerin, metformin'in çözünmesi üzerinde farklı etkiler gösterdiği görülür [16]. Metformin'in çözünme ortamı pH' sına göre iyonlaşma reaksiyonları Şekil 2.7.' de gösterilmiştir.

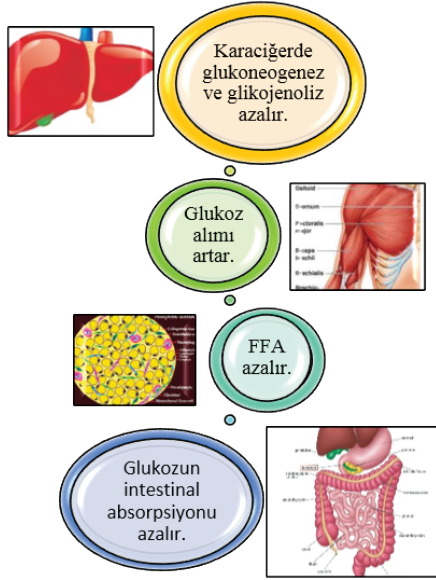


Şekil 2.7. Metformin'in ayrışma sabitlerine bağlı çözünmesi ve oluşan proton formları [16]

### 2.3. Metformin'in Etki Mekanizması

Metformin, glukozun vücut içerisindeki faaliyetleri üzerinde etkilidir. Kanda bulunan glukoz seviyelerini ve ince bağırsaktaki glukozun emilimini azaltır. Karaciğerden glukoz çıkışını azaltarak oluşan insülin direnci-

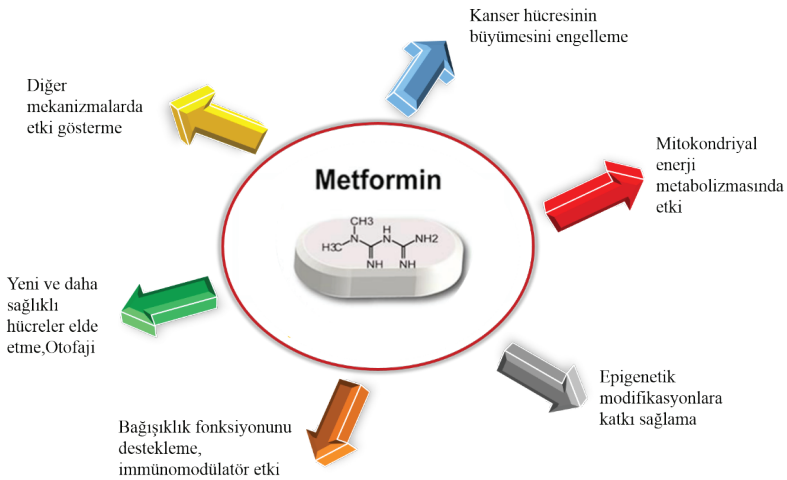
ni önemli ölçüde iyileştirmeyi hedefler [23,37,38]. Kas dokusunun glukoz kullanımını arttırarak glukoz düşürücü etki göstermektedir. Literatürlerde yapılan *in vitro* çalışmalar ile metformin'in iskelet kasında glukoz alımını arttırma yeteneği görülmektedir [38-42]. İnsülin direnci oluşmasına neden olan plazma serbest yağ asitlerinin (FFA) yüksek olması da obezite ve tip 2 diyabetle ilişkilendirilir [38,43,44]. Metformin tedavisi ile FFA'nın baskılanması ve lipid oksidasyonu gerçekleşir. Metformin'in lipotoksositeye karşı koruyucu etkisi olduğu ve bozulmuş insülin sekresyonunu düzelttiği yapılan çalışmalarda görülmektedir [38,45-47]. Özet olarak metformin'in antihiperglisemik etkisi ve insülin direnci üzerine etkileri Şekil 2.8.'de verilmektedir.



Şekil 2.8. Metformin'in etkisinin şematik gösterimi [38]

Metformin, vücut ve hücre dengesinin ana düzenleyicisi olan, hücrelerde enerji üreten yolları aktive edip tüketen yolları inaktive eden Adenozin monofosfat (AMP) ile aktifleştirilen protein kinaz (AMPK) aracılığı ile etki gösterir [23]. AMPK'nin aktivasyonu, AMP üzerinde herhangi bir değişiklik yapmazken ATP üretim yollarının gelişmesine ve tüketen yolların inhibisyonuna yol açar [38,48-50]. Metformin tarafından AMPK'nin aktivasyonu, karaciğer hücrelerinde glukoz üretimi azalması ve yağ asidinin oksidasyonunun artmasını sağlar. Kaslarda da glukoz alımının artması sağlanır. Aynı zamanda glukoz taşıyıcı bir protein olan GLUT-4'ün de membranlardan yer değiştirmesi (translokasyonu) ile glukoz alımı artışı ve glikoliz, glikojen, yağ asidi sentezi gibi durumların baskılanmasına neden olur [49,51].

Metformin'in sağladığı en önemli etkilerden biri mitokondriyal enerji metabolizmasını düzenlemesi olarak verilmektedir. Mitokondriyal fonksiyonu yavaşlatmasıyla veya durdurmasıyla hücrelerde enerjik bir stres oluşumuna neden olduğu ve sitrik asit döngüsü aracılığıyla glukoz metabolizmasını azalttığı bilinmektedir. Ayrıca endoplazmik retikulumda depolanan kalsiyum akışını değiştirerek mitokondriyal bütünlüğü belirlemesi ve böylece hücre apoptozunu, programlı hücre ölümünü ve hücre çoğalmasını, proliferasyonunu düzenlediği rapor edilmektedir. Bu sayede birçok kanser hücresinin oluşmasını ve büyümesini engelleyebileceği öne sürülmektedir. Metformin'in biyolojik etkinliği ve yararlarının rapor edildiği aynı çalışmada metforminin biyolojik olarak gerçekleştirdiği süreçlerle hücre içi denge ve hücrenin kendini yenilemesini sağlayan otofaji, kendi kendini besleme sürecini başlattığı ve vücutta yeni ve sağlıklı hücre oluşumu tetiklediği ifade edilmektedir [52]. Genel olarak metformin'in vücut içindeki etki mekanizması Şekil 2.9.'da şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 2.9. Metformin'in etki mekanizması [52]

#### 2.4. Farmakokinetik Özellikleri

Metformin ya da metformin hidroklorür, oral dozaj formu ile uygulanarak yavaş bir şekilde esas olarak ince bağırsakta emilim gösterir. Gıdalarla beraber alınması durumunda biyoyararlanımı azalır ve gecikir. Önerilen metformin dozlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24 ile 48 saat içinde ve genelde 1 ppm'den az ulaşılır. Eliminasyon şekli ise hem filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon yoluyla renal olarak elimine edilir ve değişmeden idrarla atılır. Böbrek fonksiyonu bozulduğunda, renal klirens kreatinin ile orantılı olarak azalır ve böylece eliminasyon yarı

ömrü uzar ve plazmada metformin düzeylerinin artmasına neden olur [53]. Metformin' in farmakokinetik parametreleri Tablo 1.2.' de gösterilmiştir.

*Tablo 1.2. Metformin' in farmakokinetik parametreleri [53]*

Parametre	Metformin
Cmax	Maksimum dozlarda bile 5 ppm' i geçmemektedir.(<5 ppm)
Tmax	2.5 saat
Biyoyararlanım	%50-60
Proteine Bağlanma	Plazma proteinine bağlanmaz. Absorpsiyondan sonra ihmal edilir seviyededir.
Plazma Eliminasyon Yarılanma Ömrü	Yaklaşık 6.5 saattir.
Metabolizma	İdrarla değişmeden atılır, herhangi bir metabolit tanımlanmamıştır. Metformin' in renal klirensi >400 ml/dk, böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile elimine edildiğini gösterir.

## **2. METFORMİN'İN ANALİTİK OLARAK İNCELENMESİNE YÖNELİK ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR**

**Metformin etken maddesinin farklı numunelerden kromatografik yöntemlerle analizleri Tablo 3.1' de özetlenmiştir**

Tablo 3.1. Metformin'in çeşitli numunelerden analizine yönelik literatür çalışmaları

Referans	Numune	Analit	Yöntem	Mobil Faz (V/V)	Akış Hızı (mL/dk)	Pompa	DA(ppm)	Doğruluk (%Geri Kazanım, G.K.)	Kesinlik (%RSD)	LOD (ppm)	LOQ (ppm)	R <sup>2</sup>	Analiz süresi (dk)	t <sub>g</sub> (dk)
[11]	İnsan Plazması	ALG:(S), MET, VIDA, SIT, LINA	LC-MS/MS	(20:80) ACN: HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (10 mM) pH=3	0.4	İzokritik	MET: 0,005- 0,4 LINA: 0,005- 0,4 SIT: 0,01- 0,5 VIDA: 0,0005- 0,04	%85- 115	=%1 ve kararlılığı %15(±)	MET: 1,7×10 <sup>-3</sup> LINA: 1,9×10 <sup>-3</sup> SIT: 1,0×10 <sup>-3</sup> VIDA: 3,0×10 <sup>-3</sup>	MET: 4,5×10 <sup>-3</sup> LINA: 5,8×10 <sup>-3</sup> SIT: 9,3×10 <sup>-3</sup> VIDA: 5×10 <sup>-4</sup>	> 0,9999	20	MET: 3,7 VIDA: 4,1 ALG: 6,1 SIT: 12,9 LINA: 18,5
[12]	Tablet	MET, CGD, MLN	HILC-UV (218 nm)	(84:16) ACN: PBS (25 mM) pH=3	2	İzokritik	CGD:0,1-2 MET:0,5-10 MLN:0,5-10	MET:%100,62 CGD:%99,7; MLN:%99,6	MET: 0,71 CGD : %1,58 MLN:%1,50	CGD :5×10 <sup>-3</sup> MET:2,5×10 <sup>-3</sup> MPH: 0,1	CGD: 2,5×10 <sup>-2</sup> MLN: 7,5×10 <sup>-2</sup> MET: 0,350	<0,9998	12	MET:7,22 CGD:0,63; MLN:3,90
[13]	MET,SAX içeren tablet	MET,SAX	UHPLC (RP) (220 nm)	(%15:85) ACN: PBS pH=4,5	0.4	İzokritik	SAX:10-60 MET:100-600	SAX:%100,16-100,66 ve MET:%99,65-100,73 arası	SAX:%2,2 ve MET:%2,4 SAX:%0,11-0,92 ve MET:%0,05-0,30	SAX:0,21 MET:1,16	SAX:0,66 MET:3,53	>0,9979	4	SAX:2,687 MET:1,856
[14]	Tablet	ALG, MET	RP-HPLC (254 nm)	(30:70) MT- TA(% 0,2) : PBS pH= 6	1	V.V.	ALG: 25- 150 MET:25- 150	ALG: %99,96 MET:%99,83	ALG:0,2528 MET:0,3467	ALG:0,5003 MET:0,7204	ALG: 1,5162 MET: 2,1831	>0,9995	10	ALG:3,30 MET:6,26
[15]	Plazma	MET, FFN (IS)	HPLC-UV (236 nm)	(40:60) ACN: KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (10 mM) pH= 7	1.35	izokritik	MET: 0,05- 2	MET: %92	0,05 ve 1 ppm konsantrasyonlarında MET:%1,5 ve %4,3	V.V.	V.V.	0,999	6	MET: 2,8 FFN: 5,6
[69]	Tablet	MET; CGD	HPLC-UV (232nm)	(79:21) MT:PBS (10 mM) pH=5	1	İzokritik	10-30	%98-101 (10-20-30 ppm)	<1 (10-20-30 ppm)	0.5	1	0.999	5	CGD:0,36 MET: 1
[70]	Plazma	MET, Atenolol (IS)	HPLC-UV (240 nm)	(25:75) ACN: PBS (30 mM)	1	İzokritik	0,01-2,0	>%76	<%6,2	2,5×10 <sup>-3</sup>	0,01	>0,999	10	MET:7,8 ATN:6,8

Tablo 3.1. (Devam)

Referans	Numune	Analit	Yöntem	Mobil Faz (V/V)	Akış Hızı (mL/dk)	Pompa	DA(ppm)	Doğruluk (%Geri Kazanım, G.K.)	Keskinlik (%RSD)	LOD (ppm)	LOQ (ppm)	R <sup>2</sup>	Analiz süresi (dk)	t <sub>r</sub> (dk)
[71]	Plazma ve idrar	MET, PGD(S)	Katyon değiştirme HPLC, (230 nm)	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : PBS(30 mM) pH=2,4	3	İzokratik	0,2- 10	V.V.	≤%3,9	0,05 – 0,1	V.V.	> 0,99	12	MET: 8 PGD: 10
[72]	Tablet	SAX, MET, HZ (S)	RP-HPLC: UV (220 nm) TLC-UV: (210 nm)	RP-HPLC: 13:87) ACN:PBS (pH=4,5) TLC: (80:20:0,3) Cl.MT:FA	V.V.	İzokratik	RP-HPLC: SAX:1,5- 25 MET:25-1000 TLC: SAX:1,190 MET:0,762 HPLC: SAX:2- 22(µg/band) MET:1- 20(µg/band)	TLC: SAX:1,017 MET:1,008 HPLC: SAX: 1,015 MET:1,046	RP-HPLC: SAX: 0,478 MET: 8,78 TLC: SAX:0,409 MET: 0,313	RP-HPLC: SAX: 1,447 MET: 24,782 TLC: SAX: 1,241 MET: 0,949	TLC: >0,9997 HPLC: >0,9998	9	RP-HPLC: MET: 1,283 SAX: 2,644 HZ:2,273 TLC: Rf değerleri: MET:0,06 SAX:0,17 (0-1 arasında)	
[73]	Plazma	MET	HPLC (232 nm)	50 mM (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	2	Gradyent	MET: 0,10- 40	0,1 ve 3,2 ppm eklenmesi ilk %98,5 ikinci :%98, 4	0,25 ve 25 ppm konsantrasyonlarda sırasıyla %0,8- 1,4 ve %3,5- 6,4	V.V.	LOQ alt sınırı 0,05 ppm ve %7 sapma	V.V.	9	MET: 5
[74]	İnsan Plazması	MET, FTN (S)	HPLC-UV (233 nm)	(34:66) ACN: KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> - SLS (10 mM) pH= 5,2	1,3	İzokratik	MET:0,125- 2,5	V.V.	≤%6,97	V.V.	V.V.	MET:0,9951	V.V.	FTN: 7,56 MET: 9,93
[75]	Tablet dozaj formu	MET, GLZ, GPZ, TBD (S)	HPLC- Diyot dizisi (225 nm)	(35:65) ACN: PBS pH=2,5	1	İzokratik	50 ppm TBD (S) ile MET:62-93 GLZ:10-15 GPZ:0,62- 0,93	MET-GLZ: MET %100,17 GLZ:%99,89 MET-GPZ: MET %100,29 GPZ:%99,24	MET-GLZ için ve MET-GPZ için sırasıyla 0,205; 0,157; 0,258; 0,109	MET:10 TBD:25 GLZ:25 GPZ:25	MET:25 TBD:100 GLZ:100 GPZ:100	V.V.	20	MET:2,14; TBD:5,89; GLZ:8,33; GPZ:10,03
[76]	Tablet	MET, CIMT, FAMT, RANT	RP- HPLC- UV (229 nm)	(15:85) MT:Su:TA (20:80:0,05) : PBS pH=3	1	İzokratik	MET:5- 25 CIMT:5-25 FAMT:5-25 RANT:5-25	MET:%100,31 CIMT:%101 FAMT:%99,53 RANT:%100,96	MET:1,67 CIMT:1,33 FAMT:1,15 RANT:1,29	MET:0,071 CIMT:0,116 FAMT:0,134 RANT:0,110	MET:0,217 CIMT:0,352 FAMT:0,405 RANT:0,368	>0,9978	10	MET:2,64; CIMT:4,76; FAMT:6,81 RANT:8,12
[77]	Tablet	MET, VIDA	RP-HPLC- UV (215 nm)	(70:30) ACN: KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> - PBS (50 mM) p H=3,5	1	İzokratik	MET:10- 50 VIDA:5- 25	MET:% 99, 53 VIDA:% 99, 71	(n=6) MET:0,156 VIDA:0,159	V.V.	V.V.	0,999	10	MET: 5,18 VIDA:6,64
[78]	Tablet	MET, GLZ	RP-HPLC- UV (230 nm)	(60:40) MT: PBS- TA	1	İzokratik	MET:1- 50 GLZ:0,16- 8	%0,049- %2,602	%0,08 – 3,22 arası	MET:2,24 GLZ:0,164	MET:6,77 GLZ:0,542	>0,985	20	MET: 2,60 GLZ: 17,04

Tablo 3.1. (Devam)

Referans	Numune	Analit	Yöntem	Mobil Faz (V/V)	Akış Hızı (ml/dk)	Pompa	DA(ppm)	Doğruluk (%Geri Kazanım, G.K.)	Kesinlik (%RSD)	LOD (ppm)	LOQ (ppm)	R <sup>2</sup>	Analiz süresi (dk)	t <sub>a</sub> (dk)
[79]	İnsan Plazması	MET, AML0, GLBN, ATOR	HPLC-UV (227 nm)	ACN: PBS(% 0.1) pH=3	V.V.	Gradyent	MET: 0,01- 10 AML0: 0,025- 5 GLBN: 0,050- 10 ATOR: 0,01- 5	MET: %92,6; AML0: %90,2; GLBN: %86,4 ve ATOR: %88,8	MET: 1,66; AML0: 1,41; GLBN: 1,84; ATOR: 1,21	V.V.	V.V.	V.V.	12	MET:3,6; AML0:8,9; GLBN: 9,9; ATOR: 11,0
[80]	İnsan Plazması	MET, GLZ, GLBN (S)	HPLC-UV (236 nm)	ACN- MT (1:1) : PBS (%85) - SDS (5 mM) pH=3,5	1	Gradyent	MET :0,05-5 GLZ: 0,049- 4,875	MET:%100,04 GLZ:%91,60	V.V.	V.V.	V.V.	0,99	V.V.	V.V.
[81]	İnsan Serumu	MET, GPD, PGZ	RP-HPLC-UV (254 nm)	60:40 ACN: PBS pH=4,3	1	İzokritik	MET:0,01- 10 PGZ:0,01- 10 GPD:0,01- 10	G.İ. %100,31 G.A. %98,421	G.İ=%1,17; G.A.= 0,907	MET:8x10 <sup>-5</sup> PGZ: 6x10 <sup>-5</sup> GPD: 2x10 <sup>-5</sup>	MET: 5x10 <sup>-4</sup> PGZ: 8x10 <sup>-4</sup> GPD: 3x10 <sup>-4</sup>	>0,9995	14	V.V.
[82]	Dozaj formları	MET, SIT	RP-HPLC- Fotodiyot dizisi dedektörü (267 nm)	(45:55) MT- Su- %0,2 (v/v) n- heptansülfonik asit- %0,2 (v/v) TA: PBS pH=3	1	İzokritik	7 konsantrasyonda 3 tekrarlı MET:50- 450 SIT: 10- 150	MET:%98,87- 101,4 SIT:%99,81- 101,15	<%1,5	MET:0,4308 SIT:0,083	MET:1,421 SIT: 0,2766	>0,9996	26	MET: 4,72 SIT:21,06
[83]	Plazma	MET, FTN (S)	İyon çifti HPLC-UV (235 nm)	40:60 ACN: SDS (10 mM)- PBS pH=5,1	1,5	izokritik	MET:0,2- 2,5	MET:%100,1	<%6'dan az	MET:0,02	V.V.	0,999	6	MET: 3,4 FTN: 4,5
[84]	Tablet	MET, DPZ (S)	RP- HPLC-UV (233 nm)	(30:70) MT: Su	0,5	Gradyent	MET:0,312- 5	MET: %98,88	V.V.	MET:0,1	MET:0,3	0,9995	V.V.	MET: 4,4 DPZ:6,1

(G.K: Geri kazanım V.V:Veri Verilmemiştir IS: İç Standart G.İ.: Gün İçi G.A.: Günler Arası SDS: Sodyum dodesilsülfat MT: Metanol ACN: Asetonitril CL:Kloroform FA:Formik asit TA:Trietilamin SLS: Sodyum laurilsülfat)

Rimawi ve ark. [69] tablet dozaj formunda metformin hidroklorür (MET) ve onun ilgili bileşiği olan 1-Siyanoguanin (CGD) analizi için izokritik, UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi geliştirmişlerdir. Tablo 3.1’de geliştirilen yöntem için temel parametreler belirtilmiştir. Yöntemin doğruluğu her iki madde için % 98-101 aralığında bulunan geri kazanım değeriyle test edilmiştir. Yöntemin kesinliği için gün içi ve günler arası tekrar edilen ölçüm sonuçlarına ait %1’in altında rapor edilen varyasyon katsayıları kesinliğinin geçerli olduğunu göstermiştir. Geliştirilen yöntemde, metformin konsantrasyonu ile pik alanı arasında doğrusallı-

ğın sağlandığı konsantrasyon aralığı 10-30 ppm olarak 5 konsantrasyon ile rapor edilmiştir. Geliştirilen yöntemin tespit ve tayin sınırı CGD üzerinde çalışılıp tespit için 3-10 arası (Açık Adı)S/N oranı veren konsantrasyonlarda, tayin sınırı içinde 10-20 arası S/N oranında incelenmiştir. Tayin ve tespit limitleri CGD kullanılarak bu yöntemde sırasıyla 1 ppm ve 0,5 ppm olarak rapor edilmektedir. Sistem uygunluk çalışmalarından ayırma gücü ( $R_s$ ), kuyruklanma faktörü (T), teorik tabaka sayısı (N) ve alıkonma süreleri( $t_R$ )rapor edilmiştir. Yapılan analizde R değeri, 10, T değeri CDG ve MET için 1,26 ve 1,31 olarak verilirken, N değeri her iki madde için 1600 ve 2500;  $t_R$  değerleri sırasıyla 0,36 ve 1 dakika olarak rapor edilmiştir. Elde edilen veriler incelendiğinde geliştirilen yöntemin MET ve CGD' nin eş zamanlı analizi için basit ve kararlılık, kesinlik ve duyarlılık yönünden uygun olduğunu ortaya koymaktadır.

Cheng ve ark. [70] metformin' in (MET) insan plazmasından analizi için yüksek performanslı sıvı kromatografisiyle bir yöntem geliştirmişlerdir. Analiz için 0,01; 0,1 ve 1 ppm miktarlarında ilaç alınmıştır ve toplam analiz süresi 10 dakikadır. Geliştirilen yöntemde MET ve ATN için sırasıyla  $t_R$  7,8 dakika ve 6,8 dakika olarak bulunmuştur. Çalışmada doğrusal ilişkinin 0,01- 2 ppm derişim aralığı için 0,999' dan büyük regresyon katsayısı ile geçerli olduğu raporlanmıştır. Validasyon doğruluk ve kesinlik için geri kazanım değerleri % 76' nın üzerinde, gün içi ve gün arası elde edilen sonuçların varyasyon katsayısı % 12 'nin altında tespit edilmiştir. LOD 0,0025 ppm ve LOQ ise 0,01 ppm olarak hesaplanmıştır. Geliştirilen yöntemin literatürdeki diğer yöntemlerle kıyaslandığında basitlik, seçicilik, kararlılık ve kesinlik yönünden daha iyi olduğu ve daha düşük tespit ve tayin limitlerine sahip olmasıyla insan ve hayvan farmakokinetik çalışmalarda uygulanabilirliği rapor edilmiştir. Ayrıca, MET ile ATN' nin ayrılması esnasında herhangi bir endojen maddenin girişim oluşturmaması bu yöntemin, metformin'in terapötik konsantrasyonlarının izlenmesine olanak sağladığını göstermektedir.

Brattty ve ark. [11] insan plazmasından antidiyabetik ajanlar olan metformin (MET), linagliptin (LINA), sitagliptin (SIT), alogliptin (iç standart) (ALG) ve vildagliptinin (VIDA) sıvı kromatografisi- kütle spektrometrisi (LC- MS/ MS) yöntemi ile eş zamanlı analizi için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Uygulanılan yöntemde etken maddelerin ve iç standart maddenin  $t_R$  (dakika) değerleri sırasıyla MET, 3,689; VIDA, 4,097; ALG, 6,137; SIT, 12,981 ve LINA ise 18,472 olarak gözlemlenmiştir. Geliştirilen yöntemde LOD değerleri MET, LINA, SIT ve VIDA için sırasıyla 0,017 ppm, 0,0019 ppm, 0,0001 ppm, 0,0030 ppm olarak; LOQ ise 0,0045 ppm MET, 0,0058 ppm LINA, 0,0093 ppm SIT ve 0,0005 ppm VIDA olarak hesaplanmıştır. Doğrusal aralıklar sırasıyla MET, LINA, SIT ve VIDA için 0,005-0,4; 0,005-0,4; 0,01-0,5 ve 0,0005-0,04 ppm değerlerinde ra-



porlanmıştır. Doğrusallık ilişkisi için regresyon katsayıları tüm maddeler için  $\geq 0,9998$  olarak raporlanmıştır. Tüm analitler için genel geri kazanım değerleri % 85- 115 arasında % 1 'in altında varyasyon katsayısı ile doğruluk ve kesinlik uygunluğu belirlenmiştir. Geliştirilen sıvı kromatografisi- kütle spektrometrisi(LC- MS/ MS) yönteminin tekrarlanabilir ve fazla analit içeren çalışmalarda analiz imkanı veren biyoanalitik bir uygulama olduğu anlaşılmaktadır. Yöntemin kesinlik, doğruluk, kararlılık gibi validasyon parametreleri uygun değerler aralığında hesaplanmıştır.

Charles ve ark. [71] katyon değiştirmeli yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi kullanarak plazma ve idrarda metformin (MET) ve iç standardı 1- Propilbiguanid' in (PGD) analizini belirlemiştir. MET ve PGD için tR (dakika) 8 dakika 10 dakika olarak rapor edilmiştir. Doğrusal aralık 0,2 - 10 ppm değerleri aralığında, 0,99 'dan büyük regresyon katsayısı ile tespit edildiği görülmüştür. Saptama sınırı (LOD); 0,05-0,1 ppm değerleri arasında hesaplanmıştır. Validasyon parametrelerinden kesinlik için ise 3 farklı konsantrasyon seviyesinde gün içi ve gün arası ortalama hesaplar alınmıştır. Plazma ve idrar tahlilinde gün içi ve günler arası kesinlik için yapılan çalışmalarda varyasyon katsayısı sırasıyla MET ve PGD için % 3,6 ve % 3,9 olarak raporlanmıştır. İdrarda metformin analizi için geliştirilen katyon değiştirmeli yüksek performanslı sıvı kromatografisi yönteminin avantajları; yöntemin hızlı, hassas ve kesin olması yanında uygulamanın basitliği ve seçiciliği olarak rapor edilmiştir.

Shadid Ali ve ark. [12] tablet ve dozaj formlarında metformin hidroklorür (MET), siyanoguanidin (CGD) ve melaninin (MLN) safsızlıklarının miktarını ölçmek için yeni hidrofilitik etkileşimli sıvı kromatografisi yöntemi geliştirmişlerdir. Yapılan çalışmada, hareketli faz olarak (84:16) Asetonitril: pH= 3, 25 mM sodyum dihidrojen fosfat monohidrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) tamponunda 2ml/dk akış hızı ile kullanılmıştır. Sistem UV-Vis dedektörlü olup, ölçümler 218 nm'de alınmıştır. Oda sıcaklığında yapılan ölçümlerde, analiz süresi 12 dakikadır. Validasyon parametrelerinden özgüllük, doğruluk, doğruluk, kesinlik ve sağlamlık testleri geliştirilen yöntem için denenmiştir. Öncelikle, her üç bileşen için geliştirilen yöntemde sistem uygunluk parametreleri incelenmiş ve değerlerin uygun aralıkta olduğu rapor edilmiştir. Geliştirilen yöntemde, CGD, MLN ve MET için doğrusal aralıklar sırasıyla; 0,1- 2,0 ppm, 0,5- 10 ppm olarak belirlenmiştir. Regresyon katsayısı yeniden aynı sırayla, 0,99921, 0,99987 ve 0,99985 olarak rapor edilmektedir. Tespit sınırı(LOD) cihazda 2-3' den büyük bir sinyal/gürültü oranı(S/N) ile CGD(S/N=2,8) için 0,005 ppm, MLN için 0,025(S/N=3,8) ppm ve MET için de 0,1(S/N=2,9) ppm değerindedir. Tayin sınırı (LOQ) değerlerinde de 10'dan büyük bir S/N oranı ile CGD için 0,025 ppm, MLN için 0,075 ppm ve MET için 0,350 ppm olarak bulunmuştur. Sistemin sağlamlığının denenmesinde, farklı solvent: tampon oranlarında

MET, MLN ve CGD için standart çözeltilerin içeriği ölçülmüş ve geri kazanım değerleri % 98,4-101,8 arasında ve varyasyon katsayısı da hepsi için % 1,1' den küçük olarak bulunmuştur. Kesinlik değerlendirmeleri için ise analitler, iki tekrarlı enjeksiyon sonucu MET için % 0,71, CGD için % 1,58 ve MLN için de %1,50 değerleri gösterilmiştir. Kullanılan yöntem ve çalışmanın ayrıcalığı, HILC yöntemi ile hidrofilik bir etkileşim sağlanarak sabit faz silika ile polar olan bileşiklerin daha fazla tutunması ve seçiciliği arttırmak için de çok modlu ayırma mekanizması içermektedir. Analiz süresince etken maddelerin stabilitesi, termal stres, asit- alkalın ve nötr ortamda incelenmiştir.

Rahul ve ark. [13] Saksagliptin (SAX) ve Metformin (MET) içeren uzatılmış salımlı sabit doz tablet dozaj formunda etken maddelerin eş zamanlı olarak miktarlarının belirlenmesi için belirli ve kesin stabilite gösteren ters fazlı ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (UHPLC) geliştirmişlerdir. Mobil faz: Asetonitril ve potasyum dihidrojen ortofosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) tamponu kullanılarak pH = 4,5 'da (85:15) (v/v) gerçekleştirilmiştir. UPLC BEHC<sub>18</sub> kolonu (150 mm× 2.1 mm), 1,7 µm partikül boyutu kullanılarak analiz, 4 dakikada tamamlanmıştır. Cihaz dalga boyu 220 nm'ye ayarlanmış ve analiz boyunca mobil fazın akış hızı 0,4 ml/dk olarak belirlenmiş. Analizler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. SAX ve MET için alıkönme süreleri sırasıyla 2,687 dakika ve 1,856 dakika olarak tespit edilmiştir. Geliştirilen yöntemde sistem uygunluk parametreleri sırasıyla teorik plaka sayısı, kapasite faktörü, kuyruklanma faktörü tek tek hesaplanarak uygunluğu gösterilmiştir. Yöntemde konsantrasyon pik alanı arasındaki doğrusal aralık konsantrasyonları ise SAX için 10-60 ppm, MET için ise 100- 600 ppm değerleri arasında bulunmuştur. Çalışmada üzerinde durulan validasyon parametreleri; doğrusallık, kesinlik, duyarlılık, sağlamlık, özgüllük ve seçicilik olmuştur. Regresyon katsayısı SAX için 0,9989; MET için 0,9979 değerlerinde tespit edilmiştir. Tespit sınırı (LOD) değeri ise SAX için 0,21 ppm ve MET için 1,16 ppm olarak bulunmuştur. Tayin sınırı (LOQ) değerlerinde de SAX ve MET için sırasıyla 0,66 ppm ve 3,53 ppm olduğu gözlenmiştir. Validasyon parametrelerinden doğruluk için SAX ve MET'in standartları 3 farklı konsantrasyon düzeyinde SAX için %100,16-100,66 değerleri arasında ve MET için %99,65- 100,73 değerleri arasında geri kazanım sağlanmıştır. Kesinlik parametresinde ise gün içi kesinlik ve aynı gün içinde farklı zaman dilimlerinde 20-30-40 ppm SAX, 300-400 ve 500 ppm MET için ayarlamalar yapılmıştır. Varyasyon katsayısı ise yüzde bağıl standart sapma üzerinden (%RSD) SAX için % 0,11-0,92 arasında ve MET için de %0,05- 0,30 arasında bulunmuştur. UHPLC yöntemi ile yapılan bu çalışmada, analiz esnasında bozunma ürünlerinden bir engel oluşmadan SAX ve MET'in analiz edilebildiği görülmüştür. Daha önceden sabit doz kombinasyonu için yapılan analitik literatür çalışmalarında

birçok farklı dezavantaj ile karşılaştığı, UHPLC yöntemi ile analitlerin hızlı belirlendiği, daha düşük işlem süresi ve son ürün verimliliği sağladığı tespit edilmiştir. Farklı stres koşulları altında denemeler yapılarak kesin stabilite sağlanmaya çalışılmıştır.

Merey ve ark.[72] Saxagliptin HCl (SAX) ve Metformin HCl (MET) içeren ikili karışım Kombiglyze XR tablet dozaj formunda eş zamanlı analiz için ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) ve ince tabaka kromatografisi (İTK) dansitometrik yöntemleri kullanmışlardır. Kromatografik analizler; RP-HPLC’de mobil faz olarak, (13:87, v/v) Asetonitril: pH=4,5’ da fosfat tamponu kullanılarak izokritik elüsyon gerçekleştirilmiştir. TLC için ise Kloroform: Metanol: Formik asit içeren bir hareketli faz ile (80:20:0.3, v/v/v) silika jel alüminyum plakalar 60 F 254 (20×20 cm, 0.25 mm kalınlığında) sabit fazında analizler gerçekleştirilmiştir. RP-HPLC’de kullanılan kolon Kinetex C18 (4.16×150 mm, 2.6 µm partikül boyutu)’ dir ve mobil fazın akış hızı 1,5 ml/dakika olacak şekilde elüsyon gerçekleştirilmiştir ve UV dedektör ile 220 nm’de ölçümler yapılmıştır. İkinci yöntemde spektro-dansitometri kullanılmıştır. İlk önce plaklarda ayırım gerçekleştirildikten sonra ayrılan bandlarının yoğunluğu UV dedektör ile 210 nm’de ölçülmüştür. RP-HPLC yönteminde analiz süresi 3 dakikadır. RP-HPLC’de hidroklorotiyazid (HZ) iç standart olarak kullanılmıştır. Alıkonma süreleri RP-HPLC yönteminde MET için 1,283 dakika, HZ için 2,273 dakika ve SAX için de 2,644 dakika olarak bulunmuştur. TLC yönteminde ise Rf değerleri sırasıyla MET ve SAX için 0,06 ve 2,644 olarak tespit edilmiştir ve birbirlerinden kaynaklanan herhangi bir girişim olmadığı görülmektedir. Her iki yöntem için sistem uygunluk parametrelerinin kabul edilen değerler arasında olduğu görülmektedir. ICH kılavuzuna göre yöntem geçerliliği test edilmiş olup, doğrusalık, kesinlik, doğruluk ve seçicilik üzerinde çalışmalar yapılmıştır. RP-HPLC metodunda ölçülen pik alanı ve konsantrasyon arasındaki doğrusal ilişki; SAX için 1,5-25 ppm, MET için 25-1000 ppm derişim aralığında saptanmıştır. Diğer yandan, TLC metodunda konsantrasyon ve ayrılan bantların pik alanları arasındaki doğrusal ilişki SAX için 2-22 µg/bant ve MET için ise 1-20 µg/bant değerleridir. Tespit sınırı (LOD) TLC yönteminde SAX için 0,409 ppm, MET için 0,313 ppm değerleridir. RP-HPLC yönteminde ise SAX için 0,478 ppm, MET için 8,178 ppm değerlerinde bulunmuştur. Tayin sınırı (LOQ) değerlerinde ise TLC metodunda SAX için 1,241 ppm, MET için 0,949 ppm değerleri olduğu görülmüştür. RP-HPLC yönteminde ise SAX için 1,447 ppm, MET için 24,782 ppm değerleri görülmüştür. Bu çalışmayla, daha öncesinde bir ayırım yapmadan TLC-dansitometrik yöntem ile ve ters faz kromatografisi RP-HPLC yöntemleri kullanarak tablet içerisinde kantitatif analiz gerçekleştirmeye çalışılmıştır. Her iki yöntem içinde her iki etken maddenin gün içi ve günler arası kesinlik değerleri 3

tekrarlı ve 3 konsantrasyon seviyesinde tekrar edilmiş ve bütün tekrarların ss değerleri %1,2' nin altında bulunmuştur. Doğruluk çalışmaları için 100 ppm'lik standart çözeltilerin derişimleri ölçülmüş, her iki etken madde için her iki yöntemle ölçülmüş ve geri kazanım değerleri %99,9 ile 100,2 aralığında bulunmuştur. Her iki etken maddenin eşzamanlı analizi için geliştirilen yöntemlerle elde edilen sonuçlar literatürde mevcut olan UV-Vis spektrofotometrik yöntemi ve farklı bir HPLC yöntemiyle istatistiksel olarak kıyaslanmıştır. Geliştirilen yöntemlerin kesinlik ve doğruluk açısından literatürdeki yöntemlerle aynı olduğu, %95 güven seviyesinde ölçüldüğü gösterilmiştir.

Kumar ve ark.[14] , Alogliptin (ALG) ve metformin hidroklorür' ün (MET) tablet dozaj formundan eş zamanlı tayin edilmesi için ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemi geliştirmişler ve validasyonu gerçekleştirmişlerdir. Analizleri, % 0,2 oranında trietilamin, metanol mobil fazı ve fosfat tamponunda pH= 6 ayarında (30:70, v/v) UV-VWD algılamalı dedektör kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalar, Agilent C18 (250 mm× 4,6 mm) 5 µm çapında kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve analizler sırasında 10 µl enjeksiyon miktarı ilaç alınmıştır. Cihaz dalga boyu 254 nm'ye ayarlanmıştır ve toplam analiz süresi 10 dakikadır. Analiz boyunca mobil fazın akış hızı 1,0 ml/dakika olarak sabit tutulmuştur. Alıkonma süreleri ALG için 3,30 dakika ve MET için ise 6,26 dakika olarak ölçülmüştür. Regresyon katsayıları ALG için 0,9996 ve MET için 0,9995 olarak bulunmuştur. Sistem uygunluk parametreleri de yöntemde incelenmiş ve tablo halinde sunulmuştur. Validasyon parametreleri; doğrusallık, doğruluk, kesinlik, özgüllük, sağlamlık ve tekrarlanabilirlik olarak değerlendirilmiştir. Cihaz içi sinyal oluşturan konsantrasyonlar sırasıyla ALG için 25-150 ppm, MET için 2,1831 ppm doğrusal aralıklarında bulunmuştur. Validasyon parametrelerinden doğruluk için % geri kazanım değerleri ALG için % 99,96 ve MET için % 99,83 olarak bulunmuştur. Kesinlik incelemelerinde ise gün içi ve günler arası ALG ve MET' in farklı konsantrasyonlarında aynı gün içinde 3 kez ve 3 farklı günde % bağıl standart sapmalar bulunmuştur; bunlar ALG için 0,2528 ve MET için 0,3467 değerlerinde olmuştur. Saptama sınırı (LOD) değeri ALG için 0,5003 ppm ve MET için 0,7204 ppm değerlerindedir. Tayin sınırı (LOQ) değeri ALG için 1,5162 ppm ve MET için 2,1831 ppm olarak bulunmuştur. Yöntemin en önemli özelliği, daha önce ALG ve MET için eş zamanlı HPLC tahmin yöntemine dair yayınlanmış rapor bulunmamasıdır. Bu çalışma ile, farmasötik dozaj formlarında eşzamanlı tahmin ilk kez rapor edilmiştir.

Vesterqvist ve ark.[73] metformin hidroklorür' ün (MET) plazmada ultrafiltrasyon işlemi sonrası tayin edilmesi için hızlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi geliştirmişlerdir. Hazırlanan protein içermeyen ult-

rafiltrat plazma metformin hidroklorür analiti, 50 mM amonyum fosfat  $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$  mobil fazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mobil fazın akış hızı 2 ml/dakika olarak sabit tutulmuştur. Çalışmalar katyon değiştirme analitik kolonu ( $250 \times 4,6$  mm) 10  $\mu\text{m}$  partikül boyutu Whatman SCX ile 232 nm dalga boyunda yapılmıştır. Waters 680 gradyan pompa sistemi ile çalışma yapılmıştır. Analizler oda sıcaklığında ve toplam 9 dakika sürede gerçekleştirilmiştir. Alıkonma süresi Metformin için 5 dakika olarak bulunmuştur. Yöntemde doğrusalılık, doğruluk ve stabilite gibi validasyon parametreleri üzerinde çalışılmıştır ve 0,10 ile 40 ppm doğrusal aralıkları olarak belirlenmiştir. Validasyon parametrelerinden doğruluk analizinde, 0,1 ile 3,2 ppm konsantrasyonlarda Metformin eklenen ultrafiltrat örnekte ilk geri kazanım %98,5; bu işlem ikinci kez filtrelendiğinde ise %98,4 geri kazanım değeri olarak elde edilmiştir. Varyasyon katsayısı ise, 0,25 ve 25 ppm plazma konsantrasyonlarında, Metformin hidroklorür'ün test içi ve arası değerlerinin sırasıyla %0,8-1,4 ve %3,5- 6,4 olduğu bulunmuştur. Çalışmanın ultrafiltrasyon sayesinde hızlı numune hazırlamayı sağladığı ve ek tekniklere ihtiyaç duymadan sonuç verdiği rapor edilmektedir.

Chhetri ve ark.[74] , Metformin hidroklorür'ün (MET) proteini giderilmiş insan plazmasında UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-UV) yöntemi kullanarak çalışma geliştirmişlerdir. Analizler esnasında fenitoin sodyum (FTN), iç standardı olarak kullanılmıştır. Asetonitril mobil fazı ve 10 mM monopotasyum sülfat  $(\text{KH}_2\text{PO}_4)$  ve sodyum lauril sülfat tamponunda pH = 5,2' de ayarlanarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir (34:66, v/v). Mobil fazın akış hızı 1,3 ml/dakikada sabit tutulmuştur. 233 nm dalga boyu ve UV dedektörü kullanılmıştır. Discovery Ters faz C18 kolonu ( $250 \times 4,6$  mm), 5  $\mu\text{m}$  partikül çapı ile izokritik pompayla çalışılmıştır. HPLC kolonu, ortam sıcaklığında tutulmuştur. İncelemeler için 20  $\mu\text{l}$  enjeksiyon hacimleri alınmıştır. Ortalama alıkonma süreleri FTN için 7,56 dakika ve MET için 9,93 dakika bulunmuştur. Cihazda anlamlı sinyal oluşturan konsantrasyonlar MET' de 0,125- 2,5 ppm aralığında bulunmuştur. Regresyon katsayısı 0,951 değerindedir. Çalışmanın validasyon parametreleri; seçicilik, doğrusalılık, niceleme sınırı, doğruluk, kesinlik ve geri kazanım olarak belirlenmiştir. Gün içi ve günler arası varyasyon katsayısı, seçilen tüm konsantrasyonlar için % 6,97 veya daha az görülmüştür. Protein çökeltme tekniği sayesinde yöntemin daha hızlı ve kolay gerçekleştiği, çalışma süresini kısalttığı, insan plazması için yapılabilecek metformin çalışmaları için oldukça kullanışlı bir yöntem olduğu tespit edilmiştir.

Huupponen ve ark.[15] metformin'in (MET) plazmada yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi (HPLC) ile analiz edilmesini sağlamışlardır. Fenformin (FFN) iç standart olarak kullanılmıştır. Çalışmada, öncelikle katı faz ekstraksiyon yöntemiyle numune hazırlama süreci ta-

mamlandıktan sonra, analiz Asetonitril mobil faz ve 10 mM potasyum monofosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) tamponu ile pH=7' ye ayarlanarak gerçekleştirilmiştir (40:60, v/v). Mobil fazın akış hızı 1,35 ml/dakika boyunca sabit tutulmuştur. Cihaz 236 nm dalga boyunda ve  $\mu$ Bondapak fenil kolonu (30 cm× 3,9 mm, 10  $\mu$ m milipor) kullanılarak çalışılmıştır. UV dedektörü kullanılmıştır. Yöntemde doğruluk ve tekrarlanabilirlik parametrelerine bakılmıştır. Alıkonma süreleri MET için 2,8 dakika ve FFN için 5,6 dakika' dır. Cihaz için, 0,05 ile 2 ppm değerleri doğrusal aralığında anlamlı kalibrasyon grafikleri değerleri vermiştir. Validasyon parametrelerinden doğruluk için, boş plazma ve tampona eklenen 1 ppm konsantrasyon ile plazmadan Metformin'in geri kazanımı %92 olarak bulunmuştur. Gün içi varyasyon katsayıları 0,05 ve 1 ppm konsantrasyonlarında metformin için % 1,5 ve % 4,3 değerlerinde görülmüştür. Böylece insanlarda ve sıçanlarda plazmada metformin belirlenmesi ve düşük konsantrasyonlarda bile tekrarlanabileceği anlaşılmıştır. Farmakokinetik çalışmalarda kullanılabilir bir yöntem olduğu görülmüştür.

Vasudevan ve ark.[75] metformin'in (MET), gliklazid (GLZ) ve glipizid(GPZ) gibi çok bileşenli tablet dozaj formlarında eş zamanlı tahmini için HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Araştırmacılar, literatürde bu maddelerin tek başlarına analizlerine yönelik yapılan araştırmaların olduğunu ancak eşzamanlı analizine yönelik mevcut bir yöntem olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmalarda sırasıyla kombinasyon 1 ve kombinasyon 2 olmak üzere, MET-GLZ ve MET-GPZ olarak ayarlanmış ve Tolbutamid (TBD) iç standart olarak seçilmiştir. Sistem uygunluk parametreleri; ayırım gücü, teorik tabaka sayısı, LOD ve LOQ, kuyruklanma faktörü, farklı pH , iyonik şiddet ve çözücü bileşimi kullanılarak optimize edilmiştir. Asetonitril mobil fazı ve 75 mM fosfat tamponu (ortofosforik asit) ile pH=7' ye ayarlanarak analizler gerçekleştirilmiştir (35:65). Mobil fazın akış hızı 1 ml/dakikadır ve izokritik pompa kullanılmıştır. Cihaz dalga boyu 225 nm değerindedir ve Diyot dizisi dedektörü ile çalışılmıştır. Analiz süresi 20 dakikadır ve Inertsil C18 kolonu (15 cm× 4,6 mm, 5  $\mu$ m) ile kolon içi 20°C oda sıcaklığında analiz edilmiştir. Alıkonma süreleri MET için 2,14; TBD için 5,89, GLZ için 8,33 ve GPZ için 10,03 dakika olarak bulunmuştur. Validasyon parametreleri olarak doğrusallık, özgüllük, sağlamlık, kesinlik ve doğruluk üzerinde incelemeler yapılmıştır. Konsantrasyon sinyal arasındaki doğrusal ilişki; 50 ppm TBD iç standardı ile MET 62,50- 187,50 ppm, GLZ için 10-30 ppm ve GPZ için de 0,625- 1,875 ppm aralıklarında görülmüştür. Validasyon parametrelerinden doğruluk için; MET- GLZ' de Metformin %100,17 ve Gliklazid %99,89, MET- GPZ' de ise Metformin %100,29 ve Glipizid %99,24 geri kazanımları sağlamıştır. Kesinlik için MET-GLZ ve MET-GPZ yanıt faktörlerinin sırasıyla 0,205; 0,157; 0,258 ve 0,109 RSD değerleri gözlenmiştir. Yapılan çalışma ile bileşenlerin aynı anda ek başka yöntemlere ihtiyaç duyulmadan sağlam ve güçlü bir şekilde



yapıldığını göstermiştir.

Saeed Arayne ve ark.[76] , metformin (MET), simetidin (CİMT), famotidin (FAMT) ve ranitidin (RANT) sentetik karışımlarını tablet dozaj formülasyonlarında ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) kullanarak eş zamanlı olarak analiz etmek için geliştirmişlerdir. Analizler için metanol-su-trietilaminden oluşan (20:80:0.05) mobil faz sistemiyle fosforik asit, fosfat tamponu pH=3' de ayarlanmıştır (85:15). UV dedektörü ve izokritik pompa sistemiyle 229 nm dalga boyunda çalışılmıştır. Mobil fazın akış hızı 1 ml/dakika olarak sabitlenmiştir. PurospHer Star RP18 (250 mm× 4,6 mm, 5 µm partikül çaplı) ters fazlı kolon kullanılarak yöntem boyunca kolon sıcaklığı, oda sıcaklığında tutulmuştur. Analiz süresi 10 dakikadır ve çalışmalar için 20 µl ilaç alınmıştır. Alıkonma süreleri MET için 2,64, CİMT için 4,76, FAMT için 6,81 ve RANT için de 8,12 dakika olarak bulunmuştur. Regresyon katsayıları MET için  $R^2=0,9998$ ; CİMT için  $R^2=0,9979$ ; FAMT için  $R^2=0,9997$  ve RANT için de  $R^2=0,9987$  değerlerindedir. Çalışmada kalibrasyon eğrilerinin tüm ilaçlar için 5-25 ppm değerleri arasında iyi doğrusallık sağladığı görülmüştür. Validasyon parametreleri; özgüllük, sağlamlık, doğrusallık, doğruluk, kesinlik, tespit ve tayin limiti olarak belirlenmiştir. Yöntemin doğruluğunu incelerken 8, 10 ve 12 ppm konsantrasyonlarda yapılan geri kazanım sonuçlarının ortalaması sırasıyla MET için %100,31; CİMT için %101; FAMT için %99,53 ve RANT için %100,96 sonuçları olarak rapor edilmiştir. Aynı konsantrasyonlar ile yüzde bağıl standart sapmaları (%R.S.D) kesinlik parametresini oluşturur ve sırasıyla MET için 1,67; CİMT için 1,33; FAMT için 1,15 ve RANT için 1,29 değerlerinde bulunmuştur. Saptama sınırı (LOD) değerleri MET için 0,071 ppm, CİMT için 0,116 ppm, FAMT için 0,134 ppm ve RANT için de 0,110 ppm değerlerindedir. Tayin sınırı (LOQ) değerleri ise MET için 0,217, CİMT için 0,352, FAMT için 0,405 ve RANT için ise 0,368 ppm değerlerinde bulunmuştur. Tek dalga boyunda metformin ve H2 reseptör agonistleri (Simetidin, Famotidin ve Ranitidin) nin, 4 bileşenin eş zamanlı belirlenmesi için bir HPLC yöntemi geliştirilmesi sağlanmıştır ve bu çalışmalarla insanlardaki farmakokinetik çalışmalara uygulanabilirlik de görülmüştür.

Baokar ve ark.[77] bu çalışmada metformin hidroklorür'ün (MET) ve vildagliptin'in (VIDA) tablet dozaj formunda eşzamanlı tahmini için ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemi geliştirmiş ve valide etmişlerdir. Yöntem, Asetonitril (ortofosforik asit ile) mobil fazı ve 50 mM mono potasyum fosfat ( $KH_2PO_4$ ) kullanarak pH = 3,5'a ayarlanmıştır (70:30, v/v oranında). Çalışmalar UV dedektör ile 215 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Waters HPLC, Lichricart C18 kolonu (250 ×4,60 mm, 5 µm) kullanılmıştır ve analiz süresince mobil fazın akış hızı 1 ml/dk olarak sabit tutulmuştur. İlacın içeriği VIDA için 5-25 ppm

ve MET için 10-50 ppm değerleri arasında 6 konsantrasyon hazırlanarak kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Cihazdan gelen pik alanları, enjekte edilen ilaç numunesinin konsantrasyonlarına karşı çizilmiştir ve bu aralıklarda doğrusallık göstermiştir. Regresyon katsayıları VIDA ve MET için de 0,999 olarak bulunmuştur. Alıkonma süreleri VIDA için 6,64 dakika ve MET için 5,18 dakika ölçülmüştür. Çalışmada üzerinde durulan validasyon parametreleri; doğruluk, doğrusallık, kesinlik ve sağlamlık değerleridir. Doğruluğu değerlendirirken, geri kazanım çalışmaları ile numunelere 3 farklı standart eklenmiştir. VIDA için %99,53 ve MET için %99,71 geri kazanımları bulunmuştur. Yöntemin varyasyon katsayısı, tekrarlanabilirlik üzerinden bağıl standart sapma göz önüne alınıp VIDA için 15,9 ve MET için ise 15,6 olarak gözlenmiştir. Sistem uygunluk parametrelerinden ayırma gücü, kuyruklanma faktörü ve teorik tabaka sayısı üzerinde sonuçlar rapor edilmiştir. Geliştirilen RP-HPLC yöntemi ile, kombine ilaç dozaj formlarından ve ilaç karışımlarından kalite kontrolü yapabilmeyi ve kısa sürede analiz gerçekleşmesini sağlayabileceği rapor edilmiştir.

Fatema ve ark.[78] , metformin hidroklorür (MET) ve gliklazidin (GLZ) tablet dozaj formlarında kombinasyonunu eşzamanlı olarak belirlemek için ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) gerçekleştirmişlerdir. Elüsyon, metanol mobil fazı ile tampon karışımı (ortofosforik asit ve trietilamin) ile gerçekleştirilmiştir (60:40 oranında). Çalışmalar izokritik pompa ile 230 nm UV tespiti kullanılarak yapılmıştır. Ters faz C<sub>18</sub> kolonu (2,6 mm× 250 mm, 5 µm partikül boyutu) analizler için seçilmiştir ve oda sıcaklığında 20 dakika sürede tamamlanmıştır. Mobil fazın akış hızı 1 ml/ dakikada sabit tutulmuştur. Regresyon katsayısı MET için 0,985 ve GLZ için de 0,9996 değerlerindedir. Alıkonma süreleri MET için 2,60 dakika ve GLZ için 17,04 dakikadır. MET'in 1-50 ppm arasındaki konsantrasyonları ve GLZ'in 0,16-8 ppm arasındaki konsantrasyonlarına karşı tepe noktasının altındaki alana karşılık gelen grafik çizilerek standart bir eğri hazırlanmıştır. Bu değerler arasında doğrusallık göstermiştir. Çalışma validasyon parametreleri; duyarlılık, doğruluk, kesinlik ve doğrusallıktır. Metodun doğruluğu, MET için 10, 30, 50 ppm ve GLZ için 1,6; 4,8 ve 8 ppm konsantrasyonlarında 5 tekrarlı ölçülmüştür ve yüzde sapma ile % 0,049 ile % 2,602 arası bulunmuştur. Kesinliği için çalışmada yüzde bağıl standart sapma üzerinden ifade edilmiştir ve % 0,08 – 3,22 aralıklarında verilmiştir. Saptama sınırı (LOD) değerleri MET için 2,24 ppm, GLZ için 0,164 ppm'dir ve tayin sınırı (LOQ) ise MET için 6,77 ppm ve GLZ için 0,542 ppm değerlerindedir. Geliştirilen yöntem, metformin' in yeni formüle edilmiş farmasötik dozaj şekillerinden kolay, kesin ve çok yönlü eşzamanlı tahlil edilmesini sağlamıştır. Yöntemin belirleme gücü MET için % 99,41 ve GLZ için % 99,77 olarak bulunmuştur ve kabul edilebilir olduğu bildirilmiştir.



Porwal ve ark.[79] insan plazmasında metformin(MET), amlodipin(AMLO), glibenklamid(GLBN) ve atorvastatin(ATOR) 'in eşzamanlı olarak belirlenmesi için UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi geliştirmiş ve kullanmışlardır. Mobil faz: Asetonitril ve % 0,1 oranında fosforik asit tamponu ile pH= 3'e ayarlanarak gradyent mod ile çalışılmıştır. Analizler, Water Novapack Fenil (150 mm×4,6 mm, 5 µm partikül çapı ile) kolonu ile gerçekleştirilmiştir ve toplam analiz süresi 12 dakika ve daha az görülmüştür. Kolon sıcaklığı 30°C tutulmuştur ve 227 nm'de çalışılmıştır. Elüsyon sırasında alıkonma süreleri MET için 3,6 dakika, AMLO için 8,9 dakika, GLBN için 9,9 dakika ve ATOR için de 11,0 dakika olarak bulunmuştur. Kalibrasyon eğrisinde, konsantrasyona karşı pik alan oranlarının standart eğri çizimlerini yapabilmek için ardışık altı günde MET için 0,01- 10 ppm, AMLO için 0,025- 5 ppm, GLBN için 0,050- 10 ppm ve ATOR için de 0,01- 5 ppm konsantrasyon aralıklarında doğrusal oldukları görülmüştür. Validasyon parametrelerinde; özgüllük, doğruluk, kesinlik, stabilite ve doğrusallık üzerine incelemeler yapılmıştır. Doğruluk için, ortalama geri kazanım yüzdeleri MET için %92,6; AMLO için %90,2; GLBN için %86,4 ve ATOR için de %88,8 değerlerinde görülmüştür. Kesinlik için ise, pik alanının % bağıl standart sapması (RSD) değeri önemsenmiştir ve MET için 1,66; AMLO için 1,41; GLBN için 1,84 ve ATOR için de 1,21 değerleri ölçülmüştür. Yöntem için uygunluk parametreleri olarak kapasite faktörü, kuyruklanma faktörü ve ayırma gücü ölçülmüştür. Yöntemin özgüllüğünde, ilk kez diyabet ve dislipidemili hipertansiyonda sıklıkla reçete edilen ilaçlar için eşzamanlı belirlenme yöntemi valide edilmiş ve doğrulanmıştır. Metodun hızlı, ekonomik ve basit olması avantaj sağlamaktadır ve kronik diyabette yüksek proteine bağlı ilaçların protein bağlama kapasitesinin uygun tahmini, serum glikoz seviyesindeki dalgalanmalar üzerinde daha iyi kontrol sağlayacağı sonucunu göstermiştir.

Ranetti ve ark.[80] tarafından gerçekleştirilen yöntemde, insan plazmasında glibenklamid'i (GLBN) iç standart olarak kullanarak metformin (MET) ve gliklazid'in (GLZ) oral kullanım sonucu eşzamanlı tespiti için basit yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi geliştirmişlerdir. Elüsyon, Asetonitril: metanol karışımı içeren mobil faz (1:1 v/v) ile 5 mM Sodyum dodesilsülfat ve %85 oranında ortofosforik asit ( $H_3PO_4$ ) tamponu ile pH=3,5'a ayarlanarak gerçekleştirilmiştir. Gradyent pompa ve UV dedektör tespiti kullanılmıştır. Zorbax Eclipse XDB-C<sub>18</sub> (150× 4,6 mm, 5 µm) kolonunda 40°C sıcaklıkta ayırmalar gerçekleştirilmiştir. Cihaz dalga boyu 236 nm'ye ayarlanmıştır ve mobil faz akış hızı 1ml/ dk olarak sabitlemiştir. Alınan ilaç miktarları, enjeksiyon hacimleri 10 µl' dir. Regresyon katsayısı tüm yöntem için R<sup>2</sup>=0,99 olarak tespit edilmiştir. Kalibrasyon eğrisinde, plazma numunelerindeki analitlerin kon-

santrasyonlarıyla doğrusal bir şekilde ilgili sonuçlar üretmek için pik alanlarına karşı oranlarda MET için 0,05-5 ppm; GLZ için 0,049-4,875 ppm arasında doğrusallık gözlenmiştir. Çalışmanın validasyon parametreleri; seçicilik, doğrusallık, doğruluk, kesinlik ve stablitedir. Doğruluk ölçümü için, tüm analitlerde doğrusal regresyonlara göre hesaplama yapılmıştır. Kesinlik parametresinde, her konsantrasyon seviyesi için ve her gün için beş örnek çalışılarak değerler bulunmuştur. İki içinde ortalama değer, gerçek değer %15' i içinde olmalıdır. Sonuçların bu değere uygunluğu görülmüştür. Klinik izleme, biyoyararlanım ve biyoşdeğerlik çalışmalarında, farmakokinetik çalışmalar ve terapötik ilaç takibi gibi uygulamalarda sağladığı zaman ve duyarlılık ile uygun bulunmuştur.

Siddiqui ve ark.[81] tarafından insan serumunda metformin (MET), glimepirid (GPD) ve pioglitazon'un (PGZ) UV dedektörlü bir izokritik ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi sistemi kullanarak kromatografik ayırımı gerçekleştirmişlerdir. Analiz esnasında 254 nm'de Nükleosil C<sub>18</sub> (25× 0,46 cm, 10 µm) kolonu kullanılmıştır. Ayırmlar, oda sıcaklığında Asetonitril mobil fazı: pH=4,3'de fosfat tamponunda (60:40, v/v oranında) 1 ml/ dakika akış hızında gerçekleştirilmiştir. Regresyon katsayıları MET için 0,9996, PGZ için 0,9998 ve GPD için ise 0,9995 olarak bulunmuştur. Analiz süresi 14 dakika olarak rapor edilmiştir. Kalibrasyon eğrisi elde etmek için 0,01- 10 ppm arasında tüm ilaçlar için 7 örnek hazırlanarak değerlendirilmiştir. Validasyon parametreleri arasında; seçicilik, doğrusallık, doğruluk ve kesinlik ele alınmıştır. Doğruluğun incelenmesinde; altı tekrarlı ölçüm için doğruluk ve bağıl standart sapma sırasıyla; %97'den az ve %2'den fazla bulunmamıştır. Kesinlik için ise n=10 tekrarlı gün içi kesinlik % geri kazanım ortalaması % 100,31 ve standart sapma % 1,17 iken, günlerarası geri kazanım % 98,421 ve standart sapma 0,907 olarak bulunmuştur. Tespit sınırı (LOD) değerleri MET için; 0,08 ng/ml, PGZ için; 0,06 ng/ml ve GPD için ise 0,02 ng/ml olarak belirlenmiştir. Tayin sınırı (LOQ) ise MET için 0,5 ng/ml, PGZ için 0,8 ng/ml ve GPD için 0,3 ng/ml olarak ölçülmüştür. Sistem uygunluk çalışmaları ICH yönergesinde belirtildiği gibi yapılmıştır. MET, PGZ ve GPD piklerinin simetrisi analiz edilmiştir ve simetri faktörü 2'den küçük görülmüştür. Plaka tabaka sayısı 3000' den büyük, kapasite faktörü ve çözünürlük 2 ve 7 pikleri arasında bulunmuştur. Geliştirilen RP-HPLC yöntemiyle, MET, PGZ ve GPD' in tek tek ilaç numuneleri ve eşzamanlı analizi için hızlı, doğru, kesin ve kısa analiz süresiyle güvenilir olduğu tespit edilmiştir.

Peraman ve ark. [82] , dozaj formlarında metformin hidroklorür (MET) ve sitagliptin fosfat (SIT) 'ın eşzamanlı belirlenmesi için izokritik, Fotodiyot dizisi dedektörü kullanılan bir ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemi geliştirmişlerdir. Analiz için çalışılan ortam, % 0,2 (k/v) n-heptansülfonik asit ve % 0,2 (v/v) trietilamin

içeren Metanol- su mobil fazı: pH= 3' de ortofosforik asit tamponu ile ayarlanmıştır (%45:55, v/v oranında). 267 nm dalga boyunda çalışılmıştır ve mobil faz, analiz boyunca 1 ml/ dakika akış hızında sabit tutulmuştur. Analizlerde, Qualisil BDS C<sub>8</sub> kolonu (250 mm×4,6 mm, 5 µm) ile çalışılmıştır. metformin' in 50- 450 ppm ve sitagliptin' in ise 10-150 ppm değerleri arasında doğrusallık gösterdiği görülmüştür. Alıkonma süreleri MET için 4,72 dakika ve SIT için ise 21,06 dakika olarak görülmüştür. Analiz süresi 26 dakika olarak rapor edilmiştir. Regresyon katsayısı MET için 0,9998 ve SIT için 0,9996 değerlerinde bulunmuştur. Yöntemin doğrulanması için; özgüllük, doğrusallık, doğruluk, kesinlik, sağlamlık, saptama ve kantifikasyon limiti parametrelerine bakılmış ve ICH yönergelerine göre doğrulanmıştır. Yöntemin doğruluğunda, MET için % 98,87 ile % 101,40 arasında; SIT için ise % 99,81 ile 101,15 arasında geri kazanım sonuçları elde edilmiştir. Kesinlik parametresi için, gün içi ve günlerarası kesinlik üç farklı konsantrasyonda % RSD değerleri olarak % 1,5' in altında bulunmuş ve yöntemin yeterince kesin olduğunu göstermiştir. Tespit sınırı (LOD) değeri MET için 0,4308 ppm ve SIT için 0,083 ppm'dir. Tayin sınırı (LOQ) değeri ise MET için 1,421 ppm ve SIT için 0,2766 ppm olarak bulunmuştur. Geliştirilen yöntem MET ve SIT' in eşzamanlı belirlenmesinin basit, kesin bir RP-HPLC yöntemi olmasının yanında çeşitli stres koşulları ile yapılan çalışmalarda stres bozulmasından kaynaklanan 15 bozunma ürününün varlığından etkilenmediği ve yöntemin kararlı ve özgül olduğunu gösterdiği ifade edilmiştir.

Zarghi ve ark.[83] , plazmada metformin (MET) miktarının belirlenmesi için iyon çifti HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışmalarda fenitoin (FTN) iç standart olarak kullanılmıştır. UV dedektörlü ve 235 nm dalga boyunda çalışılmıştır. Asetonitril mobil fazı: pH= 5,1' de 10 mM sodyum-dodesilsülfat, 10 mM sodyum dihidrojen fosfat ve % 100 distile su ile tampon hazırlanarak analizler gerçekleştirilmiştir (40:60 oranında). Analizler esnasında µbondapak C<sub>18</sub> kolonu (150× 4,6 mm) kullanılmıştır ve mobil faz 1,5 ml/ dakika akış hızında sabit tutulmuştur. Alıkonma süreleri MET için 3,4 dakika ve FTN için 4,5 dakikadır. Analiz süresi 6 dakika olarak rapor edilmiştir. Regresyon katsayısı, R<sup>2</sup>= 0,999 değerine eşit bulunmuştur. Kalibrasyon eğrisi, 0,2- 2,5 ppm değerleri arasında doğrusal bulunmuştur. Validasyon parametrelerinde; doğrusal aralık, doğruluk ve LOD çalışmaları yapılmıştır. Doğruluk için, 6 konsantrasyonda ortalama geri kazanımı % 100,1 olarak ölçülmüştür. Tespit sınırı (LOD) değeri 0,02 ppm bulunmuştur. Varyasyon katsayısı ile, metformin' in rutin ölçümü için kabul edilebilir oranın % 6'dan az olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Geliştirilen iyon çifti HPLC yönteminin, tek adımlı ekstraksiyon prosedürü kullanılarak plazmadaki düşük ilaç konsantrasyonlarında metformin' in belirlenmesini sağlayan hızlı, hassas ve yüksek doğrulukta bir yöntem olduğu sonucuna

ulaşmıştır. Numune hazırlama sadece protein çökelmesini içerir ve insanlarda farmakokinetik çalışmalar için uygulanabilirliğini de gösterdiği görülmüştür.

Arayne ve ark.[84] , tablet formunda metformin hidroklorür (MET) ' ün ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemiyle analiz edilmesi için yöntem geliştirmişlerdir. İç standart olarak diazepam (DPZ) kullanılmıştır. UV-Vis dedektör sistemi ile 233 nm dalga boyunda çalışılmıştır. Gradyent pompa sistemi kullanılarak oda sıcaklığında, mobil faz; 0,5 ml/ dakika akış hızında analiz boyunca sabit tutulmuştur. Analizler, metanol-su karışımı mobil fazı ile hazırlanmıştır (30:70, v/v oranında). C<sub>18</sub> analitik ters faz  $\mu$ -bondapack (0,4× 25 cm; 0,5  $\mu$ m partikül boyutu) kolonu analizlerde kullanılmıştır. Alıkonma süreleri MET için 4,4 dakika ve DPZ için ise 6,1 dakikadır. Regresyon katsayısı R<sup>2</sup>= 0,9995 değeri olarak bulunmuştur. 0,312-5 ppm konsantrasyon aralığında doğrusallık görülmüştür. Validasyon parametrelerinde; doğrusal aralık, doğruluk, hassasiyet, tespit ve kantifikasyon limitleri ölçülmüştür. Yöntemin doğruluğu incelenirken, tablette bulunan MET'in geri kazanım değerine bakılarak % 98,88 olduğu rapor edilmiştir. Tespit sınırı (LOD) 0,1 ppm değerinde ve Tayin sınırı (LOQ) değeri ise 0,3 ppm değerlerinde görülmüştür. Varyasyon katsayısının (C.V), MET'in 5 ppm konsantrasyonunda 0,32 değerinde ve DPZ' nin 40 ppm konsantrasyonunda 0,19 değerinde olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca sistem uygunluğu, beş tekrarlı analiz ile hem metformin hem dahili standart yüzde varyasyon katsayısı (%CV) ve alıkonma süresi, sistemin uygunluğunu gösteren  $\pm$ % 2 değeri içinde görülmüştür. Yöntemin yüksek duyarlılığı ve tekrarlanabilirliği ile hızlı, doğru, ekonomik ve seçici olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda kolaylık, maliyet açısından etken madde analizlerinde yaygın olarak kullanılan spektrofotometrik ve kolorimetik yöntemlerin uygulamalarının azaldığı görülmektedir. Bu azalma, literatürde seçicilik, duyarlılık ve kesinliği belirtilen yöntemlerle istenilen düzeyde sağlanmasıyla ilişkilendirilmektedir. Diğer bir ifadeyle metformin' in en nadir fakat ölümcül olan yan tesiri laktik asidoz olarak bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında özellikle biyolojik numunelerden tedavi sırasında etken maddenin analizinin önem taşıdığı ve bunun için de oldukça duyarlı yöntemlere ihtiyaç duyulduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle kromatografinin uygulanabilecek en uygun yöntem olduğu görülmektedir. Yapılan literatür araştırmasında sadece geliştirilen yöntem değil, numune hazırlama basamağının da yöntemin doğruluğu ve kesinliği açısından anahtar rol oynadığı görülmektedir. Biyolojik numunelerde, klasik ekstraksiyon yöntemlerinin özellikle yöntemin duyarlılığını kısıtladığı, zaman alıcı ve uğraştırıcı oldukları rapor edilmiştir. Bu aşamanın önemi dikkate alınarak katı faz ekstraksiyonu, ultrafiltrasyon ve protein çöktürme gibi teknikler

kullanılarak analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Literatür çalışmalarında metformin ile birlikte DPP-4 inhibitörleri (Linagliptin, vildagliptin) ve sülfonilüreler (Gliklazid, glipizid) gibi diğer antidiyabetik ilaçların birlikte incelenmesi; klinik anlamda görülebilecek etkililik ve plazma, idrar gibi örneklerdeki izlenebilirlik açısından faydalı bir karşılaştırma yapılmasına olanak sağlamıştır[11,71]. Rapor edilen çalışmalar incelendiğinde yöntemlerin tümünde yukarıda bahsedilen validasyon parametrelerinin kabul edilebilir değerler içerisinde olduğu görülmektedir.

## KAYNAKÇA

1. **Coşansu G.** Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, **2015**; 31:1-6.
2. **Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N.** Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, **2021**; 12: 1-13.
3. **Kim HW.** Metabolomic Approaches to Investigate the Effect of Metformin: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, **2021**; 22.
4. **Attimarad M, Nair AB, Sreeharsha N, Al-Dhubiab BE, Venugopala KN, Shinu P.** Development and Validation of Green UV Derivative Spectrophotometric Methods for Simultaneous Determination Metformin and Remogliflozin from Formulation: Evaluation of Greenness. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **2021**; 18, 448.
5. **Rena G, Hardie DG, Pearson ER.** The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, **2017**; 60, 1577–1585.
6. **Jabbour S, Ziring B.** Advantages of Extended-Release Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Postgraduate Medicine*, **2011**; 123 [1] : 16- 23.
7. **Ünal AZ.** Metforminin Bazı Kemoterapötik İlaçlarla Etkileşmesinin İn Vitro Olarak Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2016.
8. **Saisho Y.** Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2015; 15 [3]: 196-205.
9. **Algire C, Moiseeva O, Deschenes-Simard X.** Metformin Reduces Endogenous Reactive Oxygen Species and Associated DNA Damage. *Cancer Prevention Research*, **2012**; 5: 536-543.
10. **Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, Igelmann S, Huot G, Cadar AE, Bourdeau V, Pollak MN, Ferbeyre G.** Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NFκB activation. *Aging Cell*, **2013**; 12(3): 489-98.
11. **Bratty MA, Alhazmi HA, Javed SA, Lalitha KG, Asmari M, Wölker J, Deeb SE.** Development and Validation of LC–MS/MS Method for Simultaneous Determination of Metformin and Four Gliptins in Human Plasma. *Chromatographia*, **2017**.
12. **Ali MS, Rafiuddin S, Ghori M, Kahtri AR.** Simultaneous Determination of Metformin Hydrochloride, Cyanoguanidine and Melamine in Tablets by Mixed-Mode HILIC. *Chromatographia*, **2008**; 67: 517–525.
13. **Umbarkar RP, Mittal A, Charde MS.** Validated Stability-Indicating Assay

UHPLC Method for Simultaneous Analysis of Saxagliptin and Metformin in Fixed-Dose Combinations. *Platinum Open Access Journal*, **2022**; 12/ 3: 2729 – 2744.

14. **Kumar AP, Aruna G, Rajasekar K, Jayachandra Reddy P.** Analytical Method Development And Validation Of Alogliptin And Metformin Hydrochloride Tablet Dosage Form By RP-HPLC Method. *International Bulletin of Drug Research.*, **2013**; 3(5): 58-68.
  15. **Huupponen R, Ojala-Karlsson P, Rouru J, Koulu M.** Determination of metformin in plasma by highperformance liquid chromatography. *Journal of Chromatograph*, **1992**; 583: 270-273.
  16. **Desai D, Wong B, Huang Y, Ye Q, Tang D, Guo H, Huang M, Timmins P.** Surfactant-Mediated Dissolution of Metformin Hydrochloride Tablets: Wetting Effects Versus Ion Pairs Diffusivity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2014**; 103:920–926.
  17. **Olgun N, Yalın H, Demir HG.** Diyabetle Mücadelede Diyabet Risklerinin Belirlenmesi ve Tanılama. *Turkish Family Physician*, **2011**; 2(2) : 41-49.
  18. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*, 2010;33(1):11-61.
  19. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*, 2011;34 (1):11-61.
  20. **Sürücü H A.** Diyabet Özyönetim Eğitimi, Grup Temelli Eğitim ve Bireysel Eğitim. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu (Elektronik Dergi), **2014**; 7 (1) : 46- 51.
- Erişim: <https://dergipark.org.tr/pub/deuhfed/issue/46810/587021>
21. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *DIABETES CARE*, VOLUME 28, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2005.
  22. **Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR.** Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, **2005**; 22: 497- 502.
  23. **Dinççağ N.** Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, **2011**; 18: 181- 223.
  24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *DIABETES CARE*, VOLUME 36, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2013.
  25. **Sousa VD, Zauszniewski JA, Musil CM, Lea P JP, Davi SA.** Relationships Among Self- Care Agency, Self- Efficacy, Self-Care, and Glycemic Control. *Research and Theory for Nursing Practice: An International Journal*, **2005**; 19 (3) : 217- 230.
  26. **Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J.** IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research And Clinical Practise Journal*, **2011**; 94: 311- 321.



27. **Salmanoğlu M.** Tip 2 Diyabetin Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavisi. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*, **2019**; 7 (3): 20- 23.
28. **Kayaalp SO.** *Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2.* 13, Ankara: Pelikankitabevi, **2011**.
29. **Ecemiş G C, Atmaca H.** Oral antidiyabetik ajanlar. *Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi*, **2011**; 29: 23- 29.
30. **Kaya A.** Tip 2 DM'de oral antidiyabetik tedavi. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi.
31. **Blagosklonny MV.** An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Discov Today*, **2007**; 12(5-6): 218-224.
32. Erişim için <https://go.drugbank.com/drugs/DB00331>. Erişim tarih:20.02.2022
33. Erişim için <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14219>. Erişim tarih: 03.02.2022
34. **Meštrović T.** Erişim: <https://www.news-medical.net/health/Metformin-Chemistry.aspx>. Erişim tarihi: 06.05.2022
35. **Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM.** Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clinical Pharmacokinetics*, **2011**; 50 (2) : 81-98.
36. **Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE.** Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, **2012**; 22(11): 820-827.
37. **Yenmiş G.** Metformin, Diyabet ve Meme Kanseri Üçgeni. *Tıp Fakültesi Klinikleri*, **2020**; 3 (2): 55-64.
38. **Correia S, Carvalho C, Santos MS, Seiça R, Oliveira CR, Moreira PI.** Mechanisms of Action of Metformin in Type 2 Diabetes and Associated Complications: An Overview. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2008**; 8: 1343-1354.  
Erişim: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/deuhfed/issue/46810/587021>
39. **Galuska D, Zierath J, Thörne A, Sonnenfeld T, Wallberg-Henriksson H.** Metformin increases insulin-stimulated glucose transport in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes Metab.*, **1991**; 17: 159-63.
40. **Sarabia V, Lam L, Burdett E, Leiter LA, Klip A.** Glucose Transport in Human Skeletal Muscle Cells in Culture Stimulation by Insulin and Metformin. *J. Clin. Invest.*, **1992**; 90: 1386-1395.
41. **Rossetti L., De Fronzo RA., Gherzi R, Stein P, Andraghetti G, Falzetti G, Shulman GI, Klein-Robbenhaar E, Cordera R.** Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats: in vivo and in vitro correlations. *Metabolism*, **1990**; 39: 425-35.
42. **Bailey CJ, Puhah JA.** Effect of metformin on glucose metabolism in mouse



- soleus muscle. *Diabetes Metab.*, **1986**; 12: 212-18.
43. **Boden G.** Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, **1997**; 46: 3-10.
  44. **McGarry J D.** Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, **2002**; 51: 7-18.
  45. **Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferrannini E, Ventura MM, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB.** Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM – evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes*, **1994**; 43: 920-8.
  46. **Lupi R, Del Guerra S, Fierabracci V, Marselli L., Novelli M, Patanè G, Boggi U, Mosca F, Piro S, Del Prato S, Marchetti P.** Lipotoxicity in Human Pancreatic Islets and the Protective Effect of Metformin. *Diabetes*, **2002**; 51: 134-137.
  47. **Patane G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F.** Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes*, **2000**; 49: 735-40.
  48. **Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, Zhou G, Williamson J M, Ljunqvist O, Efendic S, Moller DE, Thorell A, Goodyear LJ.** Metformin Increases AMP-Activated Protein Kinase Activity in Skeletal Muscle of Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **2002**; 51(7): 2074-2081.
  49. **Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE.** Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, **2001**; 108 (8): 1167-1174.
  50. **Woods A, Johnstone SR, Dickerson K, Leiper FC, Fryer LGD, Neumann D, Schlattner U, Wallimann T, Carlson M, Carling D.** LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Curr Biol*, **2003**; 13 (22): 2004-2008.
  51. **Winder WW, Hardie DG.** AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol.*, **1999**; 277 (1): E1-10.
  52. **Chen ZP , McConell GK, Michell BJ, Snow RJ, Canny BJ, Kemp BE.** AMPK signaling in contracting human skeletal muscle: acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **2000**; 279 (5): 1202-1206.
  53. Erişim için: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/594/smpc#gref>
  54. **Karşıdağ K.** İnsülin Dışı Antidiyabetik İlaçlar. İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji Metabolizma Bilim Dalı. Erişim için <https://www.gunceltipderneği.org/pdf/8/kubilay-karsidag-0211.pdf>.

55. **Kavaklı B, Sargın M, Gümüş M.** Diabetes Mellitus'un Akut Metabolik Komplikasyonları - III: Laktik Asidoz. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri*, **1998**; 9: 718- 719.
56. **Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE.** Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*, **2017**; 9: 1586-1593.
57. Tizard I A. Immunology:An introduction, Holy-Saunders Japan,Saunders College Publishing 1984, 80-104.
58. Aras K,Erşen G. Klinik Biyokimya. Beşinci Baskı. Ankara. Hacettepe-Taş Kıtapçılık Ltd.Şti., 79-82.
59. Aydınoglu S. İlaç Analizlerinde Ayırma Teknikleri ve Kromatografi. Çukurova Üniversitesi Ders notu. Yayınlanmamıştır.
60. Erişim: <https://evrimagaci.org/kromatografi-nedir-ve-hangi-alanlarda-kullanilir-farkli-kromatografi-teknikleri-nelerdir-9897>. Erişim tarihi: 23.03.2022
61. **Ettre LS, Sakodynskii K I. M. S.** Tswett and the Discovery of Chromatography I: Early Work (1899-1903). *Chromatographia*, **1993**; 35 (3/4): 223-231.
62. **Eser B, Sepici Dinçel A.** Kromatografiye Giriş, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Kullanımında Basit İpuçları. *Journal of Health Services and Education*, **2018**; 2 (2): 51-57.
63. Erişim: [http://docs.neu.edu.tr/staff/serdar.susever/13%20kolonkromatografi-si\\_99.pdf](http://docs.neu.edu.tr/staff/serdar.susever/13%20kolonkromatografi-si_99.pdf). Erişim tarihi: 23.03.2022
64. Erişim: <https://depo.btu.edu.tr/dosyalar/kimyamuh/Dosyalar/Kromatografi.pdf>. Erişim tarihi: 23.03.2022
65. **Crouch SR, West DM, Holler FJ, Skoog DA.** *Fundamentals Of Analytical Chemistry 8th Edition*. Brooks/Cole,**2003**.(Baskı yeri ve sayısı bulunmamaktadır.)
- 66.Erişim:[http://www.megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/Kromatografik%20Analizler.pdf](http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Kromatografik%20Analizler.pdf) Erişim tarihi: 19.04.2022
67. Erişim: <http://okanongan.blogspot.com/2015/01/hplc-yuksek-performans-sivi.html> . Erişim tarihi: 19.04.2022
68. **Harris DC, Lucy C A.** *Quantitative Chemical Analysis 10th edition*.10, USA: Macmillan Science & Educ, **2020**.
69. **Al- Rimawi F.** Development and validation of an analytical method for metformin hydrochloride and its related compound (1-cyanoguanidine) in tablet formulations by HPLC-UV. *Talanta*, **2009**; 79: 1368–1371.
70. **Cheng CL, Chou CH.** Determination of metformin in human plasma by high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection. *Journal of Chromatography B*, **2001**; 762: 51–58.
71. **Charles BG, Jacobsen NW, Ravenscroft PJ.** Rapid Liquid-Chromatographic Determination of Metformin in Plasma and Urine. *Clinical Chemistry*, **1981**; 27/3: 434- 436.

72. **Merey HA , Ramadan NK, Diab SS, Moustafa AA.** Chromatographic methods for the simultaneous determination of binary mixture of Saxagliptin HCl and Metformin HCl. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, **2017**; 55 (2): 311- 317.
73. **Vesterqvist O, Nabbie F, Swanson B.** Determination of metformin in plasma by high-performance liquid chromatography after ultrafiltration. *Journal of Chromatography B*, **1998**; 716: 299-304.
74. **Chhetri HP, Thapa P, Schepdael AV.** Simple HPLC-UV method for the quantification of metformin in human plasma with one step protein precipitation. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **2014**; 22 (5): 483- 487.
75. **Vasudevan M, Ravi J, Ravisankar S, Suresh B.** ION-pair liquid chromatography technique for the estimation of metformin in its multicomponent dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2001**; 25: 77-84.
76. **Arayne MS, Sultana N, Zuberi MH, Siddiqui FA.** Simultaneous Determination of Metformin, Cimetidine, Famotidine, and Ranitidine in Human Serum and Dosage Formulations Using HPLC with UV Detection. *Journal of Chromatographic Science*, **2010**; 48: 721- 725.
77. **Baokar SB, Mulgund SV, Ranpise NS.** Development and Validation of RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Vildagliptin and Metformin. *Research J. Pharma. Dosage Forms and Tech.*, **2013**; 5(2): 95-98.
78. **Fatema K, Rahman MZ, Haque T, Kalam Azad MA, Reza MS.** Development and Validation of a Simple Method for Simultaneous Estimation of Metformin Hydrochloride and Gliclazide in Tablets by using Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.*, **2010**; 9(2): 83-89.
79. **Porwal PK, Talele GS.** Development of validated HPLC-UV method for simultaneous determination of Metformin, Amlodipine, Glibenclamide and Atorvastatin in human plasma and application to protein binding studies. *Bulletin of Faculty of Pharmacy Cairo University*, **2016**; 55 (1).
80. **Ranetti MC, Ionescu M, Hinescu L, Ionica E, Anuta V, Ranetti AE, Stecoza CE, Mirciou C.** Validation Of A HPLC Method For The Simultaneous Analysis Of Metformin And Gliclazide In Human Plasma. *Farmacia*, **2009**; 57(6): 728-735.
81. **Siddiqui FA, Sher N, Zubair A, Shamshad H, Shafia N, Mirzab AZ.** Analysis of metformin, glimepiride and pioglitazone in human serum and its application to pharmacokinetics. *Anal. Methods*, **2013**; 5: 5096–5104.
82. **Peraman R, Gowra CS, Reddy YP, Peruru KK.** Stability-Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Metformin Hydrochloride and Sitagliptin Phosphate in Dosage Forms. *Chromatographia*, **2013**; 76: 1153–1162.
83. **Zarghi A, Foroutan SM, Shafaati A, Khoddam A.** Rapid determination of

metformin in human plasma using ion-pair HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2003**; 31: 197-200.

84. **Arayne MS, Sultana N, Zuberi MH.** Development And Validation Of RP-HPLC Method For The Analysis Of Metformin. *Pak. J. Pharm. Sci.*, **2006**; 19(3): 231-235.

## **BÖLÜM 17**

### **miRNA VE PROSTAT KANSERİ İLİŞKİSİ**

*Hüseyin EKEN<sup>1</sup>, Sema MISIR<sup>2</sup>,  
Yüksel ALİYAZICIOĞLU<sup>3</sup>*

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

2 Doç.Dr. PhD, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye., smisir@cumhuriyet.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-5919-3295

3 Karadeniz Teknik Üniv. Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bölümü, Tıbbi Biyokimya Trabzon, Türkiye.

## 1. MikroRNA

### 1.2. Giriş

İnsan genomunun yalnızca %2'si proteinlerin sentezlenmesinde kullanılırken (*Filella et al., 2017*), genomun protein kodlamayan kısmının önemsiz olduğu düşüncesi küçük RNA moleküllerinin keşfiyle ortadan kalkmıştır (*Kim et al., 2011*). Küçük RNA sınıfında yer alan mikroRNA'lar (miRNA) protein kodlamayan (non-coding) RNA molekülleridir. miRNA'lar gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası negatif düzenleyicileri olarak fonksiyon gösterirler (*Filella et al., 2017*).

miRNA'ların hem normal fizyolojik hemde patolojik süreçlerde önemli fonksiyonlara sahip olması onları genomun önemli bileşenleri haline getirmektedir (*Kutter et al., 2008*). Bu moleküllerin insan genomunun %30-60'nın ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir (*Lewis et al., 2005, Monroig et al., 2013*). miRNA'lar hücre proliferasyonu, apoptoz, gelişim ve metabolizma gibi çeşitli biyolojik süreçlerde kritik rollere sahiptir (*Misir et al., 2021*). miRNA'ların, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler, inflamatuvar gibi pek çok hastalığın gelişiminde anahtar rol oynadıkları yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (*Small et al., 2011, Khan et al., 2019*).

### 1.3. miRNA Biyogenez ve Fonksiyonu

miRNA'lar, primiRNA olarak RNA polimeraz II enzimi tarafından genomik DNA'dan sentezlenip, 5'cap ve 3'poli A kuyruklarına sahip sap-ilmik yapısındadır. İkinci adımda nükleus içinde yer alan Drosha ve kofaktörü Pasha pri-miRNA'yı belirli bölgelerden keserek pre-miRNA oluşturulur. pre-miRNA 60-70 nükleotid uzunluğunda sap-ilmik formundadır (*Denli et al., 2004*). Exportin-5 ve Ran-GTP aracılığıyla pre-miRNA'lar çekirdekten sitoplazmaya taşınır (*Yi et al., 2003*). Olgun miRNA'ların oluşumu; pre-miRNA'lar sitoplazmada Dicer RNAaz tarafından kesilerek iki miRNA dizisi içeren yaklaşık 22 nükleotidden oluşan çift sarmallı bir RNA oluşturulur. Bu çift iplikli yapının bir ipliği olgun miRNA'yı içermektedir. RNA kaynaklı susturma (RISC) kompleksinde yer alan Argonaute 2 (Ago2) proteini, daha kararlı olan ipliği seçerek RISC kompleksine dahil eder ve bu sayede RISC kompleksi aktif hale gelir (*Matranga et al., 2005*).

miRNA'lar kendi nükleotid dizilerine komplimenter hedef genleri tanıma özelliğine sahiptir. Tek zincirli miRNA'yı içeren aktif haldeki RISC kompleksi baz eşleşme özelliği ile mRNA'ya bağlanarak translasyonunun inhibisyonuna ve/veya mRNA'nın yıkımına neden olur (*Yekta et al., 2004*). Her bir miRNA'nın yüzlerce farklı mRNA molekülünü hedeflediği tahmin edilmektedir, bu da insan mRNA'larının çoğunluğunun miRNA'lar tarafından düzenlendiği fikrini desteklemektedir (*Baek et al., 2008*). Olgun miRNA ipliği RISC'e dahil edildikten sonra, miRNA-RISC (miRISC) kompleksi yardımıyla mRNA hedeflerine yönlendirilir (*Martinez et al., 2004*).

mi-RISC'deki olgun miRNA'nın 5' ucu (2-8 nükleotit bölgesi), yaklaşık 6-8 nükleotidlik bir diziyi tanıyarak mRNA'nın 3'UTR'sine bağlanmasını sağlayan tohum bölgesi olarak adlandırılır. Ayrıca miRNA'lar, hedef mRNA'nın ORF (açık okuma çerçevesi) bölgesine bağlanabilir (*Kent et al., 2006*). mi-RISC'nin mRNA'ya bağlandığı dizideki tamamlayıcılık derecesine bağlı olarak, mRNA'nın translasyonu inhibe edilir veya mRNA yıkılır (*Hata et al., 2016*). ORF bölgesi içindeki bağlanma, yüksek oranda tamamlayıcılık gösterir ve Ago2 tarafından mRNA'nın yıkımıyla sonuçlanır (*Kent et al., 2006*).

## 2. Prostat Kanseri ve miRNA

Prostat kanseri (PCa), erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır (*Rawla et al., 2019, Ziaran et al., 2015*). Prevalansı gelişmiş ülkelerde yaygın olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelere bu kanser türünün oluşum oranları artmaktadır (*Center et al., 2012*). Agresif PCa hücreleri vücudun diğer bölgelerine, özellikle lenf düğümlerine ve kemiklere metastaz yapmaktadır (*Schmid-Alliana et al., 2018*). Tüm bu bilgiler ışığında prostat kanserinin ölüm nedenleri arasında önemli bir yere sahip olması, bu hastalığın tanı ve tedavisinin önemini arttırmaktadır. miRNA ve PCa patogenezi arasındaki ilişkiye dair literatürde pek çok çalışma yer almaktadır (*Fendler et al., 2011*). Prostat kanserinde miRNA profili hakkında ilk rapor 2007'de yayınlanmıştır. Prostat kanserine özgü miRNA ekspresyon profilini belirlemek için 6 prostat kanseri hücre hattı, 9 prostat kanseri ksenograft örneği ve 13 klinik prostat doku örneği kullanıldı. miRNA ekspresyon profili bir oligonükleotit dizi hibridizasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. İyi huylu tümörler ve karsinom tümörleri arasında 51 ayrı miRNA'nın farklı ekspresyonu tespit edildi. Bunlardan 37'si karsinom örneklerinde down regüle ve 14'ünün up regüle olduğu belirtilmiştir. Böylece prostat kanserinin gelişimi ve/veya ilerlemesinde rol oynayan önemli olabilecek miRNA'lar belirlenmiştir (*Porkka et al., 2007*).

### 2.1. Prostat Kanseri Patogenezinde miRNA'ların Rolü

miRNA'lar onkogen (onkomiR) veya tümör süpresör olarak fonksiyon gösterirler, sırasıyla tümör süpresör genlerini inhibe ederek veya onkogenleri aktive ederek karsinogenezde yer aldıkları bilinmektedir (*Lan et al., 2015*).

### 2.2. Tümör Süpresör miRNA'lar

#### 2.2.1. Let-7 ailesi

Prostat kanseri dahil olmak üzere pek çok kanser türünde tümör süpresör olarak fonksiyon gösterdiği belirtilmiştir. Let-7'nin ekspresyon seviyelerinin azalması zayıf klinik prognoz ile ilişkilidir (*Takamizawa et al.,*

2004). Dong ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada let-7a'nın ektopik ekspresyonunun, E2F2 ve siklin D2'nin ekspresyonunu down regüle ettiği ve hücre döngüsünün inhibisyonunu düzenlediği belirtilmiştir (Dong et al., 2010). Let-7c'nin *in vitro* ve *in vivo* olarak PCa hücrelerinde tümör supresör olarak hareket ettiği belirtilmektedir. Ayrıca, klinik PCa örneklerinde let-7c ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Let-7c'nin PCa hücre proliferasyonunda önemli bir rol oynadığı ve terapötik uygulamalar için kullanılabilirliği belirtilmektedir (Nadiminty et al., 2012).

### 2.2.1. miR-15a /16

miR-15a ve miR-16-1'nin prostat kanserinde tümör supresör olarak hareket ettiği ve Bcl-2, siklin D1 ve Wnt3a gibi çoklu onkogenlerin düzenlenmesinde rol oynadığı belirtilmektedir (Bonci et al., 2008). PCa hücreleri ve tümör destekleyici stromal hücreleri arasındaki etkileşimlerin araştırılmasıyla, miR-15a ve miR-16'nın prostat tümörlerini çevreleyen fibroblastlarda da down regüle edildiği gösterilmiştir. Ayrıca fibroblast büyüme faktörü 2'nin (FGF2) ve reseptörü FGFR-1'in miR-15a/miR-16'nın hedef molekülleri olduğu belirtilmiştir. Bu iki molekülün, kanser hücresinin sağ kalınımı, proliferasyonu ve migrasyonunu arttırmak için hem stromal hem de tümör hücrelerinde önemli roller oynadığı bilinmektedir (Musumeci et al., 2011). Ayrıca miR-16'nın, hücre döngüsü ve proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı, sikline bağımlı kinaz1 (CDK1) ve sikline bağımlı kinaz2'nin (CDK2) ekspresyonu da baskıladığı belirtilmiştir. Tüm bu veriler ele alındığında miR-15a ve miR-16'nın PCa'da tümör supresör olarak rol oynadığı belirtilmektedir (Takeshita et al., 2010).

### 2.2.2. miR-34 ailesi

miR-34'ün (miR-34a, miR-34b ve miR-34c) pekçok farklı kanser türünde, p53 tarafından uyarılan tümör supresör etkisinin olduğu belirtilmiştir (Küçük Hüseyin et al., 2013). miR-34a'nın PCa dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde sıklıkla down regüle edildiği belirtilmektedir. Lodygin ve arkadaşları PCa hücrelerinde yaptıkları çalışmada, miR-34a'nın CDK6'yı hedefleyerek G1 fazında hücre döngüsünü durdurduğunu ve apoptozu indüklediğini göstermişlerdir (Lodygin et al., 2008). Yapılan bir başka çalışmada miR34a CD44'ü hedefleyerek PCa metastazını inhibe ettiği belirtilmiştir (Liu et al., 2011). HuR, Bcl-2 ve SIRT1 anti-apoptik genlerin ekspresyonlarının miR-34a tarafından baskılanması sonucu PCa hücrelerinde ilaç direncinin azaltılabileceği belirtilmektedir (Kojima et al., 2010). miR-34a'nın PCa'daki bir diğer önemli hedefi c-Myc'dir. c-Myc'nin baskılanması, c-Myc-Skp2-Miz1 transkripsiyonel kompleksinin aktivitesini bozar, hücre migrasyonu ve invazyonun bir düzenleyicisi olan RhoA'yı baskılar (Chan et al., 2010). Majid ve arkadaşları yaptıkları çalışmada miR-34b'nin PCa'da epigenetik olarak susturulmuş bir tümör supresör olduğunu göstermişlerdir. miR-34b'nin over ekspresyonu sonucu demetilas-



yon ve aktif kromatin modifikasyonlarını indükleyen DNA metiltransferaz (DNMT), histon deasetilaz (HDAC) ekspresyonlarının azaldığı belirlendi. miR-34b'nin antiproliferatif ve anti-migrasyon/invaziv etkilerinin kısmen AKT yolağı ve EMT moleküllerinin down regülasyonu aracılığıyla olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular miRNA'nın düzensizliği ile metilasyon/kromatin modifikasyonu arasındaki ilişkiye yeni bir bakış açısı getirmektedir. PCa'nın tedavisi için miRNA'ların epigenetik düzenlenmesini hedefleyen yeni stratejilerin geliştirilmesi için güçlü bir bakış açısı sağlar. (*Majid et al., 2013*).

### 2.2.3. miR-133

miR-133a/b'nin over ekspresyonunun hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve prostat kanserinde dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde hücre apoptozunu indüklediği belirtilmiştir (*Kano et al., 2010*). miR-133a/b'nin prostat kanseri hücre hatlarında (PC3 ve DU145) ekspresyon seviyesinin düşük olduğu ve ektopik ekspresyonunun hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (*Tao et al., 2012*). Kojima ve arkadaşları prostat kanseri hastalarında yapmış oldukları çalışmada miR-133a'nın ekspresyon seviyesinin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca miR-133a'nın over ekspresyonu sonucu PC3 ve DU145 hücre hatlarında purin nükleozid fosforilazın (PNP) ekspresyonunun düzenlendiği gösterilmiştir. PNP geninin susturulması sonucu, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunun inhibe edildiği belirtilmiştir (*Kojima et al., 2012*).

### 2.2.4. miR- 143

miR-143'ün prostat kanserinde KRAS, p-ERK1/2 ve siklin D1'i hedefleyerek ekspresyon seviyelerini düzenlediği ve prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonu, migrasyonunda rol oynadığı belirtilmiştir. Bu bulgular prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesi için potansiyel bir tümör baskılayıcı miRNA olduğunu ve ayrıca PCa tedavisi için yeni bir yaklaşım sağlayabileceğini destekler (*Xu et al., 2011*). Ma ve arkadaşlarının prostat kanseri hücre hattında (LNCap) yaptıkları çalışmada, miR-143'ün, hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak apoptozu indüklediğini göstermişlerdir (*Ma et al., 2017*). Yapılan bir başka çalışmada, miR-143'ün hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 5'i (ERK5) hedef aldığı ve hücre proliferasyonunu, sağkalımı düzenleyen bir tümör supresör olduğunu gösterildi (*Clapé et al., 2009*). PCa'nın kemik metastazı üzerinde yapılan bir çalışmada miR-143'ün downregüle edildiği belirtildi. miR-143'ün E-cadherin ve fibronektin ekspresyon seviyelerini düzenlediği ve epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) baskılayarak PC3 hücrelerinin metastazını engelleyebileceği gösterildi (*Peng et al., 2011*). Bu veriler birlikte ele alındığında, miR-143 prostat kanserinde bir tümör supresör olarak fonksiyon gösterir.

### 2.2.5. miR- 145

miR-145 tümör supresör olarak fonksiyon gösterir, PCa hücre hatlarında ve doku örneklerinde sıklıkla down regüledir (*Zaman et al., 2010*). Liu ve arkadaşları prostat kanserinde yaptıkları çalışmada, miR-145-5p / PLD5 ilişkisi ve bu molekülerin hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. miR-145-5p'nin over ekspresyonunun, PLD5-onkojenik etkilerini azalttığı ve PCa hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu ve metastazını inhibe ettiği belirtilmiştir (*Liu et al., 2021*). Fascin aktin demetleyici protein 1 (FSCN1), onkojenik bir fonksiyona sahip olup, hücrenin migrasyonu, hareketliliği ve invazyonunda rol oynar. PCa hücre hatlarında FSCN1'in miR-145'in doğrudan hedef geni olduğu ve tümör supresör olarak fonksiyon gösterdiği belirtildi (*Fuse et al., 2011*). Zeng ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, miR-145'in cadherin-2'yi (CDH2) hedefleyerek PCa hücrelerinin agresif fenotipini baskılayan bir tümör supresör olduğunu ve PCa tedavisi için yeni potansiyel hedefler sağlayabileceğini belirtmişlerdir (*Zeng et al., 2021*).

### 2.2.6. miR-203 ve miR-205

miR-203'ün, PCa dahil olmak üzere farklı kanser türlerinde sıklıkla susturulduğu gösterilmiştir. DU145 ve PC3 hücre hatlarında miR-203'ün over ekspresyonunun, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (*Viticchiè et al., 2011*). PCa doku ve hücrelerinde miR-203'ün ekspresyonunun, normal doku ve hücrelerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. miR-203'ün G-protein sinyalleme 17'yi (RGS17) hedefleyerek PCa hücrelerinin malign davranışını düzenlediği gösterilmiştir (*Zhang et al., 2019*). miR-205'in metastazla ilişkili bir miRNA olduğu ve PCa'da ekspresyon seviyesinin azaldığı belirtilmektedir (*Watahiki et al., 2011*). miR-205'in, ZEB1 ve vimentin gibi EMT molekülleri üzerindeki inhibitör etkisinin p63 aracılığıyla düzenlendiği gösterilmiştir (*Tucci et al., 2012*).

Verdoodt ve arkadaşlarının prostat kanserinde yapmış olduğu çalışmada miR-205'in ekspresyonunun azaldığı, miR-205 ekspresyon seviyesinin tümör boyutuyla ters orantılı olduğu belirtilmiştir. BCL2'nin miR-205'in hedefi olduğu ve miR-205'in over ekspresyonunun hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozu desteklediği gösterilmiştir (*Verdoodt et al., 2013*). Bir başka çalışmada miR-205'in bazal membranın doku bütünlüğünü koruyarak PCa hücrelerinin interstisyel boşluklara girmesini önlediği belirtilmektedir (*Gandellini et al., 2012*). miR-205'in apoptoz ve hücre döngüsünde rol oynadığı bilinmektedir. miR-205, anti-apoptotik genlerin (Bcl-w ve E2F6'nın) ekspresyonunu baskılayarak, PCa hücrelerinde apoptozu desteklediği belirtilmektedir (*Bhatnagar et al., 2010*). Hem miR-203 hem de miR-205'in, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve Androjen

reseptörü sinyal yollarının temel bileşenlerinin ekspresyonunu düzenlemek için miR-130a ile birlikte fonksiyon gösterdiği belirtilmektedir. miR-203 ve miR-205'in, EMT'yi ve hücre proliferasyonunu inhibe ederek tümör supresör etki gösterdikleri belirtilmiştir (*Boll et al., 2012*).

### 2.2.7. Diğer tümör supresör miRNA'lar

miR-31'in hücre döngüsü düzenleyicilerini hedeflediği böylece hücre proliferasyonu ve döngüsünü inhibe ettiği belirtilmiştir. AR ve hücre döngüsünün düzenlenmesiyle prostat dokusunda miR-31'in tümör supresör karakter sergilediği ortaya konulmuştur (*Lin et al., 2013*). miR-17-5p'nin PCa hücrelerinde AR tarafından düzenlenen transkripsiyonel aktiviteyi ve PCa büyümesini düzenlediği belirtilmiştir (*Gong et al., 2012*). miRNA-29b-3p'nin (miR-29b) prostat kanserinde down regüle olduğu ve miR-29b'nin over ekspresyonunun PCa gelişimi ve metastazını sınırlandırdığı belirtilmiştir. miR-29b'nin prostat kanseri hücrelerinde proapoptotik molekül olan Bim ekspresyonunu arttırdığı ve sitokrom C salınımıyla birlikte apoptozu desteklediği gösterilmiştir (*Sur et al., 2019*). Yapılan bir başka çalışmada, miR-1231'in tümör supresör olarak hareket ettiği ve prostat kanserinde down regüle olduğu belirtilmiştir. miR-1231'in over ekspresyonunun EGFR'yi hedefleyerek PCa hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (*Wang et al., 2020*). miR-214-5p'in spesifik olarak S0X4'ü hedefleyerek prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (*Xu et al., 2021*). miR-195-5p'nin over ekspresyonu sonucu PCa hücre hatlarında hücre proliferasyonu, migrasyon ve invazyonun belirgin şekilde baskılandığı gösterilmiştir. miR-195-5p'nin PCa tedavisi için umut verici yeni bir strateji sağlayarak MIB1'i hedeflediği ortaya koyuldu (*Chen et al., 2021*).

## 2.3. Onkogenik miRNA'lar

### 2.3.1. miR-21

Onkogenik miRNA'lar tümör gelişimini destekler ve sıklıkla kötü prognoza yol açar (*Frixa et al., 2015*). miR-21, 17q23.1 kromozomu üzerinde yer alan onkogenik miRNA'lardan biridir. PCa dahil olmak üzere pek çok kanserde sıklıkla değişen bir ekspresyon profiline sahip olduğu belirtilmiştir (*Feng et al., 2016*). Wnt-11, normal gelişim için embriyogenez sırasında aktive olan Wnt sinyal yolunun bir üyesidir. Son yıllarda, Wnt-11'in PCa dahil olmak üzere çeşitli malignitelere up regüle olduğu bulunmuştur. miR-21'in PCa patofizyolojisinde Wnt-11 ile birlikte invazyonu arttırdığı gösterilmiştir (*Arisan et al., 2020*). miR-21 ve programlanmış hücre ölüm proteini 4'ün (PDCD4) prostat kanserinde negatif bir korelasyona sahip olduğu belirtilmiştir. miR-21'in PDCD4 ekspresyonunu azalttığı, invazyonu ve uzak metastazı indüklediği belirtilmiştir (*Dong et al., 2015*). miR-21'in doğrudan Kruppel-like factor 5'i (KLF5) hedefle-

diği, PCa hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve apoptoza karşı direncini desteklediği belirtilmiştir (*Guan et al., 2019*). DU145 hücre hatında, miR-21'in over ekspresyonu sonucu PTEN ekspresyonunun azaldığı, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1a) ekspresyonunun ise arttığı gösterilmiştir (*Liu et al., 2011*).

### 2.3.2. miR-125b

Prostat kanseri doku ve hücre hatlarında miR-125b'in ekspresyonun arttığı belirtildi. miR-125b'nin apoptotik protein olan Bak1'in ekspresyonu azaltarak onkogen karakter sergilediği, böylece hücre proliferasyonu ve tümör oluşumunu desteklediği gösterilmiştir (*Shi et al., 2007*). miR-125b'nin p53, Puma ve Bak1 dahil olmak üzere sekiz transkripti doğrudan hedef aldığı belirtilmiştir. miR-125b'nin over ekspresyonu sonucu p53, Puma ve Bak1 ekspresyon seviyelerinin azaldığı ve tümör gelişiminin desteklendiği gösterilmiştir (*Shi et al., 2011*). Bu sonuçlar, miR-125b'nin anti-apoptoz yoluyla bir onkogen olarak davrandığını ve PCa'nın tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir.

### 2.3.3. miR-153

miR-153'ün over ekspresyonunun hücre döngüsü ve hücre proliferasyonunu desteklediği, siklin D1 ekspresyonunu arttırıp, p21 ekspresyonunu azalttığı belirtildi. Ayrıca, miR-153'ün doğrudan PTEN hedeflediği ve FOXO1'in transkripsiyonel aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (*Wu et al., 2013*). PCa dokularında miR-153'ün over ekspresyonunun, lenf nodu metastazı, kemik metastazı, Gleason skoru ve tümör nodu metastaz (TNM) evresi gibi agresif klinik patolojik parametrelerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (*Bi et al., 2019*). miR-153'ün aşırı ekspresyonunun KLF5 ekspresyonunu düzenleyerek prostat kanserinde hücre proliferasyonu, migrasyon ve invazyonunu kontrol ettiği belirtilmiştir (*Bertoli et al., 2022*). Tüm veriler birlikte ele alındığında, miR-153'ün prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve tümör gelişimini desteklediği düşünülmektedir.

### 2.3.4. miR-221 ve miR-222

Prostat kanserinde miR-221/222'nin ekspresyon seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (*Acunza et al., 2012*). miR-221/222'nin anormal ekspresyonunun kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (*Sun et al., 2009*). Galardi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, miR-221/222 ekspresyonu ile hücre döngüsü inhibitörü p27(-Kip1) arasında ters bir ilişki olduğunu, miR-221/222'nin doğrudan tümör baskılayıcı p27'yi (Kip1) hedef alan yeni bir onkogen ailesi olarak kabul edilebileceğini göstermişlerdir (*Galardi et al., 2007*). Yapılan bir başka ça-

lişmada, miR-221'in prostat kanseri hücre hattında (LNCaP) aşırı eksprese olduğu, hücre döngüsünde yer alan pek çok genin ekspresyonunu değiştirdiği ve epitelyal mezenkimal geçiş/tümör metastazına teşvik eden yolları aktive ettiği gösterilmiştir (*Sun et al., 2014*). miR-221 ve miR-222'nin prostat kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserde düzensiz olduğunu gösterilmiştir. miR-221 ve miR-222'in PC3 hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği, inhibisyonları sonucu hücre proliferasyonu ve migrasyonunun azaldığı, apoptozun arttığı gösterilmiştir. Bu etkilere SIRT1'in ekspresyon artışının aracılık ettiği belirtilmiştir (*Yang et al., 2014*). Gui ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, miR-221/-222'nin onkogenik karakter sergilediği ve gelişimini desteklediğini göstermişlerdir (*Gui et al., 2017*). PC3 ve DU145 hücre hatlarında miR-221/-222'nin over ekspresyonunun hücre büyümesi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı, ancak migrasyon ve invazyonu desteklediği belirtilmiştir (*Goto et al., 2015*). Bir başka çalışmada, miR-221/222'in PCa hücrelerinde kaspaz-10'u baskılayarak hücre proliferasyonunu teşvik ettiği ve apoptozu baskıladığı belirtilmiştir (*Wang et al., 2015*). miR-221/222 hücre döngüsü kontrolünü modüle ederek PCa gelişimini destekleyen bir onkogenik miRNA olarak işlev gördüğünü görür.

### 2.3.5. Diğer Tümör Onkogenik miRNA'lar

miR-210-3p'nin, kanserin gelişimi, ilerlemesi ve metastazının çeşitli süreçlerinde yer aldığı bilinen onkogenik bir miRNA'dır. miR-210-3p'nin NF-κB sinyalinin sürekli aktivasyonu sonucu PCa metastazını desteklediği belirtilmiştir (*Ren et al., 2017*). Zhiping ve arkadaşları metastatik PCa örneklerinde yaptıkları çalışmada miR-181'in ekspresyon seviyesinin arttığını belirtmişlerdir. miR-181a'nın over ekspresyonunun PCa'da hücre migrasyonu, invazyonu ve epitelyal mezenkimal geçiş fenotipini desteklediği gösterildi (*Zhiping et al., 2017*). miR-671-5p'nin NFIA/CRYAB eksenini baskılayarak PCa gelişimini ve metastazı desteklediği belirtilmiştir (*Zhu et al., 2020*). miR-92a' nın PCa dahil olmak üzere pek çok kanser türünde ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir. miR-92a'nın PCa hücrelerinin proliferasyonunu, invazyon ve migrasyonunu desteklediği ve hücre apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (*Yanshen et al., 2021*). miR-106b'nin prostat kanserinde over eksprese olduğu ve p21 aktivasyonunda yer aldığı belirtilmiştir. Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 106b'nin radyasyona bağlı hücre döngüsü arestini inhibe ettiği ve hücre proliferasyonunu artırdığını göstermişlerdir (*Li et al., 2011*). miR-106b'nin apoptoz yolunda önemli bir bileşen olan kaspaz-7'yi doğrudan hedeflediği ve erken hastalık nüksü ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (*Hudson et al., 2013*). miR-32 ve miR-148a androjenle düzenlenen miRNA'lardır. LNCaP hücrelerinde, miR-32'nin apoptozu azalttığı, miR-148a'nın ise hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. miR-32'nin hücre döngüsü kontrolü

ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücrenel süreçlerde yer alan B-hücreli translokasyon geni 2'yi (BTG2) hedef aldığı gösterilmiştir (*Jalava et al., 2012*).

#### **2.4. miRNA'ların Prostat Kanseri Biyobelirteç Olarak Kullanımı**

Prostat kanseri dünyada genelinde erkekler için önemli bir sağlık sorunudur ve erkekler arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (*Bray et al., 2018*). Prostat kanserinde kullanılan klinik biyobelirteçlerin çeşitli sınırlamaları nedeniyle, tanı ve prognoz için prostata özgü yeni biyobelirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. miRNA'ların PCa dahil olmak üzere farklı kanser türlerinde terapötik hedefler olarak kullanılabilmesi, tanı ve prognozun iyileştirilmesinde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir (*Balacescu et al., 2018*). miRNA'ların ekspresyon profillerinin normal ve tümör dokusu arasında farklılık gösterdiği, ekspresyon paterninin dokuya özgü olduğu gösterilmiştir (*Calin et al., 2006, Balacescu et al., 2018*). miRNA'lar serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılarda kararlı moleküllerdir. PCa hastalarından alınan biyolojik sıvıların çoğunluğu serum veya plazma örnekleri olsa da idrarı biyolojik örnek olarak kullanan çalışmalarda söz konusudur (*Balacescu et al., 2018*).

Literatürde yer alan çalışmalara bakıldığında; PCa hastalarından alınan serum örneklerinde miR-9-3p, miR-330-3p-3p ve miR-345-5p'nin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aşırı eksprese edildiği gösterildi. miR-345-5p'nin yeni bir prognostik biyobelirteç ve potansiyel bir terapötik hedef olabileceği belirtilmiştir (*Tinay et al., 2018*). Prostat kanseri hastalarının idrar ve doku örneklerindeki miRNA ekspresyon analizi sonucunda; miR-182'nin ekspresyon artışı ve miR-187'nin ekspresyon azalışının prostat kanserinin klinikopatolojik evrelemesi ve progresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. miR-182 ve miR-187'nin prostat kanserinde yeni biyobelirteçler olabileceği ve olası tedavi stratejileri geliştirmek için kullanılabilmesi belirtilmektedir (*Nayak et al., 2020*). Rode ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, metastatik prostat kanseri (mPCa) hücre hatlarında (LNCaP ve PC3) türetilen eksozomal miRNA'ların ekspresyon profili değerlendirildi. miR-425-5p'nin PCa'da kemik metastazı için potansiyel prognostik bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (*Rode et al., 2021*). Bir başka çalışmada plazma eksozomal miR-423-3p'nin kastrasyona dirençli PCa için bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ortaya konuldu (*Guo et al., 2021*). Michel ve arkadaşları, miR-141'in serum düzeylerinin, PCa'lı hasta ve kontrol grubu arasında farklı olduğunu belirtmişlerdir (Mitchell et al 2008). Dolaşımdaki biyobelirteç olarak önerilen bir başka miRNA örneği miR-145'dir. miR-145'in prostat kanserinde ekspresyon seviyesinin azaldığı ve kanserli

hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (*Zhang et al., 2015*). Bidarra ve arkadaşlarının prostat dokularında ve plazma örneklerinde yaptıkları çalışmada, miR-182-5p ve miR-375-3p'nin ekspresyon seviyelerinin hasta örneklerinde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu iki miRNA'nın, rutin uygulamada kullanılan klinik değişkenlerle birlikte tanı sırasında metastaz gelişiminin saptanması ve prognoz için invaziv olmayan biyobelirteçler olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (*Bidarra et al., 2019*). miRNA'lar, kişiselleştirilmiş kanser tedavisi için yeni stratejiler sağlayabilir. Ayrıca her bir tümöre özgü miRNA profili, farklı tedavilere verilen yanıtın izlenmesinde ve tümör nüksünün kontrol edilmesinde faydalı olabilir (*Sethi et al., 2013*)



## KAYNAKÇA

- Acunzo M, Visone R, Romano G, Veronese A, Lovat F, Palmieri D, Bottoni A, Garofalo M, Gasparini P, Condorelli G, Chiariello M, Croce CM (2012). miR-130a targets MET and induces TRAIL-sensitivity in NSCLC by downregulating miR-221 and 222. *Oncogene*. 31(5): 634-642.
- Arisan ED, Rencuzogullari O, Freitas IL, Radzali S, Keskin B, Kothari A, Warford A, Uysal-Onganer P (2020). Upregulated Wnt-11 and miR-21 Expression Trigger Epithelial Mesenchymal Transition in Aggressive Prostate Cancer Cells. *Biology (Basel)*. 9(3):52.
- Baek D, Villén J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP (2008). The impact of microRNAs on protein output. *Nature*. 455(7209): 64-71.
- Balacescu O, Dumitrescu RG, Marian C (2018). MicroRNAs role in prostate cancer. *Methods Mol Biol*. 1856:103-117.
- Bertoli G, Panio A, Cava C, Gallivanone F, Alini M, Strano G, Molfino F, Brisoschi L, Viani P, Porro D (2022). Secreted miR-153 Controls Proliferation and Invasion of Higher Gleason Score Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 23(11):6339.
- Bhatnagar N, Li X, Padi SK, Zhang Q, Tang MS, Guo B (2010). Downregulation of miR-205 and miR-31 confers resistance to chemotherapy-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Cell Death Dis*. 1(12):e105-e105.
- Bi CW, Zhang GY, Bai Y, Zhao B, Yang H (2019). Increased expression of miR-153 predicts poor prognosis for patients with prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 98(36):e16705.
- Bidarra D, Constâncio V, Barros-Silva D, Ramalho-Carvalho J, Moreira-Barbosa C, Antunes L, Maurício J, Oliveira J, Henrique R, Jerónimo C (2019). Circulating microRNAs as biomarkers for prostate cancer detection and metastasis development prediction. *Front Oncol*. 9: 900
- Boll K, Reiche K, Kasack K, Mörbt N, Kretzschmar AK, Tomm JM, Verhaegh G, Schalken J, Bergen M von, Horn F, Hackermüller J (2013). MiR-130a, miR-203 and miR-205 jointly repress key oncogenic pathways and are downregulated in prostate carcinoma. *Oncogene*. 32(3): 277-285.
- Bonci D, Coppola V, Musumeci M, Addario A, Giuffrida R, Memeo L, D'Urso L, Pagliuca A, Biffoni M, Labbaye C, Bartucci M, Muto G, Peschle C, De Maria R (2008). The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med*. 14(11): 1271-1277.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68 (2018) 394-424.
- Calin GA, Croce CM (2006) MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev*



*Cancer*. 6 (11):857-866.

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F (2012). International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European Urology*, 61(6):1079-1092.
- Chan CH, Lee SW, Li CF, Wang J, Yang WL, Wu CY, Wu J, Nakayama KI, Kang HY, Huang HY, Hung MC, Pandolfi Pier P, Lin HK (2010). Deciphering the transcriptional complex critical for RhoA gene expression and cancer metastasis. *Nat Cell Biol*. 12(5): 457-467
- Chen B, Bai G, Ma X, Tan L, Xu H (2021). MicroRNA-195-5p is associated with cell proliferation, migration and invasion in prostate cancer and targets MIB1. *Oncol Rep*. 46(6):259.
- Clapé C, Fritz V, Henriquet C, Apparailly F, Fernandez PL, Iborra F, Avancès C, Villalba M, Culine S, Fajas L (2009). miR-143 interferes with ERK5 signaling, and abrogates prostate cancer progression in mice. *PLoS One*. 4(10): e7542.
- Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ (2004). Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*. 432(7014): 231-235.
- Dong B, Shi Z, Wang J, Wu J, Yang Z, Fang K (2015). IL-6 Inhibits the Targeted Modulation of PDCD4 by miR-21 in Prostate Cancer. *PLoS One*.10(8):e0134366.
- Dong Q, Meng P, Wang T, Qin W, Qin W, Wang F, Yuan J, Chen Z, Yang A, Wang H (2010). MicroRNA let-7a inhibits proliferation of human prostate cancer cells in vitro and in vivo by targeting E2F2 and CCND2. *PLoS One*. 5(4): e10147.
- Fendler A, Jung M, Stephan C, Honey RJ, Stewart RJ, Pace K T, Erbersdobler A, Samaan S, Jung K, Yousef GM (2011). miRNAs can predict prostate cancer biochemical relapse and are involved in tumor progression. *Int J Oncol*. 39(5): 1183-1192.
- Feng YH, Tsao CJ (2016). Emerging role of microRNA-21 in cancer. *Biomed Rep*. 5: 395–402.
- Filella X, Foj L (2017). miRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med*. 55(5): 715-736.
- Frixa T, Donzelli S, Blandino G (2015). Oncogenic MicroRNAs: Key Players in Malignant Transformation. *Cancers*. 7: 2466–2485.
- Fuse M, Nohata N, Kojima S, Sakamoto S, Chiyomaru T, Kawakami K, Enokida H, Nakagawa M, Naya Y, Ichikawa T, Seki N (2011). Restoration of miR-145 expression suppresses cell proliferation, migration and invasion in prostate cancer by targeting FSCN1. *Int J Oncol*. 38(4): 1093-1101.
- Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, Massalini S, Frajese GV, Ciafrè SA, Farace MG (2007). miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential

of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *J Biol Chem.* 282(32): 23716-23724.

- Gandellini P, Profumo V, Casamichele A, Fenderico N, Borrelli S, Petrovich G, Santilli G, Callari M, Colecchia M, Pozzi S, De Cesare M, Folini M, Valdagni R, Mantovani R, Zaffaroni N (2012). miR-205 regulates basement membrane deposition in human prostate: implications for cancer development. *Cell Death Differ.* 19(11): 1750-1760.
- Gong AY, Eischeid AN, Xiao J, Zhao J, Chen D, Wang ZY, Young CYf, Chen XM (2012). miR-17-5p targets the p300/CBP-associated factor and modulates androgen receptor transcriptional activity in cultured prostate cancer cells. *BMC cancer.* 12(1): 1-10.
- Goto Y, Kojima S, Nishikawa R, Kurozumi A, Kato M, Enokida H, Matsushita R, Yamazaki K, Ishida Y, Nakagawa M, Naya Y, Ichikawa T, Seki N (2015). MicroRNA expression signature of castration-resistant prostate cancer: the microRNA-221/222 cluster functions as a tumour suppressor and disease progression marker. *Br J Cancer.* 113(7):1055-1065.
- Guan C, Zhang L, Wang S, Long L, Zhou H, Qian S, Ma M, Bai F, Meng QH, Lyu J (2019). Upregulation of MicroRNA-21 promotes tumorigenesis of prostate cancer cells by targeting KLF5. *Cancer Biol Ther.* 20(8):1149-1161
- Gui B, Hsieh CL, Kantoff PW, Kibel AS, Jia L (2017). Androgen receptor-mediated downregulation of microRNA-221 and -222 in castration-resistant prostate cancer. *PLoS One.* 12(9):e0184166.
- Guo T, Wang Y, Jia J, Mao X, Stankiewicz E, Scandura G, Burke E, Xu L, Marzec J, Davies CR, Lu JJ, Rajan P, Grey A, Tipples K, Hines J, Kudahetti S, Oliver T, Powles T, Alifrangis C, Kohli M, Shaw G, Wang W, Feng N, Shamash J, Berney D, Wang L, Lu YJ (2021). The identification of plasma exosomal miR-423-3p as a potential predictive biomarker for prostate cancer castration-resistance development by plasma exosomal miRNA sequencing. *Front Cell Dev Biol.* 8:1-13.
- Hata A, Kashima R (2016). Dysregulation of MicroRNA Biogenesis Machinery in Cancer. *Crit Rev Biochem Mol.* 51(3): 121–134.
- Hudson RS, Yi M, Esposito D, Glynn SA, Starks AM, Yang Y, Schetter AJ, Watkins SK, Hurwitz AA, Dorsey TH, Stephens RM, Croce CM, Ambros S (2013). MicroRNA-106b-25 cluster expression is associated with early disease recurrence and targets caspase-7 and focal adhesion in human prostate cancer. *Oncogene.* 32(35): 4139-4147.
- Jalava, S. E., Urbanucci, A., Latonen, L., Waltering, K. K., Sahu, B., Jänne, O. A., ... & Visakorpi, T. (2012). Androgen-regulated miR-32 targets BTG2 and is overexpressed in castration-resistant prostate cancer. *Oncogene*, 31(41), 4460-4471.
- Kano M, Seki N, Kikkawa N, Fujimura L, Hoshino I, Akutsu Y, Takeshi Chiyomaru, Hideki Enokida, Masayuki Nakagawa, Matsubara H (2010). miR-145,

- miR-133a and miR-133b: Tumor-suppressive miRNAs target FSCN1 in esophageal squamous cell carcinoma. *IJC*.127(12): 2804-2814.
- Kent OA, Mendell JT (2006). A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene*. 25: 6188-6196
- Khan S, Ayub H, Khan T, Wahid F (2019). MicroRNA biogenesis, gene silencing mechanisms and role in breast, ovarian and prostate cancer. *Biochimie*. 167:12-24.
- Kim SJ, Oh JS, Shin JY, Lee KD, Sung KW, Nam SJ, Chun KH (2011). Development of microRNA-145 for therapeutic application in breast cancer. *J Control Release*. 155(3): 427-434.
- Kojima K, Fujita Y, Nozawa Y, Deguchi T, Ito M (2010). MiR-34a attenuates paclitaxel-resistance of hormone-refractory prostate cancer PC3 cells through direct and indirect mechanisms. *The Prostate*. 70(14):1501-1512.
- Kojima S, Chiyomaru T, Kawakami K, Yoshino H, Enokida H, Nohata N, Fuse M, Ichikawa T, Naya Y, Nakagawa M, Seki N (2012). Tumour suppressors miR-1 and miR-133a target the oncogenic function of purine nucleoside phosphorylase (PNP) in prostate cancer. *Br J Cancer*. 106(2): 405-413.
- Kutter C, Svoboda P (2008). miRNA, siRNA, piRNA: Knowns of the unknown. *RNA Biol*. 5: 181-188.
- Küçükhüseyin Ö, Öztürk O (2013). miRNAlar ve Meme Kanserindeki Etkileri. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 3(5).
- Lan H, Lu H, Wang X, Jin H (2015). MicroRNAs as potential biomarkers in cancer: opportunities and challenges. *Biomed Res Int*. 2015:125094.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP (2005). Conserved Seed Pairing, Often Flanked by Adenosines, Indicates that Thousands of Human Genes are MicroRNA Targets. *Cell*. 120(1):15–20.
- Li B, Shi XB, Nori D, Chao CK, Chen AM, Valicenti R, de Vere White R (2011). Down-regulation of microRNA 106b is involved in p21-mediated cell cycle arrest in response to radiation in prostate cancer cells. *The Prostate*. 71(6): 567-574.
- Lin PC, Chiu YL, Banerjee S, Park K, Mosquera JM, Giannopoulou E, Alves P, Tewari AK, Gerstein MB, Beltran H, Melnick AM, Elemento O, Demichellis F, Rubin MA (2013). Epigenetic repression of miR-31 disrupts androgen receptor homeostasis and contributes to prostate cancer progression. *Cancer Res*.73(3):1232-12.
- Liu C, Kelnar K, Liu B, Chen X, Calhoun-Davis T, Li H, Patrawala L, Yan H, Jeter C, Honorio S, Wiggins JF, Bader AG, Fagin R, Brown D and Tang DG (2011). The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nat Med*. 17: 211-215.
- Liu J, Li J, Ma Y, Xu C, Wang Y, He Y (2021). MicroRNA miR-145-5p inhibits Phospholipase D 5 (PLD5) to downregulate cell proliferation and metastasis.

sis to mitigate prostate cancer. *Bioengineered*. 12(1):3240-3251.

- Liu LZ, Li C, Chen Q, Jing Y, Carpenter R, Jiang Y, Kung HF, Lai L, Jiang BH (2011). MiR-21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF-1 $\alpha$  expression. *PLoS One*. 6(4): e19139.
- Lodygin D, Tarasov V, Epanchintsev A, Berking C, Knyazeva T, Körner H, Knyazev P, Diebold J, Hermeking H (2008). Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer. *Cell cycle*. 7(16): 2591-2600.
- Ma Z, Luo Y, Qiu M (2017). miR-143 Induces the Apoptosis of Prostate Cancer LNCap Cells by Suppressing Bcl-2 Expression. *Med Sci Monit*. 23: 359–365.
- Majid S, Dar AA, Saini S, Shahryari V, Arora S, Zaman MS, Chang I, Yamamura S, Tanaka Y, Chiyomaru T, Deng G, Dahiya R (2013). miRNA-34b inhibits prostate cancer through demethylation, active chromatin modifications, and AKT pathways. *Clin Cancer Res*. 19(1):73-84.
- Martinez J, Tuschl T (2004). RISC is a 5' phosphomonoester-producing RNA endonuclease. *Genes Dev*. 18(9): 975-980.
- Matranga C, Tomari Y, Shin C, Bartel DP, Zamore PD (2005). Passenger-strand cleavage facilitates assembly of siRNA into Ago2-containing RNAi enzyme complexes. *Cell*. 123(4): 607-620.
- Misir S, Hepokur C, Aliyazicioglu Y, J Enguita F (2021). Biomarker potentials of miRNA-associated circRNAs in breast cancer (MCF-7) cells: an in vitro and in silico study. *Mol Biol Rep*. 48(3): 2463-2471.
- Monroig PDC, Calin GA. (2013). MicroRNA and Epigenetics: Diagnostic and Therapeutic Opportunities. *Curr Pathobiol Rep*. 1(1):43–52.
- Musumeci M, Coppola V, Addario A, Patrizii M, Maugeri-Sacca M, Memeo L, Colarossi C, Francescangeli F, Biffoni M, Collura D, Giacobbe A, D'Urso L, Falchi M, Venneri MA, Muto G, Maria R De, Bonci D (2011). Control of tumor and microenvironment cross-talk by miR-15a and miR-16 in prostate cancer. *Oncogene*. 30(41): 4231-4242.
- Nadiminty N, Tummala R, Lou W, Zhu Y, Shi XB, Zou JX, Chen H, Zhang J, Chen X, Luo J, deVere White RW, Kung HJ, Evans CP, Gao AC (2012). MicroRNA let-7c is downregulated in prostate cancer and suppresses prostate cancer growth. *PLoS One*. 7(3): e32832.
- Nayak B, Khan N, Garg H, Rustagi Y, Singh P, Seth A, Dinda AK, Kaushal S (2020). Role of miRNA-182 and miRNA-187 as potential biomarkers in prostate cancer and its correlation with the staging of prostate cancer. *Int Braz J Urol*. 46(4):614-623.
- Peng X, Guo W, Liu T, Wang X, Tu XA, Xiong D, Chen S, Lai Y, Du H, Chen G, Liu G, Tang Y, Huang S, Zou X (2011). Identification of miRs-143 and-145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT. *PLoS One*. 6(5), e20341.

- Porkka KP, Pfeiffer MJ, Waltering KK, Vessella RL, Tammela TL, Visakorpi T (2007). MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer Res.* 67(13): 6130-6135.
- Rawla P (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, 10(2):63-89.
- Ren D, Yang Q, Dai Y, Guo W, Du H, Song L, Peng X (2017). Oncogenic miR-210-3p promotes prostate cancer cell EMT and bone metastasis via NF-κB signaling pathway. *Mol Cancer*. 16(1): 1-16.
- Rode MP, Silva AH, Cisilotto J, Rosolen D, Creczynski-Pasa TB (2021). miR-425-5p as an exosomal biomarker for metastatic prostate cancer. *Cell Signal.* 87:110113.
- Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlane R, Lagadec P, Scimeca JC, Verron E (2018). Understanding the Progression of Bone Metastases to Identify Novel Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 19(1):148.
- Sethi S, Ali S, Kong D, Philip PA, Sarkar FH (2013). Clinical implication of microRNAs in molecular pathology. *Clin Lab Med.* 33(4):773-786.
- Shi XB, Xue L, Ma AH, Tepper CG, Kung HJ, White RWD (2011). miR-125b promotes growth of prostate cancer xenograft tumor through targeting proapoptotic genes. *The Prostate.* 71(5): 538-549.
- Shi XB, Xue L, Yang J, Ma AH, Zhao J, Xu M, Tepper CG, Evans CP, Kung HJ, White RWD (2007). An androgen-regulated miRNA suppresses Bak1 expression and induces androgen-independent growth of prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 104(50): 3-19988.
- Small EM, Olson EN (2011). Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature.* 469:336-42.
- Sun T, Wang Q, Balk S, Brown M, Lee GSM, Kantoff P (2009). The role of microRNA-221 and microRNA-222 in androgen-independent prostate cancer cell lines. *Cancer Res.* 69(8): 3356-3363.
- Sun T, Wang X, He HH, Sweeney CJ, Liu SX, Brown M, Balk S, Lee GS, Kantoff PW (2014). MiR-221 promotes the development of androgen independence in prostate cancer cells via downregulation of HECTD2 and RAB1A. *Oncogene.* 33(21):2790-800.
- Sur S, Steele R, Shi X, Ray RB (2019). miRNA-29b Inhibits Prostate Tumor Growth and Induces Apoptosis by Increasing Bim Expression. *Cells.* 8(11):1455.
- Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T (2004). Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.* 64: 3753-3756.
- Takeshita F, Patrawala L, Osaki M, Takahashi RU, Yamamoto Y, Kosaka N, Kawamata M, Kelnar K, Bader AG, Brown D, Ochiya T (2010). Systemic

- mic delivery of synthetic microRNA-16 inhibits the growth of metastatic prostate tumors via downregulation of multiple cell-cycle genes. *Mol Ther.* 18(1):181-187.
- Tao J, Wu D, Xu B, Qian W, Li P, Lu Q, Yin C, Zhang W (2012). microRNA-133 inhibits cell proliferation, migration and invasion in prostate cancer cells by targeting the epidermal growth factor receptor. *Oncol Rep.* 27(6):1967-1975.
- Tinay I, Tan M, Gui B, Werner L, Kibel AS, Jia L (2018). Functional roles and potential clinical application of miRNA-345-5p in prostate cancer. *Prostate.* 78(12):927-937.
- Tucci P, Agostini M, Grespi F, Markert EK, Terrinoni A, Vousden KH, Muller PAJ, Dötsch V, Kehroesser S, Sayan BS, Giaccone G, Lowe SW, Takahashi N, Vandenabeele P, Knight RA, Levine AJ, Melino G (2012). Loss of p63 and its microRNA-205 target results in enhanced cell migration and metastasis in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109(38):15312-15317.
- Verdoodt B, Neid M, Vogt M, Kuhn V, Liffers ST, Palisaar RJ, Noldus J, Tannapfel A, Mirmohammadsadegh A (2013). MicroRNA-205, a novel regulator of the anti-apoptotic protein Bcl2, is downregulated in prostate cancer. *Int J Oncol.* 43(1):307-14.
- Viticchiè G, Lena AM, Latina A, Formosa A, Gregersen LH, Lund AH, Bernardini S, Mauriello A, Miano R, Spagnoli LG, Knight RA, Candi E, Melino G (2011). MiR-203 controls proliferation, migration and invasive potential of prostate cancer cell lines. *Cell Cycle.* 10(7):1121-1131.
- Wang L, Liu C, Li C, Xue J, Zhao S, Zhan P, Lin Y, Zhang P, Jiang A, Chen W (2015). Effects of microRNA-221/222 on cell proliferation and apoptosis in prostate cancer cells. *Gene.* 572(2):252-258
- Wang Y, Zhang Q, Guo B, Feng J, Zhao D (2020). miR-1231 Is Downregulated in Prostate Cancer with Prognostic and Functional Implications. *Oncol Res Treat.* 43(3):78-86
- Watahiki A, Wang Y, Morris J, Dennis K, O'Dwyer HM, Gleave M, Gout PW, Wang Y (2011). MicroRNAs associated with metastatic prostate cancer. *PLoS One.* 6(9): e24950.
- Wu Z, He B, He J, Mao X (2013). Upregulation of miR-153 promotes cell proliferation via downregulation of the PTEN tumor suppressor gene in human prostate cancer. *The Prostate.* 73(6): 596-604.
- Xu B, Niu X, Zhang X, Tao J, Wu, D, Wang Z, Li P, Zhang W, Wu H, Feng N, Wang Z, Hua L, Wang X (2011). miR-143 decreases prostate cancer cells proliferation and migration and enhances their sensitivity to docetaxel through suppression of KRAS. *Mol Cell Biochem.* 350(1): 207-213.
- Xu G, Meng Y, Wang L, Dong B, Peng F, Liu S, Li S, Liu T (2021). miRNA-214-5p inhibits prostate cancer cell proliferation by targeting SOX4. *World J Surg Oncol.* 19(1):338.

- Yang X, Yang Y, Gan R, Zhao L, Li W, Zhou H, Wang X, Lu J, Meng QH (2014). Down-regulation of mir-221 and mir-222 restrain prostate cancer cell proliferation and migration that is partly mediated by activation of SIRT1. *PLoS One*. 9(6):e98833.
- Yanshen Z, Lifen Y, Xilian W, Zhong D, Huihong M (2021). miR-92a promotes proliferation and inhibits apoptosis of prostate cancer cells through the PTEN/Akt signaling pathway. *Libyan J Med*. 16(1):1971837.
- Yekta S, Shih IH, Bartel DP (2004). MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA. *Science*. 304(5670): 594-596.
- Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR (2003). Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev*. 17(24): 3011-3016.
- Zaman MS, Chen Y, Deng G, Shahryari V, Suh SO, Sain S, Majid S, Liu J, Khatri G, Tanaka Y, Dahiya R. (2010). The functional significance of microRNA-145 in prostate cancer. *Br J Cancer*. 103(2), 256-264.
- Zeng H, Huang Y, Liu Q, Liu H, Long T, Zhu C, Wu X (2021). MiR-145 suppresses the motility of prostate cancer cells by targeting cadherin-2. *Mol Cell Biochem*. 476(10):3635-3646.
- Zhang LS, Ma HG, Sun FH, Zhao WC, Li G (2019). MiR-203 inhibits the malignant behavior of prostate cancer cells by targeting RGS17. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 23(13):5667-5674.
- Zhang X, Wu J (2015). Prognostic role of microRNA-145 in prostate cancer: a systems review and meta-analysis. *Prostate Int*. 3:71-74.
- Zhiping, C., Shijun, T., Linhui, W., Yapei, W., Lianxi, Q., & Qiang, D. (2017). MiR-181a promotes epithelial to mesenchymal transition of prostate cancer cells by targeting TGIF2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 21(21): 4835-43.
- Zhu Z, Luo L, Xiang Q, Wang J, Liu Y, Deng Y, Zhao Z (2020). MiRNA-671-5p Promotes prostate cancer development and metastasis by targeting NFIA/CRYAB axis. *Cell Death Dis*. 11(11): 1-13.
- Ziaran S, Varchulova Novakova Z, Bohmer D, Danisovic L (2015). Biomarkers for determination prostate cancer: implication for diagnosis and prognosis. *Neoplasma*. 62(5): 683-691.





## **BÖLÜM 18**

### **HEMŞİRELERİN VENÖZ TROMBOEMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUYUCU GİRİŞİMLERE YÖNELİK BİLGİ DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ<sup>1</sup>**

*Elif KARAHAN<sup>2</sup>, Suna UZUN<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Bu çalışma 7. Uluslararası 18. Ulusal Hemşirelik Kongresi, 22-25 Eylül 2022-Konya- Türkiye’de sözel bildiri, özet metin olarak sunulmuştur.

<sup>2</sup> Doç.Dr. Bartın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD Bartın Türkiye, ORCID:0000-0002-6371-871X

<sup>3</sup> Yüksek Lisans Öğrencisi, Bartın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Hemşirelik AD Bartın, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6987-7538

## GİRİŞ

Venöz tromboembolizm (VTE), özellikle bacak venlerinde yavaşlayan ya da bozulan kan akımının pıhtı (tromboz) oluşumuna bağlı durumdur (Karadoğan, Durna, Akın, 2020). Venöz tromboembolizm, pulmoner emboli dahil ciddi komplikasyonların oluşmasını etkiler (Büyükyılmaz ve Şendir, 2014).

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'nin verilerine göre derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboliden (PE) etkilenen kişinin insan sayısı bilinmemektedir, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 900.000 kadar insan etkilenebilir. Ani ölüm, PE'si olan kişilerin yaklaşık dörtte birinde (%25) ilk semptomdur. Tahminler, 60.000-100.000 Amerikalı'nın DVT/PE olarak da adlandırılan VTE sebebiyle öldüğünü göstermektedir. İnsanların %10 - %30'unun tanı konduktan sonraki bir ay içinde öldüğü belirtilmektedir. DVT'si olan kişiler arasında, etkilenen uzuvda şişme, ağrı, renk değişikliği ve kabuklanma gibi uzun vadeli komplikasyonlar (post-trombotik sendrom) olabildiği veriler arasındadır. DVT/PE'li kişilerin üçte birinde (yaklaşık %33) 10 yıl içinde tekrarlandığı bildirilmektedir (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

VTE, kazanılmış veya kalıtsal tromboza yatkınlıklar (trombofili) ve çevresel maruziyetler (klinik risk faktörleri) arasındaki etkileşimi içeren çok faktörlü bir hastalıktır (Heit, Spencer, White, 2016)

Hastanedeki mortalite ve morbiditenin ciddi nedeni olan VTE, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi (PE) içerir ve bu önlenebilir bir durumdur (Korkmaz ve Çulu, 2015).

VTE'nin oluş mekanizması ve gelişimi, Virchow tarafından 'Virchow triadı' olarak tanımlanan üç ana unsura sahiptir. Bu triada göre trombüs oluşumuna zemin hazırlayan unsurlardan birincisi damar duvarı hasarı, ikincisi hiperkoagülasyon, üçüncüsü ise venöz stazdır (Akın ve Horasan, 2008).

Hassasiyet, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik, ağrı ve bacak ayağa doğru çekildiğinde oluşan ağrı gibi klinik belirti ve bulgular VTE tanısı için tek başına yeterli değildir. VTE risk faktörleri akut ve kronik olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Akut risk faktörleri; hastaneye yatış, ameliyat öyküsü, alt ekstremitte travmaları, yeni başlanan östrojen tedavisi, intravöz girişimler, uzun süre hareketsizlik, gebelik ve kemoterapi olarak sıralanır. Kronik VTE için risk faktörleri içinde koagülasyon bozuklukları, obezite, yaş, kanser, yüzde hareket kaybı, solunum yetersizliği, kalp yetmezliği, sigara kullanılması ve VTE geçirmiş olması olarak alınmaktadır (Karadoğan, Durna, Akın, 2020). Literatürde hastane ile ilişkili ölümlerin %10'unda VTE'nin sorumlu olduğu belirlenmiş ve VTE'ye bağlı mortalite oranlarının, meme kanseri, kalp krizi ve serebrovasküler nedenlere bağlı

ölümlerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Hem hastanede yatış sürelerinin, hem de geçirilen operasyonların VTE riskini arttırdığı öngörülmekle birlikte, geçirilen major cerrahilerin VTE açısından tek başına en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Şener ve Daldal, 2019)

VTE profilaksi yönteminin belirlenirken VTE riski, hastanın klinik durumu, kanama riski, seçilen yöntemle oluşacak komplikasyonlar, hasta tercihi ve hastanın yõteme uyumu göz önünde bulunmalıdır. Korumayı arttırmak amaçlı farmakolojik profilaksinin yanı sıra farmakolojik olmayan profilaksi de kullanılabilir. Cerrahi veya tıbbi hastalıklar sebebiyle VTE riski taşıyanlar için farmakolojik tedavinin en etkili koruyucu yöntem olduğu söylenmektedir (Karadoğın, Durna, Akın, 2020). Hemşireler, VTE'nin gelişimi ve komplikasyonları için uygun müdahalelerin planlanması ve teşhil edilmesinde önemli rol ve sorumluluğa sahiptir (Akın ve Horasan, 2008). Hemşireler, hastalarda VTE riskini değerlendirme ve özellikle VTE gelişmesine karşı savunmasız olan hastalar için profilaktik önlemlerin alınmasını sağlama konusunda yetkindir. Hekimin yokluğunda bile, hemşireler uygun mekanik önlemleri başlatabilir. Bu nedenle hemşirelerin rutin olarak VTE değerlendirmesi yapmaları, hastaların güvenliğini sağlama, önlemlerin zamanında ve doğru şekilde başlatılması hayati önem taşımaktadır (Collins et al, 2010).

VTE için yüksek risk altındaki hasta grupların belirlenmesi, belirti ve semptomlarının izlemi, profilaktik antikoagülanların uygulanması, hastaların erken mobilize edilmesi ve uygun kompresyon çoraplarının kullanılması, önleyici tedbirlerin etkinliğini değerlendirmesi ve hasta bilgilerini sağlama konusunda hemşireler önemli sorumluluklara sahip olmalıdır (Karadoğın, Durna, Akın, 2020).

Literatür hemşirelerin VTE risk faktörleri ve önlemeye yönelik girişimler konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğunu göstermektedir (Karadoğın, Durna, Akın, 2020; Yesuf et al, 2021; Al-Mugheed ve Bayraktar, 2018). Bu çalışmanın amacı hemşirelerin venöz tromboembolizm için risk faktörleri ve koruyucu uygulamalar konusundaki bilgilerini belirlemektir.

## YÖNTEM

**Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman:** Veriler Batı Karadeniz Bölgesi'nde bulunan bir devlet hastanesinde çalışan hemşirelerden 1 Ocak ve 30 Haziran 2022 tarihleri arasında toplandı.

**Evren ve Örneklem:** Araştırmanın evrenini çalışmanın yapıldığı hastanedeki yoğun bakım klinikleri ve yataklı servislerde çalışan toplam 177 hemşire oluşturdu. Araştırmada örneklem hesaplamasına gidilmeyip, doğrudan evrene ulaşılması amaçlandı. Örneklemi yoğun bakım klinikleri ve yataklı servislerde en az 1 aylık iş tecrübesi olan ve çalışmaya katılma-

yı yazılı ve sözlü kabul eden 80 hemşire oluşturdu. Çalışmanın gücü “G. Power-3.1.9.7” programı kullanılarak hesaplandı. Uygulanan analiz sonucunda  $\alpha=0.05$  düzeyinde, etki büyüklüğü 0.3 olarak bulundu ve post-hoc olarak hesaplanan çalışmanın gücü 0.78 olarak hesaplandı.

### **Veri Toplanması ve Veri Toplama Araçları**

Veriler Bilgi Formu ve Venöz Tromboemboliye İlişkin Bilgin Düzeyini Değerlendirme Formu ile elde edildi.

**Bilgi Formu:** Hemşirelerin sosyodemografik özelliklerini ve mesleki deneyimlerini (cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma süresi, çalıştığı yer) sorgulayan 13 sorudan oluşmaktadır. Bu bölüm, hemşirelerin kişisel tromboemboli öyküsü ve VTE hakkında kişisel bilgi algısıyla ilgili sorular bulunmaktadır. VTE önlemlerine yönelik bilgi düzeyi algısı “Düşük”, “Orta” ve “Yüksek” şeklinde değerlendirilmesi belirlendi.

**Venöz Tromboemboliye İlişkin Bilgi Düzeyini Değerlendirme Formu:** Hemşirelerin VTE için risk faktörleri ve VTE ile ilişkili önleyici müdahaleler hakkındaki bilgi düzeylerini değerlendirmek üzere Karadoğan ve arkadaşları tarafından geliştirilen soru formu kullanıldı (Karadoğan, Durna, Akın, 2020). Kullanım öncesi yazarlardan izin alındı. Formun yapı geçerlilik indeksi %90’dır. Bu form toplam 40 sorudan 4 bölümden oluşmaktadır.

Birinci bölümde VTE ve risk faktörleri boyutu hemşirelerin VTE açısından risk oluşturan fizyolojik, vasküler ve cerrahi risk faktörlerine ilişkin bilgi düzeylerini araştırmak için tasarlanmış sekiz çoktan seçmeli sorudan oluşmaktadır.

İkinci bölümünde VTE’ye yönelik farmakolojik olmayan profilakside VTE önlenmesinde etkili olan basınçlı elastik çorap, pnömatik kompresyon cihazları, mobilizasyon ve yatak egzersizleri gibi farmakolojik olmayan yaklaşımların bilgi seviyelerini sorgulamak için beş çoktan seçmeli sorudan oluşmaktadır.

Üçüncü bölümünde VTE’ye yönelik farmakolojik girişimler ve izlem boyutu hemşirelerin antikoagülanların kullanımı ve yan etkiler açısından izleme konusundaki bilgi düzeyini değerlendirmek için altı çoktan seçmeli sorudan oluşmaktadır.

Dördüncü bölümünde VTE hasta eğitimi boyutuna yönelik risk faktörleri, hemşirelik uygulamaları, basınçlı elastik çorap kullanımı, heparin uygulaması ve VTE’den korunmanın temel ilkelerine ilişkin bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi için 22 adet soru içermektedir. Bu bölümdeki sorular doğru veya yanlış olarak yanıtlanmaktadır.

Bilgi değerlendirme formundaki VTE ile ilgili sorulara verilen yanlış

yanıtlar “0” puan, doğru yanıtlar ise “1” puan olarak kodlandı. Bilgi formundan alınabilecek minimum puan 0, maksimum puan 40’dır. Puanların artması VTE için risk faktörleri, koruyucu girişimler ve profilaksi ilkelerine ilişkin düzeyinin arttığı şeklinde belirlenmektedir.

### Verilerin Analizi

Veriler SPSS 26.0 istatistik programında değerlendirildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, t test ve varyans analizi kullanıldı.

**Araştırmanın Etik Yönü:** Araştırmaya başlamadan önce Bartın Üniversitesi’nden etik kurul onayı ve araştırmanın yapılacağı kurumdan yazılı izin alındı. Venöztrombolye İlişkin Bilgi Değerlendirme Formunu kullanabilmek için yazarlardan izin alındı. Araştırma verilerinin toplanması sırasında gönüllü hemşirelerden araştırma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur alındı.

### BULGULAR

Araştırmaya katılan hemşirelerin %66,3’ü kadın ve yaş ortalaması  $30,57 \pm 6,91$ ’dir. Hemşirelerin %83,8’i lisans mezunu ve toplam çalışma süresi  $54,18 \pm 51,19$  aydır. Hemşirelerin çalıştıkları birim sorgulandığında %50’si cerrahi servis, %40’ı yoğun bakım ünitesi ve %10’un dahiliye servisinde çalıştığı belirlendi. Hemşirelerin %12,5’i tromboembolizm geçmişi olduğunu bildirdi. Hemşirelerin %22,5’i tromboemboli tedavisi, tromboemboli için koruyucu girişimler ve profilaksi hakkında hizmet-içi eğitim aldığı belirlendi. Hemşirelerin tromboemboli tedavisi ve koruyucu girişimler konusundaki bilgilerine yönelik özbildirimleri orta düzeyde olarak tanımladı (Tablo 1).

Tablo 1. Hemşirelerin Tanımlayıcı Özellikleri

Özellik	Kategori	n	%
Yaş $\bar{x}=30,57 \pm 6,91$ min-max=22-46			
Cinsiyet	Kadın	53	66,3
	Erkek	27	33,8
Eğitim Düzeyi	Sağlık Meslek Lisesi	11	13,8
	Lisans	67	83,8
	Yükseklisans	2	2,5
Medeni Durum	Bekar	48	60,0
	Evli	32	40,0
Çalışma Yılı	1 yıldan az	6	7,5
	1-5 yıl	41	51,3
	6-10 yıl	15	18,8
	11 yıldan fazla	18	22,5

<b>Çalıştığı Birim</b>	Cerrahi Birim	40	50,0
	Yoğun Bakım	32	40,0
	Dahili Biri	8	10,0
<b>Tromboembolik Sorun Yaşama Durumu</b>	Evet	10	12,5
	Hayır	70	87,5
<b>Hizmet İçi Eğitim Alma Durumu</b>	Evet	18	22,5
	Hayır	62	77,5
<b>Tromboemboli Tedavisi Konusunda Tanımladığı Bilgi Düzeyi</b>	Düşük	14	17,5
	Orta	55	68,8
	Yüksek	11	13,8
<b>Tromboemboliye Yönelik Koruyucu Girişimler Konusunda Tanımladığı Bilgi Düzeyi</b>	Düşük	21	26,3
	Orta	49	61,3
	Yüksek	10	12,5

Hemşirelerin VTE'ye ilişkin bilgi düzeyi değerlendirildiğinde; toplam anket puan ortalamasının  $28,45 \pm 4,61$  ve bu puan ortalamasının orta puanın üstünde olduğu saptandı. Venöz Tromboemboli'ye İlişkin Bilgi Düzeyi Değerlendirme Formu alt boyut puan ortalamaları değerlendirildiğinde; hemşirelerin venöz tromboemboli risk faktörleri, venöz tromboemboliyi önlemede farmakolojik olmayan girişimler, hemşirelik girişimleri ve hastaya yapılan eğitime yönelik orta düzeyde, farmakolojik girişimler ve izlem konusunda yüksek seviyede bilgileri olduğu belirlendi (Tablo 2).

*Tablo 2. Hemşirelerin Venöz Tromboemboliye İlişkin Bilgi Düzeyi Puan Ortalamaları*

Boyut	Olası Puan Aralığı	Min	Max	$\chi$	SS
<b>VTE ve Risk Faktörleri</b>	0-8	2	8	4,78	1,73
<b>Farmakolojik Olmayan Koruyucu Girişimler</b>	0-5	0	5	3,35	1,21
<b>Farmakolojik Girişimler ve İzlem</b>	0-5	1	5	4,16	0,97
<b>Hemşirelik Girişimleri ve Hasta Eğitimi</b>	0-22	8	22	16,15	2,53
<b>Toplam Puan</b>	0-40	15	38	28,45	4,61

Bilgi formunda Venöz Tromboemboli ve Risk Faktörleri boyutunda, hemşirelerin en yüksek oranda hangi cerrahi girişimlerde VTE riskinin en yüksek olduğu sorusuna doğru yanıt verdiği görülürken (n=66), VTE ile ilişkili fizyolojik risk faktörlerine sorusuna en düşük oranda doğru yanıtı (n=29) verdikleri saptandı.

Venöz Tromboemboliye Yönelik Farmakolojik Olmayan Koruyucu Girişimler boyutunda hangi girişimlerin VTE önlemede yer almadığı sorusuna en yüksek oranda doğru yanıt verildiği görülürken (n=71), hemşirelerin en düşük oranda doğru yanıtı ise elastik basınçlı çorapların hangi vasküler problemlerde kullanılmaması gerektiği (n=33) maddesine verdikleri saptandı.

Venöz Tromboemboliye Yönelik Farmakolojik Girişimler ve İzlem boyutunda en yüksek oranda antikoagulan kullanımında hangi testin yapılması sorusuna doğru yanıt verildiği saptanırken (n=79), bu boyuttaki en düşük oranda doğru yanıtlanan soruların ise heparinin yan etkilerinden biri olmayan ve heparinin hangi yolla uygulandığı (n=60) olduğu belirlendi.

Venöz Tromboemboliye Yönelik Hemşirelik Girişimleri ve Hasta Eğitimi boyutunda en yüksek oranda doğru yanıt verilen sorular sırasıyla “Total kalça protezi ameliyatı sonrası geç mobilizasyon venöz tromboemboli riskini artırır.” (n=74), “Subkütan heparin uygulanan bölgeye sıcak uygulama yapılmalıdır.” (n=73) ve “Olası venöz tromboemboli gelişimini önlemek için hastaların majör veya minör cerrahi sonrası erken mobilize edilmesi gerekir.” (n=72) maddeleri olduğu saptandı.

Bununla birlikte, hemşirelerin en fazla yanlış cevap verdikleri maddelerin sırasıyla “Basınçlı elastik çorapların (varis çorabı) geceleri çıkarılması gerekir.” (n=55), “Orta derecede riskli genel cerrahi hastalarında, düşük molekül ağırlıklı heparin, düşük doz standart heparin günde üç kez tromboflaksi yapılmalıdır.” (n=46) ve “Basınçlı elastik çorap ayaklar yataktan sarkıtıldıktan sonra, bacaklar yukarı doğru sıvazlanarak giyilmelidir.” (n=44) maddeleri olduğu belirlendi.

Hemşirelerin tanımlayıcı özelliklerine göre venöz tromboemboli bilgi düzeyi karşılaştırıldı. Hemşirelerin VTE’ye ilişkin puanlarının çalışma yıllarına göre dağılımlarına bakıldığında “Farmakolojik Olmayan Koruyucu Girişimler” boyutunda çalışma süresi 1-5 yıl arasında olanların 1 yıl ve altında olanlara göre anlamlı olarak yüksek puan aldığı belirlendi ( $p<0,05$ ). VTE ve Risk Faktörleri boyutunda, tromboemboli tedavisi konusunda öz değerlendirmelerini orta seviyede bildiren hemşirelerin düşük seviyede bildirenlere göre anlamlı olarak yüksek puan aldığı belirlendi ( $p<0,05$ ). Diğer değişkenlere göre hemşirelerin bilgi düzeylerinin farklı olmadığı tespit edildi (Tablo 3).

*Tablo 3. Tanımlayıcı Değişkenlere Göre Venöz Tromboemboliye İlişkin Bilgi Düzeyi Puan Ortalamalarının Karşılaştırması*

Değişkenler	VTE ve Risk Faktörleri			Farmakolojik Olmayan Koruyucu Girişimler			Farmakolojik Girişimler ve İzlem			Hemşirelik Girişimleri ve Hasta Eğitimi			Toplam		
	z±SS	İstatistik Değeri	P	z±SS	İstatistik Değeri	P	z±SS	İstatistik Değeri	P	z±SS	İstatistik Değeri	P	z±SS	İstatistik Değeri	P
Cinsiyet Kadın Erkek	4,67±1,67 5,00±1,86	-0,63	0,52	3,28±1,14 3,48±1,34	-0,98	0,32	4,24±0,85 4,00±1,17	-0,63	0,52	16,43±2,41 15,59±2,72	-1,36	0,17	28,64±4,22 28,07±5,36	-0,02	0,98
Eğitim Düzeyi Sağlık Meslek Lisesi Lisans Yüksek Lisans	4,63±1,96 4,82±1,73 4,50±0,70	0,26	0,87	3,72±1,10 3,28±1,24 3,50±0,70	1,15	0,56	4,36±0,80 4,13±0,99 4,00±1,41	0,41	0,81	16,0±1,67 16,13±2,65 17,50±3,53	0,77	0,67	28,72±2,32 28,37±4,89 29,50±6,36	0,11	0,94
Medeni Durum Bekar Evli	4,64±1,69 5,00±1,79	-0,89	0,37	3,22±1,29 3,53±1,07	-1,09	0,27	4,06±0,99 4,31±0,93	-1,12	0,26	16,02±2,89 16,34±1,91	-0,55	0,58	27,95±4,93 29,18±4,04	-1,17	0,24
Çalışma Yılı 1 yıldan az 1-5 yıl 6-10 yıl 11 yıldan fazla	4,66±1,50 4,65±1,83 5,33±1,95 4,66±1,37	1,56	0,66	1,83±1,16 3,34±1,19 3,93±0,96 3,38±1,09	10,81	0,01	4,50±0,83 4,00±1,02 4,20±1,01 4,38±0,84	2,83	0,41	16,50±3,20 16,12±2,80 15,66±2,55 16,50±1,61	1,98	0,57	27,50±5,78 28,12±5,05 29,13±4,67 28,94±3,13	1,25	0,74
Çalıştığı Birim Cerrahi Birim Yoğun Bakım Dahili Birim	4,52±1,86 5,15±1,62 4,62±1,30	2,58	0,27	3,22±1,12 3,65±1,31 2,75±1,03	5,96	0,051	4,07±1,07 4,25±0,87 4,25±0,88	0,34	0,84	16,45±2,55 15,81±2,50 16,00±2,72	1,11	0,57	28,27±4,62 28,87±4,87 27,62±3,73	1,39	0,49
Tromboembolik Sorun Yaşama Durumu Evet Hayır	5,40±1,77 4,70±1,72	-1,21	0,22	3,70±1,33 3,30±1,19	-0,98	0,32	3,90±0,99 4,20±0,97	-1,05	0,29	16,00±2,44 16,17±2,56	-0,96	0,33	29,00±4,44 28,37±4,66	-0,007	0,99
Hizmet İçi Eğitim Alma Durumu Evet Hayır	5,05±1,98 4,70±1,66	-0,63	0,52	3,55±1,09 3,29±1,24	-0,79	0,42	4,33±0,76 4,11±1,02	-0,59	0,55	17,05±1,86 15,88±2,65	-1,20	0,23	30,00±3,67 28,00±4,78	-1,37	0,16
Tromboemboli Tedavisi Konusunda Tanımladığı Bilgi Düzeyi Düşük Orta Yüksek	3,78±1,31 5,03±1,75 4,81±1,77	6,172	0,04	3,35±1,33 3,25±1,20 3,81±1,07	2,18	0,33	4,42±0,85 4,07±1,03 4,27±0,78	1,47	0,48	16,50±2,34 16,05±2,76 16,18±1,47	0,52	0,77	28,07±4,66 28,41±4,82 29,09±3,70	0,27	0,87

Hemşirelerin VTE'ye ilişkin bilgi düzeyi puanları ile yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 4,  $p>0,05$ ).



Tablo 4. Hemşirelerin Yaşı ve Venöz Tronboemboliye İlişkin Bilgi Düzeyi Puanları Arasındaki İlişki

Bilgi Düzeyi Değerlendirme Formu	Yaş	
	*r <sub>s</sub>	p
VTE ve Risk Faktörleri	-0,012	0,91
Farmakolojik Olmayan Koruyucu Girişimler	0,091	0,42
Farmakolojik Girişimler ve İzlem	0,004	0,97
Hemşirelik Girişimleri ve Hasta Eğitimi	-0,156	0,16
Toplam Puan	-0,044	0,69

\*r<sub>s</sub> : Spearman's korelasyon katsayısı

## TARTIŞMA

Hemşirelerin VTE'de risk altındaki grupların belirlenmesinde, belirtilerin takibinin yapılmasında, koruyucu amaçlı antikoagülanların uygulanmasında, hastaların erken mobilizasyonunda, doğru elastik basınçlı çorap kullanımında, uygulanan koruyucu girişimin etkinliğinin değerlendirilmesi ve hasta eğitiminde oldukça önemli sorumlulukları bulunmaktadır.

Bu çalışmada hemşirelerin VTE konusunda bilgi düzeyinin orta seviyenin üstünde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada hemşirelerin VTE'den korunmada farmakolojik tedavi ve izlem alt boyutunda iyi düzeyde, farmakolojik olmayan müdahaleler, hemşirelik uygulamaları ve hasta eğitimi konusunda da orta derecede bilgili olduğu belirlenmiştir. Hemşirelerin DVT bilgi düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada hemşirelerin DVT konusunda genel bilgi düzeylerinin yüksek olduğu ancak DVT riskleri, önleyici girişimler konusunda yetersiz bilgi birikimine sahip oldukları ortaya konmuştur (Al-Mugheed ve Bayraktar, 2018). Ülkemizde yapılan bir çalışma sonucuna göre hemşirelerin VTE risk faktörleri konusundaki bilgi düzeyinin en düşük, VTE korunmada farmakolojik olmayan girişimler, farmakolojik girişimler, hemşirelik girişimleri ve hasta eğitimi konusunda ise orta düzeyde bilgisi olduğu rapor edilmiştir (Karadoğan, Durna, Akın, 2020). Farklı bir çalışmada hemşirelerin VTE ile ilgili genel bilgi ve risk değerlendirmesinin tatmin edici sonuçlar gösterdiği ancak ilaç dışı ve farmakolojik koruyucu yöntemleri hakkında bilgi eksikliği bulunduğu saptanmıştır (Yu-Fen et al, 2018) Bu çalışmada da hemşirelerin bilgi düzeyinin farmakolojik girişimler boyutunda iyi düzeyde diğer boyutlarda orta düzeyde olduğu görüldü. Bu sonuç ile klinik ortamda sık yapılan girişimlerin bilgi düzeyine yansıtıldığını düşündürmüştür.

Hemşirelerin risk faktörleri, hemşirelik müdahaleleri, profilaksi ve tedavi dahil olmak üzere VTE önleme konularında eğitim alması, VTE bilgi ve uygulamalarını geliştirmek için hayati önem taşımaktadır. Al-Mugheed ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları, katılımcıların yarısından fazlasının DVT eğitimi olmadığını göstermiştir. Çalışmalarında DVT eğitimi alan hemşirelerin çoğunun okulda eğitim gördükleri belirtilmiştir (Al-Mugheed

ve Bayraktar N, 2018). Yesuf ve ark. yaptığı çalışmada 230 hemşirenin çoğunluğunun DVT önleme konusunda doğru olmayan uygulamaları yaptıklarına dikkat çekilmiştir. Hemşirelerin DVT hakkında bilgi ve önleyici uygulamalar konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları rapor edilmiştir. Bu sonuçların yeterli kılavuzların olmaması, hizmet içi eğitimin yetersiz olması ve deneyim eksikliğinden kaynaklandığını vurgulamışlardır (Şener ve Daldal, 2019).

VTE'nin önlenmesi, hangi hastaların risk altında olduğunu belirlemeyi ve uygun bir profilaksi yöntemi seçmeyi gerektirir. Farmakolojik profilaksi uygulanmadan önce, hem hasta hem de prosedürle ilgili olarak artan kanamanın risk ve sonuçlarına karşı VTE riski dikkate alınmalıdır. İngiltere iyi klinik uygulama rehberleri, bir hastanın hastaneye kabulünden sonraki 24 saat içinde ve klinik durum her değiştiğinde kanama ve VTE riskinin değerlendirilmesini önermektedir (Cooray ve Caroline, 2021). Yu-Fen MA ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada tromboprofilaksi hakkında bilgi sahibi olmanın eğitim düzeyi, çalışma yılı, eğitim sürekliliği, iş bölümü ve liderlik rolleri ile değişebildiği belirtilmiştir. Farklı bir çalışmada, lisans mezunu hemşirelerin ve çalışma deneyimi 6-10 yıl olanların doğru bilgi oranlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Al-Mugheed ve Bayraktar, 2018). Karadoğan ve ark. (2020) çalışmasında yoğun bakımlarda çalışan hemşirelerin "Farmakolojik Olmayan Koruyucu Girişimler" boyutunda ve toplam puanda diğer birimlerde çalışan hemşirelere göre daha yüksek puan aldıkları bildirilmiştir. Bu çalışmada ise çalışma yıllarına göre hemşirelerin "Farmakolojik Olmayan Koruyucu Girişimler" boyutu puanları, çalışma yılları arttıkça bilgi düzeyinde de artma olduğu saptandı.

Literatürde hemşirelerin VTE ile ilgili genel bilgi ve risk değerlendirmesi konusunda bilgilerinin tatmin edecek düzeyde olduğu ancak farmakolojik ve farmakolojik olmayan koruyucu tedavi hakkında bilgi eksikliği bulunduğu belirtilmektedir (Cooray ve Caroline, 2021). Hemşirelerin hizmet içi eğitim programlarının bir parçası olarak tromboembolizm konusunda eğitilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu çalışmada tromboemboli konusunda hizmet içi eğitim alan hemşire oranının çok düşük olduğu belirlendi. Çin'de yapılan bir çalışmada kalite sertifikasına sahip hastanelerde eğitimin vazgeçilmez olduğu ve hemşirelerin VTE konusunda bilgi düzeylerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada sürekli eğitimin hemşireler üzerinde tromboprofilaksi bilgilerinin artırabileceği vurgulanmıştır. Karadoğan tarafından 111 hemşire ile yaptığı bir çalışmada, örneklemin çoğunluğu VTE riskini teşhis etme bilgi düzeyini "orta" ve "düşük" olarak nitelendirmiş olup benzer şekilde anket puanları da hemşirelerin bilgi düzeylerinin orta düzeyde olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada hemşirelerin büyük çoğunluğunun tromboembolizme yönelik önleme konusundaki bilgi düzeyine ilişkin bireysel algılarının iyi olduğu buna karşın

bilgi sorularına verilen oranların istenen düzeyde olmadığı rapor edilmiştir (Karadoğan, Durna, Akın, 2020). Bu çalışmada VTE bilgi düzeyini orta düzeyde tanımlayan hemşirelerin düşük tanımlayanlara göre anlamlı olarak VTE ve riskleri konusunda yüksek puan aldığı görüldü. Bu sonuçlar örneklem grubunun özellikleriyle ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Venöz tromboemboli gelişimi için çeşitli risk faktörleri yer almaktadır. Bunlar; ileri yaş, hareketsizlik, önceki DVT öyküsü, inme ya da paralizisi, kanser tedavisi, obezite, varis, büyük cerrahi girişim (total kalça/diz protezi, omurilik yaralanması, major travma vb.), kardiyak disfonksiyon, nefrotik sendrom, gebelik ve yüksek dozda östrojen kullanımı, spontan düşük öyküsü ve oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır (Al-Mugheed ve Bayraktar, 2018). Bu çalışmada hemşirelerin en yüksek oranda VTE risk faktörleri sorusuna doğru yanıt verdiği, en az doğru yanıtlanan sorunun ise VTE ile ilişkili fizyolojik risk faktörleri olduğu belirlendi. Literatüre bakıldığında, bu konudaki bilgi durumunu değerlendiren çalışmaların sınırlı olduğu dikkat çekmektedir. Bu sonuç hemşirelerin özellikle fizyolojik VTE risk faktörlerine ilişkin bilgi düzeylerinin diğer risk faktörlerine göre düşük olduğunu ve yapılacak eğitimlerde risk faktörlerine daha fazla vurgulanması gerektiğini göstermektedir.

VTE, gelişmiş ülkelerde bile hastanede yatan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Araştırma ve klinik denetimlerden elde edilen veriler, mevcut önleyici seçeneklerin yeterince kullanılmadığını ve tutarsız bir şekilde uygulandığını göstermektedir (Cooray ve Caroline, 2021). Hemşire, VTE’de mekanik, farmakolojik profilaksi ve eğitim ile komplikasyonların önlenmesinde anahtar bileşendir (Lee et al, 2014). Farmakolojik tromboprolaksi kararı, hastanın ve cerrahi işlemin, VTE riski ve kanama riski birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Ağırlıklı olarak hemşirenin sorumluluğunda olan farmakolojik olmayan koruyucu girişimlerdir. Bu çalışmada hemşirelerin en yüksek oranda VTE önlemeye yönelik girişimler sorusuna doğru yanıt verdiği görülürken, en düşük oranda ise elastik basınçlı çorapların kontraendike olduğu durumlar sorusuna doğru yanıt verdikleri saptandı. Karadoğan’ın yaptığı çalışmada aynı sorulara benzer şekilde yanıtlar verildiği görülmektedir.

VTE önlenmesine yönelik kaliteli bakımı sürdürmede hemşirenin rolleri arasında hastaları ve/veya yakınlarını VTE’nin riskleri ve önlenmesi hakkında bilgilendirmek, hastaların VTE risklerini düzenli olarak değerlendirmek, hastanın tedavi protokolünde yer alan antikoagülanları uygun şekilde vermek vardır (Guo et al, 2021). VTE’nin önlenmesi için alt ekstremitelere yönelik çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Guo ve arkadaşlarının çalışmasında diz altı alçı immobilizasyonuna rağmen venöz dönüşü korumak için basit bir ayak ve ayak bileği egzersizi yaptırıldığı belirtilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, manuel baldır masajı ve pasif ayak bileği hareketi

DVT prevalansını %6.52'den %0.79'a düşürebilgi rapor edilmiştir. Çalışmada, hastaların DVT'yi daha doğru algılamasıyla, hasta eğitiminin DVT'nin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Hemşirenin sorumlulukları arasında olan eğitim bu durumu etkilemiştir (Yesuf et al, 2021).

Lau ve arkadaşlarının yaptığı randomize bir çalışmada hemşirelere yönelik eğitim, VTE'nin önlenmesi için ilaç uygulama uygulamalarını önemli ölçüde iyileştirdiği belirtilmiştir (Lau et al, 2017) Literatürde egzersizlerin VTE oluşumunu azaltabilirken, uzun süreli yatak istirahati kas kaybı, iskelet demineralizasyonu, eklem sertliği, metabolik bozukluklar ve tromboembolizm ile komplike olabildiği belirtilmiştir (Al-Mugheed ve Bayraktar, 2018). Bu çalışmada hemşirelerin en yüksek oranda antikoagulan kullanımda hangi testin yapılacağı sorusuna doğru yanıt verdiği görülürken, VTE ile ilişkili fizyolojik risk faktörleri sorusuna en düşük oranda doğru yanıt verdiği saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada hemşirelerin venöz tromboemboli ile ilgili risk faktörleri konusunda bilgi sahibi olması gerektiği oldukça gerekli bir bulgudur. Karadoğan'ın yaptığı çalışmada da en yüksek oranda doğru yanıt verilen soru benzerlik göstermiştir.

Bu çalışmada hemşirelerin sırasıyla en yüksek oranda doğru yanıtı "Total kalça protezi ameliyatı sonrası geç mobilizasyon venöz tromboemboli riskini artırır" maddesine verdikleri saptandı. Çalışmada ayrıca hemşirelerin en yüksek oranda venöz tromboemboli riski söz konusu olduğunda antikoagulan tedaviye başlanması durumu, basınçlı elastik çorap giyme şekli ve zamanı konusundaki sorulara yanlış yanıt verdikleri bulundu. Literatüre bakıldığında ise bu konudaki bilgi derecesini değerlendiren çalışmaların sınırlı olduğu, Karadoğan'ın çalışmasında da benzer bulgulara rastlandığı görülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları ile hemşirelerin basınçlı elastik çorap seçimi ve basınçlı elastik çorap giyme teknikleri ile tromboemboli önleme ve tedavi ile ilgili eğitime gereksinimleri olduğu söylenebilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemşirelerin VTE, risk faktörleri, farmakolojik olmayan koruyucu girişimler, hemşirelik girişimleri ve hasta eğitimi konularında bilgi düzeyinin orta seviyede, farmakolojik girişimler ve izlem konularında iyi düzeyde olduğu sonucuna varıldı. Çalışma hemşirelerin VTE risk faktörleri konusundaki bilgi derecesi başta olmak üzere venöz tromboemboliden korunmada farmakolojik ve farmakolojik olmayan girişimler ve hasta eğitimi konusundaki bilgi düzeyinin geliştirilmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Hemşirelerin VTE gelişiminin nasıl önleneceğini ilişkin bilgi ve becerilerinin geliştirmek için hizmet içi eğitimler planlanmalıdır. Bu eğitim programlarının kapsamlı, sistematik bir şekilde yapılması ve sürekliliğin sağlanmasını ve ayrıca bilgiyi ölçmeye yönelik yeni araçların geliştirilmesini öneriyoruz.

## KAYNAKÇA

1. Akın S. ve Horasan E. (2008). Venöz tromboembolizm ve hemşirelik bakımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*; 5(1):7-11.
2. Al-Mugheed K.A. ve Bayraktar N. (2018) Knowledge and practices of nurses on deep vein thrombosis risks and prophylaxis: A descriptive cross sectional study, *Journal of Vascular Nursing*; 36 (2): 71-80
3. Arslan V. (2021) Cerrahi Kliniklerde Venöz Tromboemboliyi Önlemede Kanıta Dayalı Uygulamaların Kullanılma Durumlarının İncelenmesi
4. Büyükyılmaz F ve Şendir M. (2014) Ameliyat Sonrası Bakımda Göz Ardı Edilen Bir Sorun: Derin Ven Trombozu (DVT) Riskinin Tanılanması Ve Hemşirelik Bakımı. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23: 48-54.
5. Centers for Disease Control and Prevention, Data and Statistics on Venous Thromboembolism. <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/data.html>. June 9, 2022.
6. Collins R., Maclellan L., Gibbs H., Maclellan D., Fletcher J. (2010). Venous Thromboembolism Prophylaxis: The Role Of The Nurse In Changing Practice And Saving Lives, *Australian Journal Of Advanced Nursing*; 27(3): 83-89.
7. Cooray R. ve Caroline L. (2021). Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 22:10, 630
8. Guo M., Lu L., Sun Y., Li L., Wu M., Lang J. (2021). Comprehensive functional exercises with patient education for the prevention of venous thrombosis after major gynecologic surgery: A randomized controlled study; 178: 69-74.
9. Heit J., Spencer F., White R. (2016). The Epidemiology Of Venous Thromboembolism, *J Thromb Thrombolysis*, 41:3-14
10. Karadoğan K., Durna Z., Akın S. (2020). Hemşirelerin Venöz Tromboemboli Risk Faktörleri ve Koruyucu Girişimlere Yönelik Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *JAREN*;6(1):36-43.
11. Korkmaz F.D. ve Çulu M.(2015). Venöz Tromboembolizm Ve Hemşirelik Bakımı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*; 31 (1): 62-82,
12. Lau B.D., Shaffer D.L., Hobson D.B., Yenokyan G., Wang J., Sugar E.A., Canner J.K., Bongiovanni D., Kraus P.S., Popoola V.O., Shihab H.M., Farrow N.E., Aboagye J.K. (2017). Pronovost PJ, Streiff MB, Haut ER, Effectiveness of two distinct web-based education tools for bedside nurses on medication administration practice for venous thromboembolism prevention: a randomized clinical trial. *PLoS One*, 2017; 12(8): e0181664.
13. Lee J.A., Grochow D., Drake D., Johnson L., Reed P., Servellen G. (2014) Evaluation of hospital nurses' perceived knowledge and practices of ve-

nous thromboembolism assessment and prevention, *Journal of Vascular Nursing*; 32(1): 18-24.

14. Şener E. ve Daldal İ. (2019) Venöz Tromboembolizm Tanımı Ve Fizyopatolojisi, *Totbid Dergisi*; 18: 469-472.
15. Yesuf N.N., Abebe T., Adane R., Lelisa R., Asefa M., Tessema M., Birhanu Y. (2021) Nurses knowledge and practice towards prevention on deep vein thrombosis in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia, *International Journal of Africa Nursing Science*; 15, 100357.
16. Yu-Fen M.A., Yuan X.U., Ya-Ping Chen, Xiao-Jie Wang, Hai-Bo Deng, Yu He, Xin-juan WU (2018) Nurses' objective knowledge regarding venous thromboembolism prophylaxis: A national survey study, *Medicine*; 97(14): e0338.



## **BÖLÜM 19**

### **HER YÖNÜYLE AMPUTASYON**

*Havva TEL<sup>1</sup>*

---

1 Prof. Dr. , Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID 0000-0001-9171-2115. havvatel@yahoo.com

## Giriş

Amputasyon, vücuttaki bir organ çıkıntısının veya bir kemiğin daha çok kol ve bacakların cerrahi yöntemler ile tamamen ya da kısmen vücuttan uzaklaştırılması uygulamasıdır (1,2). Amputasyonun tarihte uygulanan en eski ameliyatlardan birisi olduğu ve ilk cerrahi amputasyonun da Hipokrat tarafından yapıldığı bilinmektedir. Amputasyon uygulaması travma, trafik kazası, iş kazası, savaş yaralanması, hastalık komplikasyonu gibi birçok nedene bağlı olarak giderek artmıştır. Travma nedenli amputasyon uygulaması gerektiren durumlar genellikle savaş yaralanmaları sonucunda ortaya çıkmış, çok sayıda insana amputasyon uygulanmıştır (1). Amputasyon sıklıkla ekstremiteye uygulanmaktadır. Günümüzde cerrahide özellikle ortopedi, vasküler cerrahi, plastik cerrahi alanlarındaki gelişmelere bağlı olarak uygulanan ekstremit kurtarma prosedürleri ile ekstremitelerin tedavisi mümkün olmuştur (3) Ayrıca amputasyonun uygulanma şekli ve uygulanma zamanı mortalitenin, morbiditenin azalmasında ve rehabilitasyonun başarısında önemli bir etkiye sahiptir (4).

Amputasyon uygulamasında amaç;

-Bir ekstremitedeki hastalığın iyileşmemesi veya hastanın hayatı için tehlikeye oluşturması durumunda ekstremitenin dolaşımını sürdürmek,

-Ağrıyı azaltmak

-Protezin kullanımı sağlamak bir güdük oluşturmaktır.

Amputasyon genellikle travma, dolaşım sistemi sorunları, ağır doku harabiyeti, diyabet, kaza, kanser, enfeksiyon, sinir yaralanmaları, felç gibi nedenlerle duyu kaybolan olan ekstremitelerde iyileşmeyen yaralar ve doğumsal anomaliler, yanma-donma gibi nedenlerle yapılmaktadır. Travmatik durumlar amputasyon uygulaması nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Travma nedenli amputasyonda vücuttaki bir organın bir kısmının ya da tamamının kaza veya travma sonucu vücuttan ayrılması söz konusudur (1,2,5).

Amputasyonda en sık görülen travmatik nedenler motorlu taşıt kazaları (motosiklet, tren, trafik kazası vb), savaş, çatışma ve terör saldırısı sonucu ortaya çıkan yaralanmalardır. Travma nedenli amputasyonlar çoğunlukla adölesan veya genç yetişkinlerde meydana gelmektedir. Savaş ve terör saldırısına bağlı ortaya çıkan yaralanmalar ise şekli, travmanın şiddeti, yaralanan bölgenin kirli ve kontamine olması, organ, kemik ve yumuşak dokulara ileri derece zarar vermesi gibi özellikleri ile diğer nedenlerle ortaya çıkan travma yaralanmalarından farklılık göstermektedir. Bu tip yaralanmalarda erken amputasyon yaşam kurtarıcı bir girişim olmaktadır (6).

Amputasyon uygulamasının en önemli nedeni ekstremitede bir hastalık olması veya ekstremitenin travmaya maruz kalma sonucunda ekstre-



mitede geriye dönüşümsüz iskemi olmasıdır. Amputasyon uygulamasına neden olan hastalıklar özellikle alt ekstremiteleri etkilemekte ve amputasyon ameliyatlarının büyük çoğunluğu alt ekstremitelere uygulanmaktadır (7,8,9). Amputasyon uygulanan ekstremitelerde hareket etmede kısıtlılık ve zorluk yaşanmaktadır. Örneğin alt ekstremitte ampütasyonu bireyler ayakta durma, yürüme, koşma, sıçrama gibi birçok hareketi yapmakta, üst ekstremitte amputasyonu olan bireyler ise tutma, kaldırma, itme, çekme gibi birçok hareketi yapmakta zorlanmaktadır (10).

Diyabetik ayak enfeksiyonları diabetes mellitusta sık görülen komplikasyonlardan birisi olmakla birlikte travmatik olmayan ampütasyon uygulamalarının en yaygın nedenini oluşturmaktadır

(8,9). Yapılan bir retrospektif çalışmada amputasyon nedenleri; travma, beyin-omurilik kaynaklı

nedenler, vasküler hastalıklar, silah yaralanmaları, enfeksiyon veya tümör ve konjenital anomali olarak sıralanmıştır (11). Amputasyon nedenlerinin ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği, gelişmiş ülkelerde diyabet ve periferik damar hastalıklarının, az gelişmiş ülkelerde ise yetersiz tedavi edilmiş kırıklar ve travmaların amputasyon nedenleri arasında ilk sırada yer aldığı belirtilmektedir (5).

### **Amputasyonda Seviye Belirleme**

Amputasyonda seviye belirleme önemlidir. Amputasyon uygulaması genellikle kan akımının yetersiz olduğu alanlara veya kan akımının bozulduğu alanlara yapılmaktadır. Bu nedenle ampütasyon uygulama seviyesi seçiminin doğru yapılması ve hastanın ameliyat öncesi kapsamlı olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (12). Amputasyon seviyesi belirlemede amaç; duyu innervasyonunun korunduğu, yumuşak doku canlılığının devam ettiği en distal fonksiyonel seviyeyi seçmektir (7). Hastalığın veya defektin yaygınlığı da ampütasyon uygulama seviyesinin saptanmasında belirleyici bir rol oynamaktadır (13).

Amputasyon seviyesi belirlenirken;

-Kalan ekstremitenin fonksiyonel olma seviyesinin,

-Yeterli yumuşak dokuyla örtülmüş ve yeterli duyuya sahip olma seviyesinin saptanması gerekir (14). Bununla birlikte amputasyon seviyesi belirlenirken;

-Güçük ucunun dış etmenlere dayanıklı olması,

-Güdüğün kas dengesizliğine neden olmaması,

-Güdüğün kolayca proteze yerleşebilmesi,

-Yaranın primer olarak iyileşebilmesi gibi kriterlere de dikkat edilmesi

gerekmektedir (6). Amputasyon seviyeleri aşağıdaki şekilde belirlenmektedir.

Üst ekstremitede;

- El parmağı,
- El (transmetakarpal),
- El bileği dezartikülasyonu,
- Önkol,
- Dirsek dezartikülasyonu,
- Kol,
- Omuz dezartikülasyonu
- Forequarter olarak belirlenmektedir.

Alt ekstremitede;

- Ayak parmağı,
- Ayak (transmetatarsal, lisfrank, chopart),
- Ayak bileği dezartikülasyonu,
- Dizaltı,
- Diz dezartikülasyonu,
- Dizüstü,
- Kalça dezartikülasyonu,
- Hindquarter olarak belirlenmektedir (6).

Amputasyon seviyesinin uygun bir şekilde belirlenmesi amputasyon uygulamasının amacına ulaşmasında önemli rol oynamaktadır. Örneğin dolaşım yetersizliğe bağlı gelişen bir gangren durumunda amputasyon uygulama seviyesinin uygun bir şekilde belirlenememesi amputasyon sonrası yara iyileşmesinin olmamasına ve amputasyon uygulamasının bir üst seviyeden tekrar yapılmasına neden olabilmektedir. Amputasyon seviyesi belirlenirken protezin etkili kullanılması için güdüğün belirli uzunlukta bırakılmasına da dikkate edilmesi gerekmektedir. Güdüğün çok uzun bırakılması protezin takılmasını zorlaştırırken, güdüğün çok kısa bırakılması da eklem hareketlerinin kısıtlanmasına neden olmaktadır (14).

Amputasyon seviyesi rehabilitasyon sürecinin başarısı içinde de önemli bir faktördür. Amputasyon seviyesi bireyin protez kullanımını ve hareketlerini doğrudan etkilemektedir. Örneğin diz üstü protez kullanımı diz altı protez kullanımına göre daha fazla enerji harcamayı gerektirmektedir. Bu nedenle amputasyon seviyesi yükseldikçe diz üstü protez kullanımı azalmaktadır (15).

## **Amputasyona Verilen Tepkiler**

Amputasyon uygulaması birey için hem travmatik bir yaşantı hem de psikolojik bir travma yaşantısıdır. Travmatik yaşantının temel özellikleri; olağandışı olması, bireyin kontrolü dışında gerçekleşmesi, bireyi yoğun korku ve çaresizlik yaşamasına neden olması, yaşamı tehdit etmesi ve o anda yaşanan olaydan kaçışın mümkün olmaması olarak sıralanmaktadır (16). Psikolojik travma ise beklenmedik bir anda aniden gelişen, bireyin korku, çaresizlik yaşamasına neden olan, bireyin fiziksel ve psikolojik bütünlüğünü tehdit eden olaydır (17).

Amputasyon uygulaması birey için birçok anlama gelebilmektedir. Örneğin Amputasyon uygulaması hem bir organ kaybı hem de işlevsel kayıp, beden imajı kaybı, iş ve üretkenlik kaybı gibi birçok kayıp anlamı taşımaktadır. Kayıp durumlarında bireyler bir yas süreci yaşamaktadır. Yas süreci birbirini takip eden evreleri içermektedir. Bu evrelerin süresi kaybın birey üzerindeki etkisine göre bireysel farklılık göstermektedir. Amputasyon olan bireyler de yaşadıkları kayba bağlı yas süreci evrelerini yaşamaktadır. Kübler Ross (1997) tarafından tanımlanan yas sürecinin beş evresinin temel özellikleri aşağıda yer almaktadır.

1.İnkâr evresi: Kayba verilen ilk tepkinin yaşandığı evredir. Bu evrede inkâr ve şok tepkisi görülür. İnanamama veya benliğe acı veren gerçeği yok sayma şeklinde yaşanır. Şok ve inkar tepkisinin süresi bireysel farklılık göstermektedir. Durumun akut etkisi geçtikten sonra şok tepkisi kaybolur. Birey biraz toparlanmaya başlayınca “Hayır, bu bana olamaz” şeklinde tepkiler verebilir. Bununla birlikte inkar devam edebilir. Bireyin dayanılması zor gerçekle yüzleşebilmesi için enerji kazanmaya ve zaman da ihtiyacı olduğundan bir süre inkara izin verilebilir. Ancak gün geçtikçe inkar tepkisinin azalması gerekir.

2.Öfke evresi: İnkâr tepkisi azaldıkça birey gerçekte yaşadığı durumun farkına varmaya başlar. ‘Neden ben?’ sorusunu sorar. Kayıp gerçeği ile yüzleşemeyen birey kızgınlık, öfke duygusu yaşar. Öfkelerini duygusunu aile üyelerine, sağlık ekibi üyelerine, çevresindeki diğer insanlara hatta Tanrıya yöneltebilir.

3.Pazarlık evresi: Birey öfke evresinden sonra yaşadığı olayı ertelemek için anlaşma çabası gösterebilir.

4.Depresyon evresi: Bu evrede inkar, öfke ve pazarlık evresinden sonra umutsuzluk, çaresizlik duyguları içeren depresyon durumu yaşar.

5.Evre-Kabullenme: Bu evre bireyin yaşadığı kayıp sonunda ortaya çıkan yeni durumu kabullenir ve duruma uyumu sağlar.

Kayıp sürecinde bireyin kullandığı baş etme yollarının ve aldığı sosyal desteğin niteliği önemlidir. Sosyal destek bireye yakın çevresi ve onu

tanıyan kişiler tarafında hiçbir karşılık beklemeden yapılan her türlü yardım ve desteği içermektedir. Sosyal destek bireyin rahat, güvenli bir ortamda olduğu, ihtiyaç duyduğunda yalnız olmadığını hissini sağlar (18). Bununla birlikte hastanın amputasyona yüklediği anlam birçok faktörden etkilenmektedir. Bu etkenler; amputasyon uygulamasını bireyin amaçları, ailesi, işi üzerine bir tehdit olarak algılama durumu, bireyin fiziksel ve ruhsal potansiyeli ve baş etme gücü, kişilik özellikleri, hastalığa ilişkin kültürel ve sosyal tutumları, geçmiş deneyimleri, sosyal destek kaynakları olarak sıralanmaktadır (18,12).

### **Amputasyonun Etkileri**

Amputasyon cerrahi bir uygulama olmakla birlikte bireyin beden imajını, günlük yaşam aktivitelerini, fiziksel fonksiyonlarını değiştiren ve bireyi çok yönlü etkileyen bir durumdur (19,20). Amputasyonla ilgili olarak vücut yapı ve fonksiyonlarında ortaya çıkan sınırlılıklar da bireyin aktivite düzeyini ve toplumsal katılımını olumsuz olarak etkilemektedir (21,22). Amputasyonun etkileri bireysel farklılık göstermektedir. Bazı bireyler bu durumdan pek fazla etkilenmezken bazılarında; bağımlılık korkusu, iş kaybı, aile yaşamında veya sosyal yaşamda bozulma korkusu, sorunların üstesinden gelmede yetersizlik, saldırganlık gibi etkiler görülebilmektedir (23).

Travma genç insanlarda önce gelen bir amputasyon nedenidir. Travma sonucu yaralanma nedeniyle ekstremitenin kaybı birey için ani ve duygusal olarak yıkıcı bir durumdur. Amputasyonun bireylerin yaşamı üzerinde sağlık ve üretkenlik kaybından başka derin etkileri de olabilmektedir. Amputasyonla ilgili olarak gençlerde yetişkinlerden daha fazla psikopatoloji görüldüğü, 15-25 yaştaki hastalarda içe dönük özelliklerin, 26-40 yaştaki hastalarda dışa dönük özelliklerin daha fazla görüldüğü, bireylerin bazılarında dini duygularda bazılarında alkol kullanımında artış olduğu belirtilmektedir (23,24). Amputasyon uygulaması bireyin yaşamını çok yönlü etkilemektedir. Bir organ amputasyonu olan birey;

- Fiziksel işlevlerde bozulma,
- Protez kullanma,
- Ağrı,
- Aile, akran ilişkilerinde değişiklikler,
- İş ve meslek yaşamında değişiklikler
- Beden imajında bozulma
- Benlik saygısında azalma,
- Stigma/etiketlenme,

- Anksiyete,
- Depresyon,
- Boşluk ve değersizlik hissi,
- Sosyal izolasyon,

-İş kaybı ya da iş değişikliği nedeni ile ekonomik sıkıntı yaşama gibi birçok fiziksel ve psikososyal sorunla karşı karşıya kalmaktadır. Bu stresörler bireyin duygusal iyilik halini sürdürmesini engellemekte, psikososyal uyumun azalmasına ve uyumsuz tepkilere neden olmaktadır (25,26).

Amputasyona verilen duygusal tepkilerin süresi ve seviyesi farklılık göstermektedir. Tepkilerin bir kısmı geçici olup bazıları duruma uyum sağlamaya yardım edicidir. Bazıları da psikolojik yardım gerektirecek düzeyde olabilmektedir. Bu nedenle bireyin amputasyona verdiği duygusal tepkilerin amputasyon ekibi tarafından belirlenmesi birey ve aile ile işbirliği içinde uygun yaklaşımlarla ele alınması önemli ve gereklidir (27). Amputasyonlu bireylerin psikososyal uyumunda da önemli farklılıklar görülmektedir. Birçok birey iyi işlev görürken büyük çoğunluğu önemli düzeyde psikolojik veya sosyal sorunlar yaşamaktadır.

Amputasyon travmatik bir yaşam deneyimi olduğu için genellikle olumsuz sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Desmond tarafından (2007) üst ekstremite amputasyonlu ve çoğunluğunu yaşlı erkeklerin oluşturduğu 138 birey ile yapılan bir çalışmada depresyon ve anksiyete belirtilerinin yaygınlığı ile psikososyal uyuma katkı veren başatma stratejileri değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların %28.3'ünde önemli düzeyde depresyon, %35.5'inde önemli düzeyde anksiyete belirtileri olduğu, kaçınma baş etme davranışı arttıkça psikolojik uyumunda yetersizliğinde arttığı saptanmıştır. Çalışma sonuçları dikkate alınarak amputasyon sonrası psikolojik uyumu kolaylaştırmak ve ortaya çıkabilecek sorunları önlemek için kaçınma baş etme davranışını azaltacak ve problem odaklı baş etmeyi harekete geçirecek yaklaşımlara ihtiyaç olduğunun önemi vurgulanmıştır (28).

Amputasyonlu bireylerle yapılan çalışmalarda amputasyonun olumsuz sonuçları olduğu gibi bazı olumlu sonuçlar da görülmektedir. Amputasyon sonrası protez kullanan 97 bireyle yapılan bir çalışmada bireylerin yaşam kalitesinin daha düşük olduğu ancak bazılarının travma sonrası bünye gibi olumlu değişiklikler yaşadığı belirlenmiştir (25).

Amputasyon uygulamasının en yaygın nedenlerinden birisi enfekte diyabetik ayak ülseridir. Kızılkurt ve arkadaşları enfekte diyabetik ayak ülseri nedeni ile amputasyon uygulanan 65 hasta ile yapılan çalışmada; disfonksiyonel başa çıkma stratejileri kullanan bireylerde yaşam kalitesinin düşük, depresyon, anksiyete, beden imajı sorunu ve aktivite kısıtlama-

sının fazla olduğu, problem odaklı başa çıkma stratejileri kullanma arttıkça algılanan sosyal destek, protez memnuniyeti, benlik saygısının arttığı saptanmıştır (29). Alt ekstremitte amputasyonu olan bireylerde beden imajının değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada; kadın, evli olmayan, çalışmayan ve amputasyon uygulamasına bir travmanın neden olduğu bireylerde beden imajı algısının daha kötü olduğu, amputasyondan sonraki süre ve protez kullanım süresi arttıkça beden imajı algısının daha iyi olduğu belirlenmiştir (5). Alt ekstremitte amputasyonlarında problem çözme ve engellilik üzerinde kontrol algısı gibi aktif görev odaklı baş etme stratejilerinin olumlu psikososyal uyuma yardım ettiği, buna karşın bilişsel çözülme, kaçınma ve felaketleştirme gibi duygu odaklı ve pasif baş etme stratejilerinin kötü psikososyal uyum sonuçları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (3).

Amputasyon birey ve ailesinin tüm yaşam alanlarını etkilediğinden birey ve ailesinin gereksinimlerinin çok iyi belirlenmesi ve karşılanması gerekmektedir. Bir hastalık durumunda olduğu gibi amputasyon uygulamasında da birey yaşadığı güçlüklerin üstesinden gelmek ve yaşadığı değişikliklere uyum sağlamak için birçok baş etme yöntemi kullanır. Yaygın olarak kullanılan baş etme yöntemleri aşağıda yer almaktadır. Bunlar;

- Bilgi arama
- Sosyal destek arama,
- Beceri öğrenme,
- Tedavide işbirliği yapma,
- Probleme dayalı yaklaşım,
- Durumla yüzleşme,
- Sınır koyma,
- Sorumluluk alma,
- Olumlu yaklaşım,
- Kaçma-kaçınma davranışı gösterme
- Duruma ilişkin kaygı ve duygularını ifade etme,
- Kaybı kabullenme,
- Manevi destek alma,
- Ümidi gerçekçi olarak sürdürme olarak sıralanmaktadır (18).

Amputasyonun birey üzerindeki etkileri protezi de içeren rehabilitasyon hizmetleri ile azaltılabilmekte ve bireyin duruma uyumu desteklenmektedir (23). Bu nedenle amputasyon geçiren hastalarda rehabilitasyon çok önemlidir.

## Amputasyonda Rehabilitasyon

Rehabilitasyon genel olarak bir hastalık veya travma sonucu ya da doğuştan fiziksel ve ruhsal yetilerini kaybetmiş bireyin bu durumdan önceki sağlık düzeyine gelmesini sağlamak ya da geride kalan yeteneklerini güçlendirmek ve geliştirmek, bunları kullanma kapasitesini en üst düzeye çıkarmak amacı ile gerçekleştirilen faaliyetleri içermektedir (30). Rehabilitasyon bireyi bütüncü anlayışla ele almayı gerektirmektedir. Rehabilitasyonun birçok çeşidi bulunmakta sıklıkla tıbbi rehabilitasyon ve sosyal rehabilitasyon kullanılmaktadır.

Tıbbi rehabilitasyonda, tedaviler yoluyla bireyin engellilik durumu mümkün olduğunca azaltmaya ya da ortadan kaldırılmaya çalışılır. Böylece bireyin mevcut fiziksel kapasitesi artırılarak, işlevsellik düzeyi mümkün olan en üst düzeye çıkarılarak günlük yaşamını sürdürmesi desteklenir (31).

Sosyal rehabilitasyon ise yeti kaybı veya engelin oluşturduğu ekonomik ve sosyal yüklerin bireyin rehabilitasyon süreci üzerindeki etkisini azaltmak; bireyin aile, toplum ve meslek yaşamında işlevselliğini geliştirmek, topluma yeniden entegrasyonunu sağlamak amaçlanır (32). Amputasyonda tıbbi rehabilitasyon ve sosyal rehabilitasyonun birlikte yürütülmesi gerekmektedir.

Amputasyon uygulamasında rehabilitasyon süreci ameliyat öncesi başlamakta ve ameliyat sonrası da devam etmektedir. Amputasyonda rehabilitasyon süreci hastanın işlevselliğini yeniden kazanmasına yönelik uygulamaları, protez seçimi, protezin etkin kullanılmasını, birey aile, iş ve sosyal yaşama yeniden uyum sağlamasını içermektedir (20). Amputasyonda rehabilitasyon bir ekip tarafından yürütülmelidir. Amputasyonda rehabilitasyon ekibinde;

- Ortopedist,
- Psikiyatrist,
- Protez-Ortez uzmanı,
- Hemşire,
- Fizyoterapist,
- İş Uğraşı Terapisti,
- Psikolog,
- Sosyal Hizmet Uzmanı

-Hastanın ailesi yer almalıdır. Amputasyonda rehabilitasyon hastanın sürekli takibini gerektirmektedir. Ancak rehabilitasyon sürecini her zaman

amputasyon öncesi başlatmak mümkün olmamaktadır. Örneğin travma, akut iskemi ve akut enfeksiyonlara bağlı amputasyonlar aniden geliştiği için ameliyat öncesi rehabilitasyon uygulamaları başlayamamaktadır (7). Amputasyonda rehabilitasyonun amacı; ampute edilen vücut kısmına uygun, rahat, fonksiyonel ve estetik bir protez sağlayarak;

-Bireyin fonksiyonel kapasitesini tekrar kazanmasındaki engeli azaltmak,

-Bireyin amputasyon öncesi sosyal yaşantısına dönmesini sağlamak,

-Bireyin işine dönmesini veya yeni bir iş yapabilecek duruma gelmesini desteklemek,

-Yaşam kalitesi iyileştirmektir (33). Amputasyonda rehabilitasyon süreci birbirini izleyen aşamalardan oluşmaktadır. Bu aşamalar aşağıda yer almaktadır.

Preoperatif dönem: Hastaya amputasyon uygulamasına karar verilmesi ile başlar. Hastanın ameliyata ve amputasyona hazırlanmasının içerir. Ancak travmatik nedenli amputasyon uygulaması acil planlamayı gerektirdiği için preoperatif dönem planlı amputasyon yapılacak hastaya uygulanır. Preoperatif dönemde hekim ve hemşire tarafından hasta ve ailesi amputasyon ve rehabilitasyon süreci, cerrahi ağrı ve fantom hissi ile ilgili ile ilgili bilgilendirilir. Amputasyon uygulaması sonrası kullanılacak protez seçimine ve protezin fonksiyonellik durumuna hastanın beklentileri dikkate alınarak hasta ile birlikte karar verilir. Hastanın kapsamlı fizik muayene ve diğer değerlendirmeler yapılarak hasta ameliyata hazırlanır. Aynı zamanda hastanın amputasyon uygulaması hareket etmesini destekleyecek araç-yardımcı gereçlerin temini sağlanır (34,7).

Preoperatif dönemde amputasyonlu bireyin yaşadığı durum ve gelecekte karşılaşacağı durumlar hakkında bilgilendirilmesi, bu durumla baş edebilmesi için yeni uyum becerileri geliştirmesi, yaşanacaklara hazırlıklı olması ve motivasyonu, amputasyon sonrası yaşanacak olası olumsuz tepkilerin şiddetini ve süresini azaltmada etkilidir. Bu nedenle ekipte bir klinik psikolog olması önemlidir. Ekipte bir klinik psikoloğun olması;

-Ekibin amputasyon öncesi ve sonrasında, proteze hazırlık ve proteze uyum evresinde karşılanabileceği olası sorunların çözümlenmesine,

-Ekip içinde yaşanabilecek olumsuz duyguların ele alınmasına yardımcı eder. Ayrıca klinik psikolog ampute edilecek veya edilmiş bireyin çocuk ya da ergen olması durumunda kaygılarının yatıştırılması, gelecekle ilgili planlarına yön verilmesi, yetişkin birey olduğunda aile içinde uğradığı rol kaybının ele alınarak yeni durumuna hem kendisinin hem de ailesinin uyum sağlamasına yardımcı olur.



Ekipte klinik psikoloğun olmadığı ama klinik psikologdan yardım alınması gereken durumlar olabilir. Bunlar;

- Konuşma gereksinimi ifade edilmesi,
- Depresif belirtilerin olması
- İçe kapanma, öfke yaşanması,
- Gerçekçi olmayan beklentilerin olması,
- Çok fazla şeyi çok kısa sürede yapmaya çalışma,
- Rehabilitasyonu engelleyecek düzeyde anksiyete olması
- Regresyon ya da aşırı bağımlılık durumu olarak görülmektedir.

Amputasyon uygulamasına uyum ve işlevselliğin kalıcı bir düzeye ulaşmasının yaklaşık bir yıllık bir sürede gerçekleşebildiği öngörülmektedir. Ayrıca amputasyona uyumu kolaylaştıran birçok etken olduğu belirtilmektedir. Bu etkenler;

- Sosyal desteğin fazla olması,
- Protezden memnuniyetin artması,
- Problem çözme odaklı baş etmelerin kullanılması,
- İyimser bir kişilik yapısının olması,
- Fantom ve güdük ağrısının az olması olarak sıralanmaktadır(17).

Amputasyon bir kayıp yaşantısı olduğundan bireye yakın çevresinden sağlanan sosyal destek bireyin duruma uyum sağlamasına ve kayıp sürecini başarılı geçirmesine önemli katkı vermektedir (17). Bununla birlikte sosyal destek her zaman yararlı ve uyumu kolaylaştırıcı bir etkiye sahip olmayabilmektedir. Örneğin: Bireye ağrısı olduğunda yardım edilmesi ve onun görevlerini üstlenilerek destek verilmesi bireyin ağrılarını ve yetersizlik duygusunu pekiştirebilmekte, kontrolünü azaltabilmektedir. Bu nedenle etkili bir sosyal destek bireye yalnızca ağrısı olduğunda değil koşulsuz olarak verilmelidir. Bireyin gereksinimi olduğunda yardımcı olan ancak yapabildiği işleri onun yapmasına imkan sağlayan esnek özellikteki bir sosyal destek bireyin uyumunu kolaylaştırmaktadır. Olumlu sosyal desteğin uzun vadede fantom ağrılarını ve bu ağrının yaşam kalitesi üzerine etkilerini azalttığı görülmüştür (35).

Amputasyon uygulamasının fiziksel ve fizyolojik süreçleri kapsayan ibbi boyutu yanında hastanın duygularını, tepkilerini etkileyen bir ruhsal boyutu da vardır. Amputasyon uygulanan bireyin hastalığa, amputasyona yüklediği anlam, bunu nasıl algıladığı bireyin verdiği tepkilerin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Amputasyondan sonraki ilk iki yılda

anksiyete ve depresyon belirtilerinin attığı 2 yıldan sonra genel bu belirtilerin popülasyonda görülme sıklığına indiği belirlenmiştir. Amputasyonda kayıp yaşantısına verilen tepkiler etkin olarak ele alınmadığında amputasyon sürecinde ruhsal sorunların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle amputasyon uygulama süreci boyunca bireyin fizik tedavi ve bakımı ile birlikte ruhsal sorunlarının da belirlenmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Amputasyonda ruhsal tedavi birçok amaçla yapılmaktadır. Bunlar;

- Ruhsal bozuklukların tedavisine katkıda bulunmak,
- Ruhsal sıkıntıyı azaltmak,
- Ruhsal ve sosyal uyumu sağlayarak bireyin yaşam kalitesini arttırmak,
- Kaygı, depresyon başta olmak üzere psikiyatrik semptomları düzeltmek,
- Bireyin amputasyona ruhsal-davranışsal uyumunu güçlendirmek,
- Hastalık ve yaşamı üzerinde kendi denetiminin olduğu duygusunu geliştirmek,
- Bireyin rehabilitasyona etkin katılımı sağlamak,
- Amputasyonla ilişkili fiziksel ve ruhsal sorunlarla baş edebilmesini desteklemek,
- Bireyi öfke, kızgınlık, suçluluk vb. gibi duygularını ifade edebilmesi ve durumu
- ilgili düşüncelerini paylaşması için cesaretlendirmek,
- Hasta, aile ve sosyal çevresi arasındaki iletişimi güçlendirmek,
- Gelecekte ve varoluşla ilgili bilinmezlikte baş etme yollarını incelemek (36-37).

**Postoperatif dönem:** Postoperatif dönem amputasyon ameliyatından sonra başlayan yara iyileşmesinin tamamlanmasına kadar devam eden dönemdir. Bu dönem hastanede gerçekleşmektedir. Amputasyon uygulanan hastalarda sıklıkla kanama, hematoma, nekroz, ağrı, ödem, enfeksiyon, fantom ağrısı, cilt sorunları, hareketsizlik, kontraktür ve psikososyal sorunlar görülmektedir. (38,39). Bu dönemde hastaya biyopsikososyal yaklaşımla verilen hemşirelik bakımı büyük önem taşımaktadır. Sağlık ekibinin bir üyesi olan hemşire bireyin hastaneye yatışından taburcu olmasına kadar hasta ile yakın iletişim ve etkileşim içinde olduğundan amputasyon uygulanan hastalarla çalışırken;

- Beden imgesinde bozulma,
- Ağrı ile başetme güçlüğü,
- Düşme riski,
- Kanama riski,
- Enfeksiyon riski,
- Beslenme yetersizliği,
- Fiziksel hareketlerde bozulma,
- Öz bakım yetersizliği,
- Sosyal etkileşimde bozulma,
- Sosyal izolasyon,
- Benlik kavramında bozulma,

-Anksiyete” gibi birçok hemşirelik tanısı saptamak ve bu tanılara yönelik bakım vermekte, hastanın psikososyal uyumu desteklemektedir (2).

Ayrıca amputasyon sonrası ekstremite kaybından dolayı bireyde yetersizlik, kendini eksik hissetme, işe yaramaz görme, benlik saygısında azalma gibi nedenler ile tedavi yöntemlerine ve protez kullanımına yönelik olumsuz tavırlarının görülebilmektedir. Hastanın tedavi ve bakımını yürüten ekip üyelerinin iletişim ve işbirliği içinde çalışması bu tür sorunun çözümüne önemli katkı sağlamaktadır (25).

Postoperatif dönemde amputasyon ameliyatı sonrası komplikasyonların önlenmesi, bireyin erken ambulasyonu için yara iyileşmesinin sağlanması için pansuman ve ödem kontrol uygulamalarının uygun şekilde sürdürülmesine dikkat edilmelidir. Ayrıca bu süreçte;

- Postoperatif ağrı kontrolünün sağlanması,
- Ruhsal destek,
- Fantom hissinin değerlendirilmesi,
- Eklem kontraktürü gelişmesinin önlenmesi,
- Dengenin geliştirilmesi,
- Protezsiz hareketinin sağlanması,
- Güçük ve diğer ekstremite kaslarının güçlendirilmesi çok önemlidir (40).

Postoperatif dönemde kardiyovasküler kondüsyonu arttırıcı egzersizlere mümkün olan en kısa sürede başlanması, hatta elektif amputasyon uygulanan haslarda bu egzersizlere preoperatif dönemde başlanması ge-

rekmetedir (7). Ayrıca amputasyon uygulaması sonrası hastaya elastik bandaj, rijit bandaj, alçı soket ve geçici protez gibi uygulamaların yapılması hem güdük şekillenmesinde hem de ödemin tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Elastik bandajlar tüm dünyada uygulaması kolay ve ekonomik olması nedeni ile sık kullanılan bir uygulamadır. Bandaj uygulamasının temel amacı; dokular arasında biriken ödem sıvısının absorpsiyonunu sağlamak ve basınç ile ödemi engellemektir. Elastik bandaj uygulaması güdük hassasiyetinin azalmasına ve yara iyileşmesine de katkı vermektedir (41).

Amputasyonlu hastaların rehabilitasyonunda egzersiz önemli bir yere sahiptir. Bu dönemde yapılacak egzersizler; fleksibilite, kas gücü, kardiyovasküler durum ve denge odaklı olmalıdır. Amputasyon uygulaması sonrası egzersizlerin sürdürülmesi ;

- Normal hareket aralığının devamına,
- Dolaşımın artmasına,
- Endurans ve motivasyonun artmasına katkı sağlamaktadır.

Egzersizler hastanın dengesini tekrardan kazanmasına yardım ettiği gibi proteze uyumu da kolaylaştırmaktadır. Amputasyon uygulaması sonrasında ekstremitenin geride kalan kısmının protez kullanımına uygun hale getirilmesi için fleksibilite egzersizlerini yeterli düzeyde yapmaya devam edilmesi gerekmektedir (42,7).

Postoperatif rehabilitasyon döneminde amputasyon sonrası bireylerde sıklıkla fantom ağrısı görülmektedir. Fantom ağrısı ekstremita amputasyonlarından sonra hastanın kayıp organı veya vücut parçası varmış ve hareket ediyormuş gibi bir his veya ağrı duyması durumudur. Fantom ağrısı kesi yerinde oluşan ağrıdan farklıdır. Fantom ağrısında birey ekstremitenin amputasyonla vücuttan uzaklaştırılan bir kısmında veya bazen tamamında çoğunlukla sıkma hissi veren ağrılar duymaktadır. Fantom ağrısı hastalar tarafından sıklıkla yakan şekilde ve kramp şeklinde tanımlanmaktadır. Bunların yanı sıra titreyen, delici, yırtılan, kaşıntılı veya keskin şekilde ağrı da tanımlanmıştır. Ağrının bazı hastalarda devamlı veya gün boyunca çeşitli alevlenme dönemleri içinde hissedilebilirken, bazı hastalarda rastgele aralıklarla daha sık veya seyrek hissedilebilmektedir (43).

Tüm amputasyonların %60-80'inde fantom ağrısı algılanmakta ve ağrısının şiddeti, zamanla azalmaktadır. Hastaların %5-10'nunda süregelen ve şiddetli şekilde seyretmektedir. Ağrıya sıklıkla anksiyete eşlik etmektedir. Fantom ağrısı kalıcı ve şiddetli olduğunda hastanın tedavi sürecini tamamı ile bozmaktadır. Bu yönüyle fantom ağrısının hastayı takip eden hekim, hemşire ve psikiyatrist tarafından birlikte bütüncül tedavi yaklaşımını ile ele alınması gerektirmektedir (44). Fantom ağrısının tedavisinde sınırlı uyuşturma, cerrahi olarak ağrı hissini engelleme, sempatik sinir sis-

temini etkisiz hale getirme gibi girişimler, ilaç tedavisi ve nörostimülasyon gibi farmakolojik-cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabildiği gibi hipnoz, biofeedback ve gevşeme terapisi gibi psikolojik tedavi yöntemleri de uygulanabilmektedir.(45).

Preprostatik dönem: Preprotetik dönem yaranın tam olarak iyileşmesi ile başlayan uygun protezin yapılarak hastaya uygulanmasına kadar olan uygulamaları içeren dönemdir. Bu dönemde aynı zamanda postoperatif uygulamalara da devam edilmektedir. Bu dönemde hasta elde edilebilecek en yüksek fonksiyonel seviyeye ulaşabilmesi için desteklenmektedir. Bu aşamanın hedefleri hastada;

- Ağrının kontrolünün sağlanması,
- Eklem hareket açıklığının korunması,
- Kas gücünün sürdürülmesi,
- Yara iyileşmesinin sağlanması,
- Güçük ucunun proteze uygun olarak şekillenmesi,

-Kontrol duyusunun yeniden oluşturulmasıdır. Bu dönemde hastanın özellikleri ve beklentileri dikkate alınarak, hasta ve ailesi ile ekip üyelerinin ortak kararı sonucunda kullanılacak protez tipinin seçimi yapılır (7).

Prostatik dönem Hastada yara iyileşmesi tamamlanıp, küçük ucu şekillenir şekillenmez protez uygulaması başlatılmalıdır. Protez seçildikten sonra hastaya eğitim verilerek protezini maksimum seviyede, mümkünse bağımsız şekilde kullanması sağlanır. Protez eğitimine başlanmadan önce hastanın protezden beklentileri, endişeleri hasta ile paylaşılmalıdır. Hastaya kullanacağı protezin kullanımı ve işlevleri, teknik bilgileri video gösterimi gibi görsel araçlar ve kullanım kılavuzu yoluyla anlatılmalıdır. Hastaya uygun protez seçimi çok önemlidir. Protezin uygun seçilmemesinde ise;

- Ağrı,
- Stres,
- Cilt yapısında bozulma,
- Ülserasyon

-Tekrardan amputasyon yapılması gerekliliğinin ortaya çıkması gibi birçok komplikasyona neden olabilmektedir.

Bu tür komplikasyonların riskini en aza indirmek için amputasyondan sonra geçici kullanılan test soketleri bulunmaktadır. Test soketlerinin üzerinde değişiklik yapılmasına imkan bir yapısı vardır. Bu özelliklerinden dolayı test soketleri amputasyon sonrası bireyin yaşayabileceği komplikasyon riskini azaltmaktadır. Bu nedenle hastaya 15-30 gün test soketi veya

geçici protezler uygulandıktan sonra kalıcı soketin uygulanması daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Test soketi veya geçici protezlerin uygulanması, hastanın soket ile ilgili şikayetlerinin çözümlerine imkan sağladığı gibi kalıcı sokette konforunu arttırmaktadır. Ayrıca protezi ilk kez kullanan hastalarda veya hassas cilt yapısına sahip olan hastalarda cilt kontrolünün sık yapılmasına ve cilt bütünlüğünün korunmasına özen gösterilmelidir. Hasta ve rehabilitasyon ekibi soket uyumundan emin olduktan sonra kontrol sıklığı azaltılabilir (46).

Amputasyonlu hastalar protezlerini güvenli ve aktif olarak kullanmaya başladıktan sonra, geriye kalan fonksiyonel kapasitesi yeterli düzeyde olan bireyler amputasyon öncesindeki iş yaşantılarına dönebilirler. Ancak işe dönüş döneminde çalışma koşullarının iyi değerlendirilmesi ve bireye çalışma koşullarına yönelik olarak eğitim verilmesi gerektiğinde çalışma koşullarının bireye göre modifiye edilmesi önemlidir. Amputasyon sonrasında çalışma ortamının birey açısından güvenli olduğu en erken dönemde bireyin işine dönmesi önerilmektedir. İşe dönüşün ilk dönemlerinde bireyin iş yükü amputasyon öncesindeki döneme kıyasla düşük tutulmalı, iş yükü artışları haftalar içerisinde aşama aşama gerçekleştirilmelidir (7).

Rehabilitasyon programını başarıyla tamamlayan hastalar uzun dönem takibe alınmalıdır. Protez ile ilgili oluşabilecek sorunların değerlendirilmesi, psikososyal durumun kontrolünün sürdürülmesi ve rekreasyonel aktiviteler açısından uzun dönem takip büyük önem taşımaktadır (7). Amputasyondan sonraki ilk 18 ayda rezidüel ekstremitte hacim değişiklikleri nedeniyle hastanın sık görülmesi ve gerekli protez modifikasyonlarının yapılması gerekmektedir. Bu dönem içinde 3 ayda bir kontrol önerilir. Ekstremitte küçülmesi stabil hale geldikten sonra yıllık izlemler yeterli olabilmektedir. Alt ekstremitte protezlerinin genellikle 3-5 yılda bir yenilenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Öznur, T. (2013). Çatışmayla ilişkili travmatik amputasyonların fiziksel rehabilitasyon sürecinde eşlik eden psikiyatrik sorunlar. *Gülhane Tıp Dergisi*, 55:332-341.
2. Çoban, N., Gezginci, E., Gökteş, S. (2019). Amputasyon bakımında Abdellah'ın Modelinin kullanımı: olgu sunumu. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*, 1(3):249-256.
3. -van der Merwea, L., Birkholtza, F., Tetsworth, K., Hohmann, E. (2016). Functional and psychological outcomes of delayed lower limb amputation following failed lower limb reconstruction. *Injury, Int. J. Care Injured*, 47:1756–1760.
4. Sümer, A., Onur, E., Altınlı, E., Çelik, A., Çağlayan, K., Köksal, N.(2008). Alt ekstremitte amputasyonlarında klinik deneyimlerimiz. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 15(3):187-190.
5. Öztürk, R.İ., Öztürk G.K.(2021). Alt ekstremitte amputasyonu olan bireylerin vücut imajı: kesitsel çalışma. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 41(3):205-13.
6. Erdem, Y., Yıldız, C., Kürklü, M.(2017). Savaş ve terör yaralanmaları sonrası amputasyon. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 33(Ek sayı):92-100.
7. Adıgüzel, E., K, Tan .(2017).Amputasyonlu hastanın rehabilitasyonunda temel ilkeler. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*,10(4):325-30.
8. Kaya, Ç., Bilik, Ö. (2020).Amputasyon ameliyatı uygulanan bir hastanın Roy Uyum Modeli'ne göre yapılandırılmış hemşirelik bakımı. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 17(Ek sayı):131-9.
9. Karacaer, Z., Yalçı, A., Gündüz, H.Ş., Artuk, C., Demirkıran, B.Ç., Filiz, M., Gül, H.C. (2021). Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda amputasyon sıklığı ve amputasyonla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*,74(Suppl 1):30-35.
10. van der Sluis, C.K., Hartman, P.P., Schoppen, T., Dijkstra, P.U. (2009). Job adjustments, job satisfaction and health experience in upper and lower limb amputees. *Prosthet Orthot Int*, 33:41-51.
11. Aygan, İ., Tuncay, İ., Tosun, N., Vural, S.(1999). Amputasyonlar: nedenleri ve seviyeleri. *Artroplasti Artroskopi Cerrahi Dergisi*, 10 (2):179-183.
12. Atay, İ. M., Turgay, O., Atay, T. (2014). alt ekstremitte amputasyonlarında profitez kullanımının sıklığı ile beden imajı, depresyon, anksiyete ve benlik saygısı üzerine etkileri. *turkish journal of physical medicine and rehabilitation*, 60(3):184-187.
13. Ünal, V., Yurtseven, A., Erdoğan, M., Anolay, N., Ünal, E.Ö., Baklavacıoğlu, F. (2016). Travma sonrası meydana gelen alt ekstremitte amputasyonlarında etiyojoloji ve maluliyet değerlendirilmesi. *Adli Tıp bülteni*, 21(1):31-

38.

14. Nacitarhan, V., Kaptanoğlu, E. (2004). Ampute rehabilitasyonu. Tıbbi Rehabilitasyon. 2. Cilt. Hasan Oğuz, Erbil Dursun, Nigar Dursun (Edt.), 873-889, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
15. Horgan, O., Machlachlan, M. (2004). Psychosocial adjustment to lower-limb amputation: A review. *Disability and Rehabilitation*, 26:837-850.
16. Bhuvaneswar, C.G., Epstein, L.A. ve Stern, T.A. (2007). Prim Care Companion *J Clin Psychiatry*, 9(suppl.4):303-308.
17. Oğul, M., Erden, G. (2005). Amputasyonun psikososyal boyut. Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, 7(suppl.1):27-33.
18. Özsoy, İ., Okyayuz, Ü. H. (2016). Amputasyon geçirmiş kişilerin baş etme becerileri: olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 19(1):45-51.
19. Karami, G., Ahmadi, K., Nejati, V., Masumi, M.(2012). Better mental component of quality of life in amputee. *Iran J Public Health*. 41:53-58.
20. Singh, R., Hunter, J., Philip, A. (2007).The rapid resolution of depression and anxiety symptoms after lower limb amputation. *Clin Rehabil*, 21:754-9.
21. Sinha, R., Heuvel, W.J.A., Arokiasamy, P. (2011). Factors affecting quality of life in lower limb amputees. *Prosthet Orthot Int*. 35:90-6.
22. Schoppen, T., Boonstra, A., Groothoff, J.W., van Sonderen, E., Goeken, L.N., Eisma, W.H. (2001). Factors related to successful job reintegration of people with a lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*.82:1425-1431.
23. Shrikant Srivastava, J.K. Trivedi, C.P. Mall, U.S. et. al.. (1997). Psychosocial Aspects Of Amputation. *Indian J. Psychiat*, 39(3):247-250.
24. Tuncay,T., Musabak, İ. (2015). Problem-focused coping strategies predict posttraumatic growth in veterans with lowerlimb amputations. *Journal of Social Service Research*, 41:466-483.
25. Tedeschi , R.G., Calhoun, L.G. (1996). The posttraumatic growth inventory: measuring the positive legacy of trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 9:455-471.
26. Mugo, N.N. (2010). The effect of amputation on body image and well-being: a systematic review, Degree Programme in Nursing, Turku University.
27. Oğul, M., Erden, G. (2005). Amputasyonun Psikososyal Boyutu. Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, 7(1):7-33.
28. Desmond, DM.(2007). Coping, affective distress, and psychosocial adjustment among people with traumatic upper limb amputations. *Journal of Psychosomatic Research* 62:15-21.



29. Kızılkurt, Ö.K., Kızılkurt, T., Güleç M.Y., Gıynas, F.E., Polat, G., Kılıçoğlu, Ö.İ. (2020). Diyabetik ayak ülseri nedeniyle alt ekstremitte amputasyonu sonrası yaşam kalitesi: Protezle ilgili faktörler, beden imgesi, benlik saygısı ve başa çıkma stillerinin rolü. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 33:109-119.
30. Reis, B. (2015). Tasavvufi sosyal hizmet/sûfilerin manevî terapi yöntemleri (Ali SEYYAR). *Abant İzzet Baysal Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, 3:165-170.
31. Metintaş, S.(2006).Topluma Dayalı Rehabilitasyon. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi(STED)*, 15(2):20-22.
32. WHO (1969) WHO expert committee on medical rehabilitation second report. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 419:1-23.
33. Bayramlar, K, Ülger Ö. (2007). Alt ekstremitte ampute rehabilitasyonunda ev programının önemi. *Ufku Ötesi Bilim Dergisi*, 7(2):20–28.
34. Esquenazi, A., Digiacoimo, R. (2001).Rehabilitation after amputation. *J Am Podiatr Med Assoc*, 91:13-22.
35. Hanley, M.A., Jensen, M.P., Ehde, D.M., Hoffman A.J., Patterson D.R., Robinson. L.R. (2004).Psychosocial predictors of long-term adjustment to lower-limb amputation and phantom limb pain. *Disability and Rehabilitation*, 26(14):882-893.
36. Anderson, M., Deighan, F. (2006). Coping strategies in conjunction with amputation. Thesis. Division For Health And Caring Sciencies, Karlstads University.
37. Sebaee, H.A.E., Mohamed, L.A. (2011). Stressors and positive coping strategies among patients with limb amputation. *Journal Of American Science*, 7(suppl.9):726-736.
38. Başal, Ö., Korkmaz, S., Türk, B.Amputasyonlar. Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık. p. 856-68.
39. Yavuz, M. Kas iskelet sistemi hastalıkları (amputasyon). In: Karadakovan A, Eti Aslan F. editors. *Dâhili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*. 2nd ed. Adana: Nobel Tıp Kitabevi; 2011. p. 1373-8.
40. Goldberg, T. (2006).Postoperative management of lower extremity amputations. *Physical Medicine and Rehabilitation North America*, 17:173-180.
41. Topuz, S., Ülger, Ö., Yurt, Y., Bayramlar, K., Erbahçeci, F., Şener, G. (2013).Diz altı amputelerde farklı postoperatif ödem kontrol yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılması . *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 24: 64-70
42. Alsancak, S.(2005). Postoperatif dönemde güdüğün proteze hazırlanması ve fizyoterapi yaklaşımları. *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 7 (1):19-25.
43. Hill, A.(1999).Phantom limb pain: review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage*,17:125-142.

44. Ziegler-Graham, K., MacKenzie, E.J., Ephraim, P.L., Travison, T.G., Brookmeyer, R.(2008). Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil*,89(3):422-9.
45. Schoppen, T., Boonstra, A., Groothoff, J.W., van Sonderen, E., Goeken, L.N., Eisma. W.H.(2001). Factors related to successful job reintegration of people with a lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*,82:1425-31.
46. Aydın, A., Okur, S.(2018).Effects of test socket on pain, prosthesis satisfaction, and functionality in patients with transfemoral and transtibial amputations. *Medical Science Monitor*, 24:4031-4037.



## ***BÖLÜM 20***

### **YAŞAM DÖNEMLERİNE GÖRE KADIN RUH SAĞLIĞI**

*Ayşe ÇUVADAR<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik  
ABD ORCID: 0000-0002-7917-0576

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü sağlığı “bedensel, sosyal ve ruhsal yönden tam iyilik hali” olarak tanımlamaktadır<sup>1</sup>. Sağlığın tanımında beden ve ruh sağlığı bir bütün olarak değerlendirilse de; beden sağlığının somut, ruh sağlığının ise soyut konuları kapsamından dolayı klinikte ruh sağlığı hizmetlerine gereken önem verilmemektedir. Oysaki ruh sağlığı hizmetlerinin “koruyucu ruh sağlığı” ilkeleri doğrultusunda verilmesi ve yaşam kalitesini artıran bir bakış açısı ile ele alınması gerekmektedir<sup>2</sup>.

Yapılan çalışmaların sonuçları; Kadınlarda ruhsal bozuklukların erkeklere oranla daha fazla olduğunu göstermekte ve bu hastalıkların daha sık ve yaygın görülmesi biyolojik, ruhsal, toplumsal, kültürel ve sosyolojik nedenlere bağlanmaktadır<sup>3</sup>.

Çalışmalara göre; kadınlar, erkeklere göre daha çok psikiyatrik destek aramaktadırlar bu durumun sebepleri arasında ise; erkeklerin daha çok fiziksel rahatsızlıklar için destek araması, psikososyal problemleri ve stresleri daha az dışa vurmaları olarak bildirilmiştir<sup>3,4</sup>. Çalışmalar kadınların yaşam dönemi süresince, intrauterin dönemden başlayıp, çocukluk, ergenlik, erişkinlik ve yaşlılık dönemlerinde, erkeklere oranla daha fazla risk faktörlerine maruz kaldığını göstermektedir. Tüm toplum ülkelerinde kadınlar şiddet, fakirlik, ağır iş yükü, stres gibi olumsuz faktörlerle ve zorlayıcı nedenlerle daha fazla maruz kalmakta ve bu da kadınlarda psikolojik problemlerin daha yaygın görülmesine neden olmaktadır<sup>2</sup>.

## 1. Çocukluk Döneminde Ortaya Çıkan Ruhsal Problemler

### 1.1. İstismar, İhmal ve Bakım Eksiklikleri

Çocuk istismarı ve çocuk ihmali ne yazık ki bütün dünya ülkeleri için ortak bir sorun teşkil etmektedir. Her yıl yaklaşık olarak 1,6 milyon çocuğun çeşitli istismarın ya da ihmalin mağduru olduğu ve 1000’den fazlasının da bu nedenlerle öldüğü bildirilmektedir<sup>5</sup>.

**1.1.1. Çocuk istismarı:** Çocukların fiziksel, emosyonel, zihinsel ya da seksüel yönden olgunlaşmasını engelleyen, bedensel ve ruhsal gelişimini olumsuz yönde etkileyen ve kasti olan durumlarla davranışlara maruz bırakılması olarak tanımlanmaktadır<sup>6</sup>.

**1.1.2. Cinsel istismar:** “henüz cinsel gelişimini tamamlamamış bir çocuğun ya da ergenin, bir erişkin tarafından cinsel arzu ve gereksinimlerini karşılamak için güç kullanarak, tehdit ya da kandırma yolu ile kullanılması” olarak ifade edilmektedir. İstismar çocuk ya da ergen ile akrabalığı bulunan ya da ona onun bakımından sorumlu olan bir kişi yoluyla yapılmış ise bu durum “ensest” olarak isimlendirilir. Çocukluk döneminde cinsel istismar yaşama sıklığının %10-40 arasında olduğu bildirilmektedir<sup>5</sup>.

Ülkemizde yapılmış farklı çalışmalarda, Akbaş ve ark. Samsun'da 2004-2008 yılları arasında çocuk psikiyatrisine başvuran 72 çocukla yaptığı çalışmada istismar olgularında ortalama yaş 12,1 yıl, Çengel ve ark. Ankara'da 2000-2004 yılları arasında 54 çocukla yaptıkları çalışmada ise ortalama yaş 10,9 yıl olarak bulunmuştur<sup>7,8</sup>.

Cinsel istismar, çocuk üzerinde yıkıcı etkilere neden olmaktadır. Olay sırasında zor ve fiziksel güç kullanılması, çocukla fiziksel güç uygulayan kişi arasındaki yaş farkının artması, fiziksel güç uygulayanın bilindik ya da aile içinden bir birey olması, saldırının sürekliliği, çocuğun yaşadığı umutsuzluk hissini büyüklüğü psikolojik travmanın daha da büyük yaşanmasına neden olmaktadır. Çocuklukta cinsel istismara uğramış kişilerde sıklıkla, depresyon, cinsel disfonksiyon, suçluluk, öz benlik saygısında azalma, başkalarına güvenmeme ve intihar davranışları görülmektedir. Cinsel istismara uğrayan çocukların yaşlarına göre etkilenme düzeyleri değişmektedir. 10 yaş altı çocuklar; çizdikleri resimlerde, oynadıkları oyunlarda ve günlük hareketlerinde cinsel içerikli temalar barındırma, ani davranış değişikliklerinde bulunma gibi tepkiler verirken, 10 yaş üstü çocuklar; depresyon, sosyal geri çekilme ve suça yönelme gibi tepkiler verebilmektedir<sup>5</sup>.

**1.1.1.1. Tedavi:** Cinsel istismar vakalarında pekiştirilmiş bireysel terapi ve ayrıca gerekli görülen bazı durumlarda da grup ve aile terapisi önerilmektedir. Travmanın kaynağının direkt olarak araştırılması, stres ile baş etme yöntemlerinin uygulanması, travmaya ait yanlış fikirlerin ortadan kaldırılması ve ebeveynlerinde tedaviye dahil edilmesi gerekmektedir<sup>5</sup>.

**1.1.3. Fiziksel istismar:** Çocuk kasti bir nedenle bir erişkin yoluyla yaralanmış ve zedelenmiştir<sup>9</sup>. Başka bir deyişle 18 yaşından küçük bir çocuk, kendisinden en az 5 yaş büyük biri ya da kendisinden 2 yaş büyük bir aile ferdi aracılığıyla saldırıya uğramış demektir. Zoroğlu ve ark. 69 istismara uğramış çocukla yaptıkları çalışmada fiziksel olarak istismara uğrayan çocuk ve ergenlerin %43,8'inin kendine fiziksel yönden zarar verme eğiliminde olduklarını bildirmiştir<sup>10</sup>.

**1.1.4. Duygusal istismar:** Bir çocuğun normal gelişimini tamamlaması için ihtiyacı olan ilgi, sevgi ve bakımdan mahrum bırakılması ve bu yolla psikolojik açıdan zarara uğratılmasıdır. Duygusal istismar bir çocukta isimlendirilmesi en güç olmakla birlikte en fazla gerçekleşen istismar şeklidir<sup>9</sup>.

**1.1.5. Cinsiyet seçimi:** Henüz doğmamış bir bebeğin cinsiyetine önceden karar verilmesi ve tıbbi olmayan gayeler için kullanılması durumudur. Cinsiyet seçiminde kürtaj için dişi fetüsler tercih edilmektedir. Bu durum kız çocukların ihmal edilmesine ve sağlık hizmetine erişiminin sınırlandırılmasına ayrıca soyun devamı, mirasın korunması, gibi esaslarla erkeklerin yararına gerçekleşmektedir. Aynı zamanda cinsiyet seçiminin ya-

sal olarak uygulandığı ülkelerde bu durum cinsiyetler arasındaki oranları da olumsuz yönde etkilemektedir. Ülkemizde cinsiyet seçimi yasal değildir ancak cinsiyetle taşınan hastalıkların varlığında cinsiyet seçimine izin verilmektedir<sup>2</sup>.

**1.1.6 Yetersiz Emzirme:** Dünya Sağlık Örgütü'nün raporunda belirttiği üzere tüm bebekler ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenmeli ve iki yıla kadar anne sütü almaya devam etmelidirler<sup>11</sup>. Bazı toplumlarda annelerin erkek bebeklerini kız bebeklere oranla daha uzun süre anne sütü ile besledikleri görülmektedir. Hindistan'da yapılmış bir çalışma sonuçlarına göre, doğacak olan ilk bebeklerin daha çok erkek olması yönünde bir istek olduğu belirlenmiş ve ailelerin gelir düzeylerinin iyi olmasına rağmen, kız çocuklarında beslenmeyle ilgili gelişmede gerilik olduğu görülmüştür. Kız çocuklarının yetersiz emzirmelerinin nedenleri ise, toplumsal cinsiyet ayrımcılığının erkek cinsiyetinin lehine olması, ebeveynleri tarafından kız çocuklarının ekonomik yük olarak görülmesi ve aksine erkek cinsiyetin ailenin devamlılığını sağlayacak kişi ve ekonomik güvence olarak kabul edilmesidir<sup>2</sup>.

**1.2. Reaktif Bağlanma Bozuklukları:** Genellikle 5 yaş öncesi çocuklarda görülmektedir. Çocuğun aile ortamından uzakta yetişmesi ya da sağlıklı bir aile bakımı almamasından kaynaklanan sosyal iletişim bozukluğudur. Sıklıkla çocuk geliştiği ortamda fiziksel veya ruhsal olarak travmaya maruz kaldığında ortaya çıkmaktadır. Daha önceleri bir çocuğun yetimhane gibi aile ortamından uzak olan ortamlarda yetiştiğinde bu sorunu yaşadığı düşünülmekteydi ancak şu anda sağlıksız bir aile ortamında yaşanan çocuklarda da geliştiği belirtilmektedir<sup>12</sup>.

**1.3. Cinsel kimlik bozuklukları:** Cinsel kimliğe yönelik sorunlar kız çocuklarının erkek cinsiyete özenmesi, aynı şekilde erkek çocuklarının da kız cinsiyete özenmesi, kendini daha çok karşı cinsiyetle ifade etmesi, karşı cinse ait rolleri davranışlarına dökmesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Psikolojik olarak yaşanan sorunların bu karmaşaya yol açtığı belirtilmektedir<sup>12</sup>.

## 2. Ergenlik Döneminde (10-19 yaş) Ortaya Çıkan Ruhsal Problemler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre, "10-19 yaşlar arası ergenlik dönemi, 20-24 yaşlar arası gençlik dönemi ve 10-24 yaş arası ise genç insanlar" olarak ifade edilmektedir. Ergenlik döneminde ki bireyler vücudunda meydana gelen fiziksel değişikliklere endişe duyguları yaşayabilmektedirler. Aynı zamanda pubertede salgılanmaya başlayan cinsiyete özgü hormonlar ergenin seksüel ve emosyonel durumunda farklılaşmalar ortaya çıkarmaktadır. Bu durumda ergenlik dönemindeki bireyler zararlı alışkanlıklara yönelebilmektedir. Bu dönemde beslenmeye yönelik prob-

lemler kızlarda erkeklere oranla daha fazla görülmekte ayrıca kızların üreme sağlığına yönelik bilgi eksikliklerinden kaynaklı oluşan gebelik ve doğumlar nedeniyle hem kendilerinin ve hem de bebeklerinin sağlıkla ilişkili sorunları ortaya çıkmaktadır. Menarş, toplum baskısı, cinsel taciz / istismar, istenmeyen gebelikler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), madde bağımlılığı gibi sorunlar bu dönemde kız çocuklarında sık görülen ruhsal bozukluklardır<sup>2</sup>.

**2.1. Beslenme ve Yeme Bozuklukları:** Bu yaş grubundaki kız çocuklarında sıklıkla dış görünüş ile ilgili takıntıların olması ve kilo vermek için bilinçsizce yapılan diyetler yeme bozukluklarına neden olmaktadır. Psikosomatik duyarlılıklara verilebilecek en iyi örnek yeme bozukluklarıdır. Psişe ve soma arasında meydana gelen önemli derecedeki ayrışma, kişiyi, beden ve ruh ikilisi arasında yaşanan tecrübeden fakir hale getirir. Bu tür problemleri olan kişiler yaşadıkları duyguları belirtmekte ve içsel gerilimlerini sözel olarak ifade etmekte zorlanırlar. Bu nedenle yaşadıkları karmaşıklık, bedenleri aracılığı ile yön bulur. Sözel olarak ifade edemedikleri duygularını genellikle kusarlar (bulimiya nervoza) ya da hem bedenlerini hem de duygularını aynı anda kabul etmeme yoluna başvurabilirler (anoreksiya nervoza)<sup>13</sup>. Anoreksiya nervoza, ergen kadın popülasyonunda %0,5-1 oranında görülürken bulimia ise %1-3 civarında karşımıza çıkmaktadır<sup>2</sup>.

Yeme bozuklukları sonrasında, tüm vücut sistemleri etkilenmekte, endokrin ve metabolik sorunlara sebep olmaktadır. Elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemik krizler, ergenlikte gecikme, menstrual bozukluklar ve tiroid işlev bozuklukları gibi problemlere yol açmaktadır<sup>2</sup>.

### 2.1.1. Anoreksiya Nervoza

Yunanca 'iştah kaybı' anlamına gelen bir terimden türeyen ve sinirsel kaynaklı olduğunu ima eden 'nervoz' teriminden oluşan bir kelimedir<sup>13</sup>. Günümüz kadınlarında yeme davranışı ve bedenlerine yönelik algılar karmaşık bir yapı sergilemektedir. Genç kadınların çoğu; toplumsal baskı ve medyanın da katkısıyla, bir tercih haline gelen 'ince' bir vücuda kavuşmak uğruna sayısız çaba içine girmektedir<sup>14</sup>. Anoreksiya nervosa ile birlikte kiloda azalma, büyüme devam ederken uygun ağırlığa ulaşmayı kabul etmeme, ağırlık artışından utanma, aynaya baktığında kendini kilolu görme, beden imajını algılamakta bozukluk, amenore benzeri birçok istenmeyen durum ortaya çıkmaktadır<sup>2,15</sup>. Anoreksiya Nevroza, kadınlarda erkeklerden daha yaygın görülür ve genellikle hastalık başlangıç yaşı ergenlik dönemidir. Genç kadın hastalardaki psikolojik bozukluğun altında yatan hipotezler, genç kızlıktan kadınlığa geçişteki çatışmaları içerir<sup>13</sup>. Yeme bozukluğu olanlarda aldığı kiloları vermek için bilinçsizce yapılan diyet sonrasında hızlı kilo kaybı ortaya çıkmaktadır. Bu durum tüm vücut sistemlerini

olumsuz yönde etkilemekte, hormonal ve metabolik sorunlara sebebiyet vermektedir. Vucüt sistemlerinin olumsuz etkilenmesi sonucu ortaya çıkabilecek sağlık sorunları; elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemik ataklar, ergenlikde gecikme, oligomenore, amenore ve tiroid işlev bozukluklarıdır<sup>2</sup>.

### 2.1.2. Bulimiya Nervosa

Yunanca ‘öktüz açlığı’ ve Latince ‘nervoz’ terimlerinden meydana gelen bir kelimedir<sup>13</sup>. Bulimia sorunu olan bireylerde, tıkanırçasına yeme davranışı, yeme duygusunu denetleyememe, kilo alımına engel olmak için karşılama davranışları (yediklerini çıkarma, abartı egzersiz, oruç tutma, lavman yapma, diyet hapları ya da laksatif kullanımı gibi...) görülmektedir<sup>2,12</sup>. Fazla kilolu olma korkusu, bu hastalıkta da davranış bozukluklarının temelinde yatmaktadır<sup>14</sup>. Anoreksiya Nervosa’dan daha yaygındır ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık karşımıza çıkmaktadır<sup>16</sup>.

#### 2.1.1.1. Beslenme ve Yeme Bozukluklarında Tanı

Zayıflık, çok zayıf olduğu halde kendini şişman olarak hissetme şeklinde beden imgesi bozukluğu, kilo almaya karşı duyulan korku ve amenore; anoreksiya nevroza için temel belirtileridir<sup>14,15,17</sup>.

Tıkanırçasına yeme nöbetleri, uygunsuz dengeleyici davranışlar (kusma, laksatif, diüretik vb.), kiloyla ve bedenle aşırı uğraş; blumiya nevroza için temel belirtilerdir<sup>14,15,17</sup>.

Yeme bozukluklarının kilo kaybıyla giden her tür fiziksel hastalıkla, ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Psikiyatrik hastalıklar içinde, duygu durum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları ile birlikte görülme olasılıkları yüksektir<sup>14</sup>.

#### 2.1.1.2. Tedavi

Hastaneye yatışla beraber bireysel ve aile terapisininin birlikte yer aldığı geniş içerikli bir tedaviyle beraber farmakoterapi de önerilmektedir<sup>15</sup>.

**2.2. Üreme Sağlığı Sorunları:** Erken yaşta oluşan gebelikler, istenmeyen gebelikler, yasa dışı yapılan düşükler, düşüğe bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) üreme sağlığı sorunlarını oluşturmaktadır. Türkiye’de ergenlik dönemindeki gebeliklere sıklıkla kültürel olarak erken yaşta yapılan evlilikler neden olmaktadır. Ülkemizde kadınların %2,5’i 15-19 yaşları arasında evlilik gerçekleştirmekte olup bu kadınların %6’sı anne olmaktadır. Ergen bir yandan kendi kimliğiyle ilgili bocalama yaşarken diğer yandan anne kimliğine sahip olacak olmasının verdiği endişe ile gebeliğini devam ettirip ettirmeme konusunda karmaşa yaşayabilmektedir<sup>18</sup>.

**2.2.1 Tedavi:** Ergenlik döneminde oluşan gebeliklerin ortaya çıkacağı psikolojik travma ile başa çıkmanın en etkili yolu gebeliğin meydana



na gelmesini engelleyecek önlemlerin önceden alınmasıdır. Eğer gebelik oluşmuşsa aile ve toplum sağlığı açısından gebeliğin sağlıklı bir şekilde sona ermesi ve gerekli olan psikososyal desteğin verilmesi gerekmektedir. Bu dönemde verilebilecek hemşirelik hizmetleri, fiziksel ve psikolojik yönden gelişimin sağlanması, üreme organları ve fizyolojisi hakkında bilgilendirme, CYBH ve korunma hakkında eğitim, gebelikten korunma yolları konusunda eğitim vermeyi içermelidir<sup>2</sup>.

### 3. Erişkinlik Döneminde Ortaya Çıkan Ruhsal Problemler

**3.1. Depresyon:** DSM-V’de “Depresyon Bozuklukları” başlığı altında 8 tür depresyon çeşidi tanımlanmıştır<sup>19</sup>. Depresyon; derin üzüntü ya da hem üzüntü hem de bunaltıcı bir duygu durumuyla birlikte benzer bazı semptomların yer aldığı bir durumdur<sup>17</sup>. Kadınlarda hayat boyu depresyon görülme olasılığı, erkeklere göre 2 kat daha fazladır<sup>2,17</sup>. Prevelansı en yüksek olan ruhsal bozukluk depresyondur<sup>9</sup>. Cinsiyetlere göre prevelans incelendiğinde; erkeklerde %8-12, kadınlarda da %20-26 oranındadır<sup>17</sup>. Depresyon tanısı alan bir birey tipik olarak, iştah ve ağırlıkta değişme, uyku ve aktivite bozuklukları, düşünce, konuşma, devinim işlevlerde yavaşlama, suçluluk duyguları, tekrarlayan ölüm veya intihar fikirlerini içeren bulgulardan en az dördünü göstermelidir<sup>13</sup>. Depresyonun sık bir belirleyicisi olan kaygı (anksiyete), tüm depresif hastaların %90 kadarını etkiler. Tüm depresif hastaların yaklaşık üçte ikisi ise intiharı düşünür ve %10-15’i intihar eder<sup>13</sup>.

#### 3.1.1. Tanı

- ✓ En az 5 belirtisinin olması,
- ✓ Bu belirtilerin günlük hayatı etkileyecek şiddette olması,
- ✓ En az 2 hafta sürmesi gerekmektedir<sup>17,19</sup>.

#### 3.1.2. Tedavi

- ✓ İlaç Sağaltımı
- ✓ Elektrokonvülsif Tedavi
- ✓ Psikoterapi<sup>17</sup>.

**3.2. Cinsel İşlev Bozuklukları:** DSÖ’nün tanımına göre cinsel işlev bozukluğu “bireyin umduğu cinsel ilişkiyi yaşayamaması durumu”dur. Cinsel işlev bozukluklarında sınıflandırma; cinsel istek bozuklukları (hipoaktif cinsel istek ve cinsel tiksinti), uyarılma bozuklukları, orgazm bozuklukları, cinsel ağrı bozuklukları (disparoni, vajinismus, non-koital genital ağrı bozuklukları) şeklindedir (2).

- ✓ Cinsel İstek/ Uyarılma Bozukluğu

- ✓ Orgazm Bozukluğu
- ✓ Vajinismus
- ✓ Disparoni
- ✓ Cinsel İlişki Sonrası Hoşnut Olamama
- ✓ Cinsel İlişkisiz Evlilik
- ✓ Seks Bağımlılığı ve Zorlantı (Kadında Nimfomani)
- ✓ Cinsel Yönelimle İlgili Sürekli ve Belirgin Sıkıntı Duyma
- ✓ Sürekli Olan Genital Uyarılma Bozukluğu
- ✓ Erken Orgazm
- ✓ Koitus Sonrası Baş Ağrısı
- ✓ Orgazmdan Zevk Almama
- ✓ Mastürbasyon Ağrısı<sup>13</sup>.

### 3.3. Premenstrüel Disforik Bozukluk (PMDB)

Bir ovulatuvar adet döngüsüne eşlik eden cinsellikle ilgili hormonların düzeylerindeki değişikliklerle tetiklenen bir somatopsişik hastalıktır<sup>13</sup>. Premenstrüel Disforik Bozukluk, Premenstrüel sendromun şiddetli bir türüdür ve gerginlik, sinirlilik, irritabilite, disfori, duygu-durum değişikliği gibi dikkat çeken belirtilerle karakterizedir<sup>20</sup>. Kadınların %80'i premenstrüel dönemde duygudurum ve uykuda değişiklikler veya bedensel belirtiler yaşar fakat PMDB kadınların yaklaşık %5'inde görülür<sup>13</sup>.

**Tedavi:** Tedavi semptomatiktir ve ağrı için analjezi, anksiyete ve uykusuzluk için sedatifleri kapsar. Bazı hastalar SSRI'ların kısa süreli kullanımına yanıt vermektedir. Sıvı retansiyonu diüretikler ile giderilebilir<sup>13</sup>.

**3.4. Premenstrüel Sendrom (PMS):** Premenstrüel Sendrom, “menstrüel siklusun luteal fazı sırasında ortaya çıkan, menstruasyonun sona ermesiyle birlikte ortadan kaybolan ya da büyük ölçüde azalan, alta yatan bir psikiyatrik hastalığa bağlı olmaksızın, rahatsızlık veren fiziksel, davranışsal ve psikolojik bulgularla kendini gösteren bir durum” olarak tanımlanmaktadır<sup>21</sup>. PMS/PMDB arasındaki ayrımı yapmak adına belirlenmiş bir altın standart halen bulunmamaktadır<sup>13,22</sup>. Fakat sayı ve sıklığı ile PMDB'den ayrılır<sup>13</sup>. Premenstrüel sendrom görülme sıklığının Asya ülkelerinde %60-80 civarında olduğu, Türkiye'de %66,6, Çin'de %76 ve Malezya'da ise %63,1 civarında olduğu belirtilmektedir<sup>23</sup>.

**3.4.1. Tanı:** American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'e göre; “Hasta önceki üç menstrüel siklуста kanama başlamadan önceki beş gün boyunca duygusal ve somatik semptomlardan bir veya

daha fazlasını yaşadığını rapor etmelidir”.

**3.4.2. Duygulanım Belirtileri:** Depresyon, iritabilite, anksiyete, konfüzyon, sosyal çekilme.

**3.4.3. Somatik Belirtiler:** Memede hassasiyet, abdominal distansiyon, baş ağrısı, ekstremitelerde şişlik (13).

PMS tanısının doğrulanmasında yardımcı olacak en iyi yöntem kadının bu periyotta yaşadığı bulguları, günlük semptom takvimine kaydetmesidir<sup>24</sup>.

**3.4.4 Tedavi:** Günümüzde PMS’de kullanılan etkili bir tıbbi tedavi yoktur<sup>25</sup>. Sıklıkla bu tarz hastalara yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri önerilerek farmakolojik tedaviye gerek duyulmadan, hafif ve orta PMS semptomları ortadan kaldırılabilmektedir<sup>26</sup>.

**3.5. Şiddet:** Kadının hem fiziksel hem de ruhsal bütünlüğünü tehdit eden, kadına güçsüzlük, utanma, korku, suçluluk ve kızgınlık gibi karmaşık duyguları yaşatan bir durumdur. Kadında fiziksel ve ruhsal problemlere bağlı olarak üretkenlik kaybına, kadın ve ailenin yaşam kalitesinin bozulmasına neden olur.

Kadın ruh sağlığı üzerine; Post travmatik stres bozukluğu, beden üzerindeki kontrolde azalma, benlik saygısında düşme, kendini değersiz görme, madde kötüye kullanımı, tekrarlı veya dürtüsel davranışlar, somatik şikayetler, depresyon hatta intihar düşüncelerinin oluşması gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır<sup>27</sup>. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmaların bazılarında kadınların üçte bir ile üçte ikisinin eşleri tarafından şiddet gördüklerini beyan ettikleri belirtilmektedir. 1998 yılında yapılan ABD Ulusal Kadına Yönelik Şiddet araştırmasının raporuna göre araştırmaya katılan 8000 kadından %52’sinin çocukluğunda bir yetişkin tarafından fiziksel saldırıya uğradığını ifade ettiği belirtilmiştir<sup>28</sup>.

**3.5.1. Şiddetten Korunma:** Bir toplumda kadına yönelik şiddetin önlenmesi için öncelikle o toplumda sorunun görünür olması gerekmektedir. Kadına şiddetin önlenmesinde kadın kadar erkeğinde katılımı sağlanmalıdır. Kadınlar, sahip oldukları haklar, kanunlar ve yaralanma durumlarında sağlık hizmetlerinden nasıl hizmet alabilecekleri konularında bilgilendirilmelidir. Aynı zamanda sağlık çalışanları da bu kadınlara nasıl hizmet verecekleri konusunda eğitilmelidir<sup>28</sup>.

**3.5.2. Kadına Yönelik Şiddetin Önlenmesine Yönelik Yasal Düzenlemeler:** Birleşmiş Milletler tarafından 1946 yılında Kadın Statüsü Komisyonu (Committee for Status of Woman: CSW) kurulmuştur. Bu komisyonun hazırlamış olduğu “Kadınlara Karşı Her Türlü Ayrımcılığın Önlenmesi” Bildirgesi 1979 yılında Birleşmiş Milletlere üye tüm ülkelere

kabul edilmiştir. 20 üye ülkenin imzaladığı bu sözleşme 14 Ekim 1985 yılında Türkiye tarafından da kabul edilmiştir<sup>28</sup>.

#### 4. Gebelik Döneminde Ortaya Çıkan Ruhsal Problemler

##### 4.1. Birinci Trimester

Gebeliğin istenip istenmeme durumuna göre annenin duyguları değişmektedir. Genellikle gebeliğin ilk haftalarında belirsizlik varlığıyla beraber zıt duygular yaşanmaktadır<sup>2</sup>. Bu dönemde gastrointestinal sistemle ilgili şikayetler, bitkinlik, uyku hali ve genel fiziksel rahatsızlık libidonun azalmasına neden olan önemli sorunlar arasındadır<sup>2,29</sup>.

##### 4.2. İkinci Trimester

Gebe kadının bebeğini hissetmesiyle birlikte, uterusun büyümesi, be-densel olarak meydana gelen değişikliklerin kabullenilmesine, gebenin ve kocasının gururlanmasına neden olmaktadır. Kadın bu dönemde gebeliğin neden olduğu bedensel değişikliklere uyum sağlar, kabullenir. Yorgunluk hissi, gastro-ntestinal şikayetler azalır ve pelvik konjesyon artar. Anne aday-ı artık gebe olduğu gerçeğini ve hayatına getireceği değişiklikleri benimser<sup>2,29</sup>.

##### 4.3. Üçüncü Trimester

Uterusta meydana gelen büyümeyle birlikte birinci trimesterde görülen şikayetler bu dönemde yenileyebilir. Beden imajında meydana gelen farklılaşmalar kadının gebelik ve cinsellik ile ilgili tutumunu etkileyebil-mektedir<sup>2,29</sup>. Bu trimesterde gebeliğin belli olmasıyla birlikte kadın daha hassas hale gelir, emesyonal bağımlılık ve destek arayışları artar, kadında doğum korkusu başlar. Gebelikte doğum korkusunun ciddi boyutlara ulaş-ması "tokophobia" olarak isimlendirilmektedir. Bu korku, gebe kalmadan önce ortaya çıkmakta, gebeliğin son trimestrinde daha da artmakta ve ge-belikle ilişkili komplikasyonların belirmesine neden olabilmektedir<sup>2</sup>.

#### 5. Postpartum Dönemde Ortaya Çıkan Ruhsal Problemler

Doğum sonrası dönem psikiyatrik problemlerin ortaya çıkması ve şid-detlenmesi açısından riskli bir dönemdir. Genel olarak kadınların gebelik ve doğuma bağlı ortaya çıkan fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişimlere adaptasyonu kolay olmaktadır. Ancak bazıları hafif, orta ve şiddetli sevi-yelerde psikolojik problemler yaşayabilirler<sup>30</sup>. Doğum sonrası dönemde görülmeye başlayan, normal kabul edilebilen bir hüznünlük durumundan psikotik depresyona kadar geniş bir yelpazede kendini gösteren ruhsal problemler varlığını göstermektedir. Bunlar; **hüzün**, **depresyon** ve **psikoz** olarak üç ana başlık altında toplanmaktadır<sup>31</sup>.

**5.1. Bebek Hüznü:** Postpartum dönemde annelik hüznü görülme sıklığı %50-85 oranındadır. Ek olarak bu vakaların beşinden birinde post-

partum major depresyon ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir. Annelik hüznü, kadınların çoğunda en ufak bir sorun karşısında bile kendisini göz-yaşları içinde bulmasına neden olur. Öyle ki kadınların bazıları kendilerini kısa bir süre için yetersiz hissederler yine de bu durum bebekleriyle olan bağları arttıkça ortadan kaybolur<sup>2</sup>.

**5.2. Postpartum Depresyon:** Postpartum Depresyon (PPD), DSM-V’de “Depresyon Bozuklukları” içinde işlenmiş ve majör depresyonun bir alt tipi olarak “Postpartum Başlangıç Belirleyicisi” başlığı altında postpartum 4 hafta içinde epizodun başlaması şeklinde tanımlanmıştır<sup>32</sup>. PPD oranı yapılan çalışmalarda araştırmacıların kullandıkları yöntem ve toplum yapısına bağlı olarak %3,5–63,3 arasında değişiklik göstermektedir<sup>33</sup>.

*Tablo.5.1.1.*

Özellik	Bebek Hüznü	Postpartum Depresyon
İnsidans	%30-70	%10-15
Başlama Zamanı	Doğumdan 3-5 gün sonra	Doğumdan sonraki 3-6 ay içinde
Süre	Günler haftalar	Tedavi edilmezse aylar- yıllar
İlişkili Stres Etkenleri	Yok	Var, özellikle destek eksikliği
Sosyokültürel Etki	Yok	Güçlü ilişki
Duygudurum bozukluğu öyküsü	İlişki yok	Güçlü ilişki
Ailesel duygudurum bozukluğu öyküsü	İlişki yok	Kısmi ilişki
Ağlamaklı görünüm	Var	Var
Labil duygulanım	Var	Sıklıkla var, fakat bazen duygudurum tekdüze depresiftir
Anhedoni	Yok	Sık
Uyku bozukluğu	Bazen	Neredeyse her zaman
Suicid riski	Yok	Bazen
Bebeğe zarar verme düşünceleri	Nadir	Sık
Suçluluk ve yetersizlik hissi	Yok veya hafif	Sık ve aşırı

Kaynak: 13

**5.3. Postpartum Psikoz:** Postpartum dönemde psikoz görülme prevalansının 1000 doğumda 1-2 arasında olduğu belirtilmektedir<sup>2,13</sup>. Adölesan dönemde ortaya çıkan gebeliklerde, ilk gebeliklerde ve daha önce psikiyatrik hikayesi olan kadınlarda daha fazla görülür. Doğum sonu dönemde ortaya çıkan psikozda bitkinlik, uyku sorunları, ajitasyon, ağlama

nöbetleri, konfüzyonlar ve varsanılar görülebilmektedir<sup>2</sup>. Bu sendrom sıklıkla annenin depresyonu, sanrıları ve bebeğe zarar verme düşünceleri ile karakterizedir. DSM-V’de bipolar bozukluğun alt tipi olarak kodlanmıştır<sup>13</sup>.

### 5.1.2. Postpartum Ruhsal Bozukluklarda Tedavi

Postpartum dönemde ortaya çıkabilecek sorunları erken dönemde tanımlamak için tüm sağlık çalışanlarının kadınla sürekli etkileşim halinde olmaları gerekmektedir. Eğer etkileşim sürekli olursa halinde, kadın ve sağlık çalışanları tedavi protokolüne birlikte karar verebilir, iyileşme süreci de sağlıklı bir şekilde izlenebilir<sup>34</sup>. Ailenin tedaviye katılımın sağlanması ve kadının tedavi ve bakım ihtiyaçlarını değerlendirip birlikte ele alınması gerekmektedir<sup>35</sup>.

## 6. Yaşlılık Döneminde Ortaya Çıkan Ruhsal Problemler

**6.1. Menopoz:** Menopoz en öz tanımıyla bir kadının menstrasyonunun kesilmesi olarak ifade edilir. Ortalama menopoz yaşı 50’dir. Kadınlar perimenopozal dönemde sıklıkla ruhsal dalgalanmalar yaşarlar. Ayrıca bu dönemde kadınlarda anksiyete ve depresyon sık görülen emosyonel rahatsızlıklardır. Kadının ruhsal durumu iniş ve çıkış göstermektedir. Çok sinirli ve ajite olabilirler ama bu durumun kendi kontrolleri dışında olduğundan şikayet ederler. Bazı kadınlarda ciddi depresyon görülebilir<sup>18</sup>.

Bu dönemde şikayetleri olan bir kadının öncelikle yaşlanma hakkında ne kadar bilgisinin olduğunu değerlendirmelidir. İkinci olarak kadın stres yaratan yaşantıları konusunda konuşmaya teşvik edilmelidir. Bu şekilde yaşadığı dönemi daha gerçekçi algılamasına yardım edebilir ve stres ile baş edebilme kabiliyeti gözden değerlendirilir<sup>18</sup>.

**6.2. Yaşlı İstismarı ve İhmali:** Yaşlı kadınlar kendi yaşlılarındaki erkeklerden daha fazla istismar ve ihmale uğrarlar. Ayrıca yaşadıkları bu ihmalin daha çok birinci derecedeki yakınları tarafından gerçekleştiğini ifade ederler.

Yapılmış çalışmaların bulgularına bakıldığında; ihmal %58,5, fiziksel istismar %15,7, ekonomik istismar %12,3, duygusal istismar %7,3 ve cinsel istismar %5 olarak belirtilmektedir<sup>36</sup>.

**6.1.1. Önleme:** Kuruluşlarla iş birliği içinde olunmalı, herhangi bir yaralanma ile kuruma gelen yaşlı bireyin ürkmüş bakışları, sorularına karşı kaçamak yanıtları, depresif halleri detaylıca soruşturulmalı, aile üyeleri ve yaşlıya yönelik rehabilitasyon ve danışmanlık hizmetleri verilmelidir. Bu tür bireylere yönelik konuşma terapileri düzenlemeli, günlük yaşam aktivitelerine yardım edilmeli, alternatif yaşam olanakları sunulmalı, destek grupları oluşturulmalı ve yaşlı eğitimi verilmelidir<sup>37</sup>.

## KAYNAKÇA

1. World Health Organization WHO definition of health. <https://www.who.int/about/definition/en/print.html>. 22.05.2022
2. Koyun A, Taşkın L, Terzioğlu F. Yaşam Dönemlerine Göre Kadın Sağlığı ve Ruhsal İşlevler: Hemşirelik Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2011;3(1):67-99.
3. Keskin A, Ünlüoğlu İ, Bilge U, Yenilmez Ç. Ruhsal Bozuklukların Yaygınlığı, Cinsiyetlere Göre Dağılımı ve Psikiyatrik Destek Alma ile İlişkisi. *Nöropsikiyatri Arşiv Dergisi* 2013; 50:344-351.
4. Oliver MI, Pearson N, Coe N, Gunnell D. Help-seeking Behaviour in Men and Women With Common Mental Health Problems: Cross-sectional Study. *Br J Psychiatry* 2005;186:297-301.
5. Alparslan AH. Çocukluk Döneminde Cinsel İstismar. *Kocatepe Medical Journal* 2014;15(2):194-201
6. Seçkin RÇ. Çocuk ihmal ve istismarı. [http://www.halk.sagligi.uludag.edu.tr/seminerler/cocuk-ihmal\\_ve\\_istismari.pdf](http://www.halk.sagligi.uludag.edu.tr/seminerler/cocuk-ihmal_ve_istismari.pdf). 22.10.2021
7. Akbaş S, Turla A, Karabekiroğlu K, ve ark. Cinsel istismara uğramış çocuklar. *Adli Bilimler Dergisi* 2009;8(1):24-32.
8. Çengel Kültür E, Çuhadaroğlu Çetin F, Gökler B. Demographic and clinical features of child abuse and neglect cases. *Turk J Pediatr* 2007;49(3):256-62.
9. Görker I, Korkmazlar Ü, Durukan M, Aydoğdu A. Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniğine Başvuran Ergenlerde Belirti ve Tanı Dağılımı. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004;7(2):103-10.
10. Zoroğlu SS, Tüzün Ü, Şar V ve ark. Çocukluk dönemi istismar ve ihmali-nin olası sonuçları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2001;2(2):69-78
11. World Health Organization. Breastfeeding <http://www.who.int/topics/breastfeeding/>. 26.10.2021.
12. Palut.B. Çocuk Ruh Sağlığı ve Rehberlik. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/16855>. 26.10.2021
13. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock Psikiyatri. Bozkurt A. (editör). 11. Baskı, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul; 11. Baskı, 2016.
14. Yücel B. Estetik Bir Kaygıdan Hastalığa Uzanan Yol: Yeme Bozuklukları. *Klinik Gelişim Dergisi*, 2009;22(4):39-44.
15. Maner F, Aydın A. Yeme Bozukluklarında Bilişsel Davranışçı Terapi. *Psikiyatride Derlemeler, Olgular ve Varsayımlar Dergisi*, 2007; 1:23-36.
16. Kendler KS, Walters EE, Neale MC et al. The Structure of the Genetic and Environmental Risk Factors for Six Major Psychiatric Disorders in Women. *Arch Gen Psychiatry*, 1995;52:374-383.
17. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14.Baskı. Ankara: Bayt Ltd Şti; 2016.
18. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği Kitabı, Güncellenmiş 16. Baskı, Akademisyen Kitapevi, Ankara, 16.Baskı, 2020:584-92.

19. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, 5. Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan Köröğlu E(editör). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 5. Baskı, 2014.
20. Önal B. Premenstrüel Sendromda Risk Faktörleri ve Tedavi Arama Davranışının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, 2011.
21. Panay N. Management of Premenstrual Syndrome: Evidence-based Guidelines. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 2011;21 (8):221-228.
22. Deveci EÖ. Premenstruel Sendromlu Kadınlarda Comt Geninde Valin/Metionin Polimorfizmi İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa; 2012.
23. Çatakoğlu H. 25 Yaş Üstü Kadınlarda Premenstrual Sendrom Görülme Sıklığı ve İlişkili Faktörler. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya; 2016.
24. Demir B, Algül L, Güvendağ Güven E. Sağlık Çalışanlarında Premenstrüel Sendrom İnsidansı ve Etkileyen Faktörlerin Araştırılması. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2006;3 (4):262-270.
25. Arıöz A, Ege E. Premenstrüel Sendrom Sorunu Olan Üniversite Öğrencilerinde, Semptomların Kontrolü ve Yaşam Kalitesinin Artırılmasında Eğitimin Etkinliği. *Genel Tıp Dergisi*, 2013;23 (3):63-69.
26. Öztürk S, Tanrıverdi D. Premenstrual sendrom ve başetme. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 2010;13 (3):57-61.
27. Şimşek H. Toplumsal Cinsiyet Eşitsizliğinin Kadın Üreme Sağlığına Etkisi: Türkiye Örneği. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi*, 2011;28(2):119-26.
28. Subaşı N, Akın A. Kadına Yönelik Şiddet; Nedenleri ve Sonuçları. Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Doktor Öğretim Üyesi. [http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/kadina\\_yon\\_siddet.pdf](http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/kadina_yon_siddet.pdf). 01.06.2022
29. Gamble JRN, Womens's preference for a cesarean section. *Birth* 2001;28:101-110.
30. Arslan A. Edirne İl Merkezinde Postpartum Depresyon Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne; 2012.
31. Bulut P. Doğumdan Önce Anne-Baba Adaylarıyla Yapılan Yeni Duruma Alıştırma Görüşmelerinin Anne-baba Adaylarının Doğum Sonrası Depresyon Düzeylerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun; 2016.
32. Luecken LJ, Crnic KA, Gonzales NA, Winstone LK, Somers JA. Mother-infant Dyadic Dysregulation And Postpartum Depressive Symptoms in Low-income Mexican-origin Women. *Biological Psychology*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.10.016>
33. Ay F, Tektaş E, Mak A, Aktay N. Postpartum Depresyon ve Etkileyen Faktörler: 2000-2017 Araştırma Sonuçları. *J Psychiatric Nurs*. 2018; 9(3): 147-152.



34. Bilgiç D, Dağlar G, Özkan SA, Kadioğlu M. Postpartum Depresyonda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler. KASHED. 2015; 2(2): 13-35.
35. Koçak DY, Büyükkayacı Duman N. Postpartum Depresyon ve Hemşirelik Yaklaşımı. Psikiyatri, Nöroloji, Davranış Bilimleri Dergisi. 2016; 9.
36. Taşçı E, Saruhan A. Yaşlılık ve Kadın. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2006; 22:187-198.
37. Kışsal A, Beşer A. Yaşlı İstismar ve İhmalinin Değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull 2009; 8(4):357-364.



## **BÖLÜM 21**

### **RUH VE BEDEN HAFİFLİĞİ ÜZERİNE PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ NOTLARI**

*Aysel AKBENİZ<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Malatya/TÜRKİYE, aysel\_akbeniz@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-5163-5258

## DUYGUSAL YEME ÜZERİNE NOTLAR

Neden devamlı açlık hissediyorsunuz?

İçinizde korktuğunuz, bastırdığınız, susturduğunuz, öldürmeye çalıştığınız ne var?

Lütfen burayı bir daha okuyun...

İçinizde sürekli konuşan ve sizin tarafınızdan durdurulmaya çalışan ne var?

İşte bu düğümü çözdüğünüzde, yeme ve içme üzerine olan süreklilik isteğine psikolojik sorunların sebep olduğunu fark edeceksiniz....Tıpkı uyuşturucu bağımlılarında olduğu gibi... Yanlış okumadınız... Tıpkı uyuşturucu bağımlılarında olduğu gibi... (Sevinçer & Konuk, 2013).

Her yeme arzusu belli bir tür kişiliğe ve duygusal soruna karşılık gelmektedir. Bazen bir yiyeceği ısrarla yeme arzusu duymak basit bir tesadüf değildir. Beden iç huzuru bulmak için iç huzuru vereceğini umduğu yiyecekleri yemeyi arzular. Burdaki fazla yeme duygusu iki nedene bağlıdır:

Birincisi, duygusal açıdan daha iyi hissetme arzusu...İkincisi, enerji düzeyini değiştirme isteği...Daha canlı, daha sakin, daha güvende, daha az stresli ya da daha az kederli hissetmek isteyen beden buna göre yeme eğilimini değiştirir. (Macht & Simons 2011, Frayn & Knäuper 2018; McKenna, 2015).

Yeme istekleriyle bağlantılı sorunlar genelde şöyledir:

- Stres, bunalım, korku ya da sabırsızlık
- Depresyon/can sıkıntısı
- Yorgunluk
- Yeterince eğlenememek. Çok çalışmak.
- Sevgi, ilgi, şefkat, duygusal yakınlık, aşk ya da cinsel tatmin arzusu
- Öfke, kırgınlık, hoşnutsuzluk, hayal kırıklığı
- Boşluk, güvensizlik ya da rahatlama ihtiyacı (Wilson,2022; Devonport, Nicholls, & Chen-Wilson, 2021).

Kilo güvenli ve rahat bir dünyada, algılanan tehlike ve yoksunluklara karşı engel işlevi görür. Yani biliçaltınızda bir yerde bir 'anı' olarak kodlanmıştır ve bedeniniz kiloyu güvende olmayla eş değer tutar. Her kilo kaybında, biliçaltınız 'Acaba ölüyor muyum?' 'Bana neler oluyor?' 'Güvende değilim.' 'Daha fazla ye.' 'Doymadın ki' gibi farklı düşünceler ortaya çıkarabilir.

Bu bilinçaltı seslerine/kodlarına kulak verirseniz, aşırı yemek yiyerek olumlu içsesinizin üzerini yiyecekler dökerek kapatırsınız. Kilo alırsınız ve şişmanlığın hedeflerinize -her ne ise- ulaşmaya değmediğinizin kanıtı olduğu yaklaşımını benimsersiniz...(Bast & Berry,2014).

Hayatınız bu şekilde yoldan çıktığında, bunun içsesinizi dinlemekten olduğunu ve huzursuz olduğunuzda yoğun yeme isteği duyduğunuzu ve yediğinizi dolayısıyla bir girdabın içinde olduğunuzu fark etmeyebilirsiniz... Çünkü duygusal yeme krizleri her defasında daha fazlasıyla devam eder... Daha fazla yeme isteği, daha fazla çeşit, daha fazla yemek için daha fazla zaman... İhmal edilen sorunlar, beden ve ruhunuzda daha derine ilerlemiş bir yara.... (Somov, 2015; Simon, 2018).

Şimdi tekrar düşünelim. Belli bir yiyeceği neden bu kadar arzuluyorsunuz? Bunu yorumlayınca karşı koyamadığınız arzularınız ortadan kaybolacak. Yemek seçiminin sizin kontrolünüzde olduğunu hissedeceksiniz. Yemenizi emreden o çikolata kutusu yerine, bir ya da iki parça çikolata yiyeceksiniz ve ya hiç yemeyeceksiniz... (Van Strien, 2018; Virtue, Black & Prelitz, 2013).

İç huzurunuzu muhafaza ettiğiniz sürece, karşı konulmaz yeme arzunuz yok olacak... Zayıflamaya değil, iç huzurunuzu korumaya odaklanacaksınız! İç sesinizi dinlediğinizde, günlük bir dengeleme yapmış olacaksınız. Fakat ona karşı koyduğunuzda ise bir şeyleri kontrol etmeye ihtiyaç duyacak ve huzursuzluk, anksiyete, stres gibi olumsuz duyguların etkisi altına girecek ve önlenemez yeme isteğiniz ile başbaşa kalacaksınız!

Sezgisel olarak arzuladığımız ruh haliniz, aşırı yeme isteği duyacak besinleri belirler. Örneğin, moraliniz bozuk, bunalımlı ya da uyuşuk hissettiğinizde, ruh halinizi canlandıracak birşeyler yemek istersiniz. Sıkıldınız mı? Yeme arzunuz sizi beyninizde heyecan uyandıran ve keyif veren kimyasalları tetikleyen besinlere doğru yöneltecektir. Tuzlu atıştırmalıkları aşırı yemek istediğinizde, stres, öfke ve endişe dolu musunuz? Heyecan duymak için aşırı baharata mı ihtiyacınız var? Eğlence yoksunluğunuzu bastırmak için aşırı kuruyemiş yiyor olabilir misiniz? Aşırı ekmek ve pilav sizi rahatlatıyor mu? Keyif ve güven aradığınızda aşırı kek, kurabiye ve turta mı yiyorsunuz? Hayatınızda nasıl bir boşluk var ki, aşırı derecede yağ oranı yüksek gıdalar (?) tüketiyorsunuz? Sizi kim sevmedi? Kimin sevgisine açsınız? Aşırı çikolata yerken lütfen hatırlayın... (Virtue, 2015).

Sır bu yiyeceklerdedir. Fıstık ezmeli bisküvileri yeme arzunuzun altında hayatınızda huzur ve eğlence istemeniz olduğunu kabullendiğinizde iştahınız o kadar karşı konulmaz ve tamamen kontrol edici olmayacaktır. Sadece rahatsız edici bazı duygular, bizi yemeye zorladığı için daha iyi, daha mutlu, daha özgür olmak umuduyla aşırı yeriz.. Bir defa bunu kontrol etmeyi öğrenip, gerçekten ne için yeme istediği duyduğumuzu öğrendiği-

mizde, iştah doğal olarak normale döner.

İştahınızı iyileştirmek için araştırmalar yaptığımızda, çikolatadaki *feniltilamin* maddesinin eskiden MDMA olarak bilinen, ekstazi denilen yasadışı ilacın bileşenlerinin en başta gelen maddesi olduğunu, kahve, turşu, krema gibi gıdaların içeriğindeki tiramin ve pirazin maddelerinin antidepresanların temelini oluşturduğu gibi şok gerçekleri de fark edeceksiniz (Devonport, Nicholls, & Chen-Wilson, 2021).

Aslında aç olanın bedeniniz değil, ruhunuz olduğunu fark ettiğinizde duygusal açlık ile mücadeleniz başlıyor. **Duygusal açlığı daha iyi tanımak adına temel özelliklerine bir bakalım...**

1. Aniden gelir.
2. Belli bir yiyecek ister.
3. İstek, ağız ve akılda başlar.
4. Acildir.
5. Üzücü bir duyguya eşlik eder.
6. Kendiliğinden ve ya farkında olmadan yemeyi içerir.
7. Vücut doluyken bile yemek ister.
8. Yemeye ilişkin suçluluk duygusuyla bağlantılıdır (Virtue, 2015).

Kendinizi aç hissettiğinizde, bu adımlar faydalı olabilir:

1. 15 dakika bekleme süresi uygulayın.
2. Yiyeceklerden uzaklaşın.
3. Ağız açlığı yaşıyorsanız, bu tat gidene kadar su için.
4. Kendinize ‘korku, öfke, gerilim ve ya utanç’ duyup duymadığınızı sorun.
5. Bu duyguların yerine kendinizi sevme duygusunu koyun. (Spangle, 2011).

### **FARKINDALIK ÜZERİNE NOTLAR**

İnsan zihni, genellikle anda kalmaktan ziyade, daima geçmiş ve gelecek arasında düşüncelerle meşguldür. Yaşanılan anda kendimizde ve etrafımızda gerçekleşenleri, düşünceleri, duyguları, hisleri isimlendirmeden ve yargılamadan oldukları gibi fark etmeye ve algılamaya *farkındalıklı yaşam* diyoruz. Diğer bir tanımla farkındalıklı yaşam, herhangi birkanı veya önyargı olmaksızın, içinde bulunulan anda neler olduğunun tamamıyla bilincinde olmamız, kendi içimizde olup biten ve çevremizde meydana gelen herşeyin anbean farkında olmamızdır.

Farkındalık uygulamalarının en güzel yanı, gündelik yaşamımızın tüm eylemlerine tam anlamıyla ve kolayca entegre olabilmesidir. Başlangıçta gündelik ritminizi değiştirmeniz güç olabilir. Yavaş yavaş ve tutarlı bir biçimde gündelik yaşantınıza daha fazla farkındalık kattıkça, gündelik etkinliklerimize yönelik farkındalığınız artacaktır. Siz farkına varmadan, farkındalıkla yaşamak, yeni bir alışkanlık olacaktır. Yürürken zihnimiz, zemine sınıksız yerleştirdiğimiz her adımın farkındaysa farkındalık uyguluyoruz demektir. Yemek yerken, zihnimiz her lokmanın bilincine varıyor, bize verdiği lezzetin ve besin değerinin tadını çıkarıyorsa farkındalık uyguluyoruz demektir (Warren, Smith & Ashwell, 2017).

#### **Farkındalığın 4 temeli bulunmaktadır.**

##### **Birincisi kendi bedenimizdir.**

Kilo ve yeme sorunlarıyla ilgilenirken doğal olarak önce bedenlerimizi tanımalıyız. Günlük yaşamımızda, zihnimiz ve bedenimiz genellikle birlikte çalışmazlar. Bedenimiz burdayken zihnimiz geçmiş hakkında pişmanlık duyuyor ya da gelecek hakkında endişeleniyor olabilir. Bu durum ise kilo problemlerinin düğüm noktasıdır. Örneğin, birçok kişi yemeklerin güzel görünmesi, yeme için arzu oluşturması ya da karmaşık duygularını bastırmaya çalışması nedeniyle açlık hissetmemesi ya da tok olmasına rağmen yiyor. Farkındalık uygulaması sayesinde, beden ve zihin birliğini besleyebilir, bedenimizi samimiyetle dinleyebilir ve onun gerçekten neye ihtiyacı olduğunu bilebiliriz.

Hepimizin hiçbir şeyin yolunda gitmediği günleri olmuştur. Böyle zor bir günün ardından avuntu olarak bol kalorili birşeyler yemek için arzu duyuyor olabilirsiniz. Tam da bu noktada yapacağınız basit bir nefes ve ya beden meditasyonu sizi kendinize getirecektir.

##### **İkincisi; duygulardır.**

Farkındalık bize duygularımızı hoş, hoş olmayan, karışık ve tarafsız duygular olarak geniş kategoriler içerisinde nasıl fark edeceğimizi gösterir. Duygularımız genelde düşüncelerimizi ve zihnimizi yönlendirmede önemli rol oynar. Biz duygularımızın kendisiyiz ancak sadece duygularımızdan daha da fazlasıyız.

Bütün duygularımız fizyolojik ve psikolojik köklere sahiptir. Duygularınızın kökünü görmek için onlara derinlemesine bakıp asabiyetinizin ve ya hayal kırıklığınızın nasıl ve neden ortaya çıktığını görmek gerekir. Olumlu duyguların varlığı, bize güç katar, mutluluk ve huzur verir. İçimizde öfke, karmaşa, kıskançlık, endişe gibi duygular ortaya çıktığında ise pek çoğumuz avuntu için yemeye, televizyona ve internete yönelir. Ancak huzurumuzu ve neşemizi yeniden kazanmak için farkındalık içinde nefes alıp verme çalışması yapmalıyız.

**Üçüncüsü; zihin farkındalığıdır.** Zihnimiz depo yaşantılarımızdan oluşan psikolojik yansımaları içerir. Bu yansımalar şefkat gibi olumlu olabileceği gibi öfke ve ya açgözlülük gibi duygulara bağlı olarak olumsuz da olabilir.

Nasıl hissettiğimiz, kavradığımız ve davrandığımız zihnimizin nasıl tepki verdiğine ve nesnelere yada olayları/durumları nasıl yorumladığına bağlıdır. Farkındalık ile sizi sağlıklı kiloya ulaştırmaktan alıkoyan zihinsel oluşumlarınızın farkına varırsınız ve onları olumlu hale getirmeyi öğrenirsiniz.

**Dördüncüsü; içimizdeki ve çevremizdeki herşeyin zihinsel yansımaları fark etmeyi sağlar.**

Arzu, öfke, korku, keder, özgüven eksikliği gibi olumsuz pekiştiriciler bastırıldığında zihinsel ve fiziksel sağlığımızı büyük ölçüde etkilerler. Kısa vadede bilinçaltımıza itilirler ancak fiziksel ve psikolojik rahatsızlık belirtileri göstererek düşüncelerimizde, konuşmalarımızda ve eylemlerimizde ortaya çıkarlar. Bu acıları dönüştürmenin yolu onlara derinlemesine bakmaktır. Bu da farkındalık uygulamaları ile mümkündür.

Örneğin çocuklarının iyi davranışlarını fast foodlarla ödüllendiren bir anne, çocukları obez yetişkinler hale geldiğinde kendini suçlu hissedebilir. Eğer farkındalık kavramına hakim bir anne ise çocuklarına halen yardım edebileceği pek çok fırsatın bulunduğunu görecektir (Jordan, Wang, Donatoni, & Meier, 2014).

Tüm bu farkındalık bilgilerini daha kolay anlayabilmek için şimdi birkaç örnek üzerinde çalışalım.

### **Her Gün Farkındalıkla Yemek**

Evde akşam yemeğine vakit ayırın. Televizyonu kapatın. Gazeteleri, dergileri, ödevleri bir köşeye koyun. Eğer başkaları da varsa, akşam yemeğini birlikte hazırlayın. Her biriniz sebze yıkanmasına, pişirmeye ve ya sofranın hazırlanmasına yardımcı olabilir. Tüm yiyecekler masada olduğunda, oturup birkaç defa bilinçli nefes alıp verme çalışması yaparak bedeninizi ve zihninizi bir araya getirin ve günün koşuşturmasından kurtarın. Birbiriniz için ve önünüzdeki yemek için tam anlamıyla anda olun.

Birkaç sefer bilinçli nefes alıp verdikten sonra birbirinize nazikçe gülümseyerek bakın ve birbirinizin varlığını tanıyın. Eğer tek başına yiyorsanız, kendinize gülümsemeyi unutmayın.

Sofradaki yiyeceğe baktığımızda her bir yemeğin adını söylemek ona derinlemesine bakmaya yardımcı olur. Farkındalık bir yemeğin içinde toksinlerin olup olmadığını bize gösterir.

Yemeklerin tadını çıkarmak için ailemiz ve arkadaşlarımız ile bir ara-



ya gelmek çok kıymetlidir. Pek çok insan acı çekiyor ve ya aileleri yok. Farkındalık ile yediğimizde kalbimizde onlara karşı şefkat besleriz.

Bir süre bu şekilde uygulama yaparsanız, daha dikkatli yediğinizi fark edeceksiniz (Nelson, 2017).

## **DAHA SAĞLIKLI BİR YAŞAM VE TOK BİR RUH İÇİN HAYATA DAİR FARKINDALIK ANAHTARLARI**

\*Kendinizi sık sık ihtiyacınızın ötesinde, gerçekte psikolojik açlığınızı tatmin etmek için yer ve içerken buluyor musunuz? Gerçekten aç mısınız?

\* İçinizi bir duygu fırtınası kapladığında; bu fırtınayı televizyon seyrederek ya da avuntu verici yiyecekler atıştırarak mı yatıştırıyorsunuz? Yemek yeme ile ilgili alışkanlıklarınız, fırtınayı dindirmeye yardımcı araç haline gelmiş olabilir.

\*\*\*Zevk almak için yiyecek/içecek tüketimi ve hareketsiz yaşamı mı tercih ediyorsunuz? Aslında aç değilsinizdir ancak hoşça zaman geçirmek için yeme-içme yanlış bir araç haline gelmiş olabilir.

\*\* En son ne zaman kendinize vakit ayırdınız? Durmanız, dinlenmeniz ve sizi mevcut sorunlara taşımış olan alışkanlıklara son verecek yapıcı bir yol üzerinde dikkatlice düşünmeniz gerekiyor.

\*\* Kilo sorununuzu kabul ediyor musunuz? Kilolarınız nedeniyle öfkeli, hayal kırıklığına uğramış ve ya usanmış hissedebilirsiniz. Duygusal ve ya fiziksel acı çekebilirsiniz. Bu öfke duygularını bastırmayın ve sorunu kabullenin.

\*\*\*Zevk almak için yiyecek/içecek tüketimi ve hareketsiz yaşam tarzını kabul etmek; kilo alma yolunda ilk adımlardır. Zihninizin dikkatini atıştırma ve TV ile dağıtıp zor duygulardan kaçınma arzusunun sahipsiz kilo alma yönünde ilerliyorsunuz demektir...

\* Yağ, tuz ve şeker içeriği zengin besinlerin zevk duygusuyla bağlantılı olduğunu biliyor musunuz? Bu yiyecekler, dopamin salınımını artırarak; tatmin olmamızı sağlarlar. Bu bakımdan; yağ, tuz ve şeker içeriği zengin besinlerden uzak durmanız gerekiyor.

\*\* Günde yarım saatten az egzersiz ve ya fiziksel etkinlik varlığı kilo alımına neden olabilir.

\*\*\*Günde 1 saatten fazla televizyon seyretmek kilo alımına neden olabilir. Sıkılmaktan kaçınmak için mi bu kadar televizyon izliyorsunuz? Aile üyelerinizle iletişim kurmaktan mı kaçınıyorsunuz? Ya da stresten kurtulmak için mi? Neden? Televizyon önünde geçen saatleri birer alternatifle değiştirmek için düşünün (Örneğin; kitap okumak, yürüyüş, çocuklarla oynamak, bulmaca çözmek, uyumak, ev işi vb.)

\*\*\*\*Kilonuzu kontrol altında tutmak için yeteri kadar uyumanız gerekir. Uyuyamadığınız günler, kendinizi daha aç hissedersiniz.

\*\*\*\*\*Ne kadar yediğinize, ne yediğinize, yemeğin ne kadar lezzetli olduğuna ya da aç olup olmadığımıza dikkat etmemiz gerekir. Dikkatsizce yemek, aşırı yemeye yol açar. Porsiyonumuzu ne kadar büyük tutarsak, aldığımız kalorileri tahmin etme olasılığımız da o denli azalır.

\*\*\*\*\*Yiyecekleri neden yiyor olduğunuza odaklanın. Gerçekten aç mısınız? Yoksa duygusal bir boşluğu doldurmak, yalnızlığı gidermek ya da anksiyete, korkular ve ya stresle başa çıkmak için kullanıyor olabilirsiniz.

\*\*\*\*\* Duygusal açlığınız olduğunu tespit ettiyseniz; negatif duygularla başa çıkmak için yiyecekleri kullanmak uygun bir yöntem değildir.

\*\*\*\*\*Sağlıklı yemek yemeyi ve hareketli olmayı zorlaştıran bir çevrede yaşıyor ve ya ofiste uzun saatler çalışıyor olabilirsiniz. Hareketli yaşam ve sağlıklı beslenmenin karşısındaki çeşitli engelleri not edin. Engeller zamanla netleşmeye başladığında daha sağlıklı ve hareketli olmak için çalışmaya kendiliğinden başlayacaksınız.

**\*Hadi şimdi, televizyonu kapatın!**

\*Başarılı olmak için sağlıklı bir kiloya kavuşacağınıza ve kilo kaybetmenizin mümkün olduğuna inanın!

\*Kendimize inanmak, bize yararlı olmayan alışkanlıkları değiştirebileceğimize güvenmek ve bilime dayalı bu bilgileri benimsemek davranışlarımızı dönüştürmede başarılı olmak için önemlidir.

\*Sağlıklı yaşam ve hareket yoluyla sağlıklı bir kiloya ulaşabileceğinize inanın ve uygun hedefler belirleyin.

\* Kilo ile ilgili geçmiş deneyimlerinizi, başarısızlıklarınızı ve hayal kırıklıklarınızı bir kenara bırakarak, kendinize karşı şefkatli olun.

\*Sağlıklı bir kiloya ulaşmak, tercih edeceğiniz bir seçenektir ancak bu bir düşünce değil, bir uygulamadır.

\*Değişmeyi seçtiğinizin farkında olun! Şu anki durumunuzdan tek başına sorumlu olmadığınız halde onu değiştirebilecek tek kişi sizsiniz! Kendiniz için harekete geçmek zorundasınız.

\* Değişime yönelik küçük adımlar atın! Başarılı küçük adımlar, kendinize doğru yönde olduğunuzu gösterme fırsatı sunacağı için çok kıymetlidir.

\* Kilo vermenin kilit noktası iyi beslenmeye, daha az yemeye ve daha fazla hareket etmeye sadık kalmaktır.

\*Kilo vermede gerçekçi bir hedef belirleyin. Moda diyetlerle hızlı kilo

verdiğinizde genellikle hızlı bir şekilde kaybettiğiniz kiloları geri alırsınız. En iyi yaklaşım, değiştirmeden yapabileceğiniz sağlıklı beslenme ve fiziksel etkinlik alışkanlıkları oluşturmaktır. Bunu yapmanıza en yardımcı seçenek farkındalıktır.

\*\* Hangi yiyeceklerin sağlığa yararlı, hangi yiyeceklerin zararlı olduğunu bilmek oldukça önemlidir. Süpermarketlerde içeriğinde ne olduğunu bile bilmediğimiz maddelerden oluşan ve hergün bir yenisi çıkan bir sürü atıştırma ürünleri görebilirsiniz. Damak zevkine ve rahatlama anlayışına hitap eden bu seçenekler, farkında bile olmadan sinsiçe sağlığınıza zarar verirler. Farkındalıkla hareket etmezsek, bu ürünleri kolayca satın alabiliriz.

\*Farkındalık aynı zamanda besinlerin nasıl yetiştiğini ve nerden temin ettiğimizi de görmemize yarayan önemli bir kavramdır.

\*Gün boyunca neler düşündüğünüz, gördüğünüz, işittiğiniz, hissettiğiniz, yediğiniz ve yaptığınız üzerine daha bilinçli bir bakış açısı ile yaklaşmanın yolu farkında olmaktan geçer. Bu bakımdan farkındalık kavramını tam olarak anladığınızdan emin olun.

\* Farkındalık sadece farklı bir soluma, yeme ve yürüme şeklidir.

\*Planlarınıza % 100 uymadığınızı fark ederseniz de cesaretinizi yitirmeyin. Doğru yolda ilerlediğiniz sürece aşama kaydetmeye devam edebilirsiniz.

\* Kendinize karşı sabırlı olun. Bir haftada sadece bir sağlıksız alışkanlık değiştirdiyseniz bile altı ayda yirmi altı değişiklik, bir yılda ise 52 değişiklik yapacaksınız.

\* Kararlılıkla hareket edin ve özenle uygulamalara devam edin.

\*Sağlıklı kilo ve esenlik için kendinize bir görev beyanı oluşturun. Bu beyan genel olarak ulaşmak istediklerinizle başlamalı ve nihai hedefe götüren özel hedefleri içermelidir. Bu beyan, kararlılığınızın sembolü ve aynı zamanda hatırlatıcısıdır. Ulaşmak istediğiniz hedefi daha net görmeye yardımcı olabilir (Özkan, & Bilici, 2018, Çolak & Aktaç, 2019, Virtue, Black, & Prelitz, 2013).

*Farkındalıkla yemek basitçe her lokmanın ve ya yudumun bilincinde olarak yemek ve içmek demektir. Örneğin 1 bardak su içtiğimizde bunun tamamıyla bilincindeyse ve başka bir şey düşünmüyorsak tüm bedenimiz ve zihnimizle içmekteyizdir.*

\* Bir elmaya dikkatlice bakın. İçinde bulutun süzülmesini, elma ağacının yağmur ile sulandığını, toprağı ve güneşini görebilirsiniz. Elmayı ısırdığınızda ne üzüntü, ne endişe olmamasına dikkat edin. Elmayı çiğnerken yalnızca elmayı düşünün. Gelecek planlarınız ve ya geçmişe dair öfkeleriniz o anda olmasın. Tüm dikkatinizle ve odaklanarak çiğneyin.

\* Günlük öğünlerinizi farklı renkte sebzelerle doldurun ve meyvelerinizi suyunu sıkarak yerine bütün tüketin.

\*Günde en az 5 porsiyon sebze ve meyve tüketmeye dikkat edin.

\* Daha sağlıklı olması açısından meyve ve sebzelerin en doğalına ulaşmaya çalışın.

\*Patates, işlenmiş tahıl(pirinç, ekmek, makarna ve un ile yapılmış herşey) ve tatlıları kısıtlayın.

\*yeterli D vitamini aldığınızdan emin olun.

\*işlenmiş gıdalardan uzak durun.

\*Etiket okuma alışkanlığı edinin. içeriğinde monosodyum glutamat (MSG) olan gıdaları tüketmeyin.

\*tükettiğiniz günlük tuz miktarını minimuma (günlük 1 çay kaşığı) indirmeye çalışın.

\* Yeşil yapraklı sebzeler ve tahin tüketerek yeterli kalsiyum alın.

\* Su, kilo kaybı için en sağlıklı yiyecektir. Günde en az 2500 ml ve en az bir saat cam kapaklı cam şişede beklemiş su için.

\* Daha küçük porsiyonlar tercih edin. Mideniz sadece ve sadece yumruğunuz büyüklüğündedir. Kendi bir yumruğunuz kadar yemeniz yeteri kadar doymuş olduğunuz anlamına gelmektedir.

\*Yemek yemek için acıkmayı ve mideden gelecek acıkma mesajını bekleyin.

\*Yumruğunuz kadar yediğiniz bir öğünde doymuş olmanız gerekir. Eğer hala doymadıysanız, kendinize şu soruyu sorun: ‘Midem sen mi açsın?’ ‘Zihnim sen mi açsın?’ Belki de ihtiyacımız olan tek şey duygusal açlığımızı doyurmaktır.

\*Yavaş yiyin.

\* Bitkisel ağırlıklı beslenmeye dikkat edin.

\* Televizyon izlerken yemek yemeyin.

\*Erken yatın.

Farkındalıkla hareket etme, yürürken tüm dikkatinizi ayaklarınıza ve onların yerle yaptığı temasa verme davranışıdır. Yürüyüş herhangi bir varış noktasına yetiştirmek için yapılmaz. Bu esnada o ana odaklanılır. Akılda yapılacaklar listesi, pişmanlıklar ve ya kaygı olmadan hareket edilir. Yavaş tempoda her bir nefes alış verişte iki adım atılır.

\* Hergün egzersiz yapabilmek için erken kalkın.

\* Giysilerinizi ve ayakkabılarınızı bir gece önceden hazırlayın.

\*En çok keyif aldığınız fiziksel etkinlikleri bulun. Yaparken eğlendiğiniz bir etkinlik programına sadık kalmak daha kolaydır.

\* Günün en enerjik olduğunuz bölümünde egzersiz yapın.

\* Enerjinizi en çok televizyonunun tükettiğini biliyor musunuz? İyi ya da kötü bir program olsun televizyonun karşısına oturduğunuzda, oradan kalkıp egzersiz yapma ihtimaliniz çok az olacaktır.

\*Arkadaşlarınızla planlayacağınız antrenmanlar sizi daha fazla motive edecektir.

\* Hergün bir önceki günden daha fazla antrenman yapın (Devonport, Nicholls & Chen-Wilson, 2021; Virtue, 2015; Ögel, Atalay, & Ameli, 2016).

**Tüm bunların özeti olarak, şu stratejileri denemeniz size yardımcı olacaktır:**

Açlığa dair gerçeklik testi yapın: yemek yemeden önce açlığınızın fiziksel mi duygusal mı olduğunu fark edin.

Yiyecek günlüğü tutun. Birkaç gün boyunca bile ne yediğinizi yazarsanız, yanlış yeme ile ilgili takıntılı gıdalarınızı fark edebilirsiniz.

Can sıkıntısıyla başa çıkın. Can sıkıntısını bastırmak için birşeyler yemek yerine yürüyüş, bahçe işleri, ev işleri, sohbet gibi çeşitli aktiviteler yapın.

Abartılı diyetten kaçının. Kendinizi bazı yiyeceklerden yoksun bırakarak o yiyeceğe olan isteğinizi arttırabilirsiniz. Onun yerine ara sıra kendinizi bu yiyeceklerle ödüllendirin ve farkındalıkla tüketmeye dikkat edin.

Ne yerseniz farkındalıkla yemeye çalışın. Tıpkı kuru üzüm egzersizinde olduğu gibi.

Televizyonu kapatın, gereksiz yere akıllı telefon, tablet ve bilgisayar başında vakit öldürmeyin.

Daha fazla hareket edin.

Düşüncelerin gerçekler olmadığını hatırlayın.

Şükrederek uyuyun. Uyumadan önce bir iki dakika ayırarak şükrettiğiniz beş şeyi düşünün. Bunlar çok basit şeyler olabilir.

Telefonunuzu almadan yürüyüşe çıkın.

Nefes alın ve gülümseyin...😊😊😊

## PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİNDE DUYGUSAL YEME VE OBEZİTE İLE MÜCADELE ÜZERİNE NOTLAR

Psikiyatri hemşireliğinde ‘duygusal açlık vakalarının’ yetişkinlerde şişman ve ya obezite tanılı bireyler ile daha sık incelenmesi gerekmektedir. Öyle ki bu ruhsal açlığın obezite gibi birçok komorbidite ile ilişkili tanılamalarla ortaya çıkması doğaldır. Obezitenin tedavisinde doğru beslenmenin sağlanması, egzersiz ve fiziksel aktivite, sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılması çok önemlidir. Bununla birlikte patolojik yeme davranışlarına neden olan ruhsal sebepler de ele alınmalıdır. Her yönüyle bakımı temel alan psikiyatri hemşireliğinde, obeziteye yönelik primer, sekonder ve tersiyer önlemlerin mutlaka psikiyatrik değerlendirmeleri de içermesi ve buna yönelik bakımı da kapsamayı gerekmektedir. Aynı zamanda psikiyatri hemşireleri tarafından, çocuklara ve ergenlere doğru yeme alışkanlığı kazandırma ve duygusal açlıkla mücadelenin önemini ele alan bilgilendirmeler, tanılamalar ve değerlendirmeler ve araştırmalar yürütülmelidir. Doğru beslenme ve hareketlilik ile ilgili yazılı ve görsel medya kanallarının yayınları artırılmalıdır.

Duygusal açlıkla mücadelenin sağlanabilmesi için psikiyatri hemşirelerinin ekip çalışmalarıyla, zorlu yaşam olayları öncesi danışmanlık ve eğitici rollerini kullanmaları gerekmektedir. Örneğin evlilik öncesi, evliliğin ilk yılları, gebelik, doğum, annelik ve bebek bakımı gibi hayata dair birçok olay ve durumda özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışabilir ve ulaşılabilir olması toplum ruh sağlığını korumak ve geliştirmek için önemlidir.

Aynı zamanda kendine yardım, hastaya ve ya sağlıklı bireye yardımın anahtarıdır. Duygusal açlık yaşayan psikiyatri hemşirelerinin bu durumu fark etmesi ve üzerine çalışması iyileşmenin gücünü sağlam bir zemine bağlar.

## KAYNAKÇA

- Bast, E. S., & Berry, E. M. (2014). Laugh away the fat? Therapeutic humor in the control of stress-induced emotional eating. *Rambam Maimonides medical journal*, 5(1).
- Çolak, H., & Aktaç, Ş. (2019). Ağırılık yönetimine yeni bir yaklaşım: Yeme farkındalığı. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(3), 212-222.
- Devonport, T. J., Nicholls, W., & Chen-Wilson, C. H. J. (2021). Emotional eating: Implications for research and practice in elite sports contexts. Routledge.
- Frayn, M., & Knäuper, B. (2018). Emotional eating and weight in adults: a review. *Current Psychology*, 37(4), 924-933.
- Jordan, C. H., Wang, W., Donatoni, L., & Meier, B. P. (2014). Mindful eating: Trait and state mindfulness predict healthier eating behavior. *Personality and Individual Differences*, 68, 107-111.
- Macht, M., & Simons, G. (2011). Emotional eating. In *Emotion regulation and well-being* (pp. 281-295). Springer, New York, NY.
- McKenna, P. (2015). *Freedom from Emotional Eating*. Hay House, Inc.
- Moon, A., & Berenbaum, H. (2009). Emotional awareness and emotional eating. *Cognition and emotion*, 23(3), 417-429.
- Nelson, J. B. (2017). Mindful eating: The art of presence while you eat. *Diabetes Spectrum*, 30(3), 171-174.
- Ögel, K., Atalay, Z., & Ameli, R. (2016). *25 farkındalık dersi: şimdi sağlıklı yaşamaya zamanı*. Nobel Akademik Yayıncılık.
- Özkan, N., & Bilici, S. (2018). Yeme davranışında yeni yaklaşımlar: sezgisel yeme ve yeme farkındalığı. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 16-24.
- Sevinçer, G. M., & Konuk, N. (2013). Emotional eating. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, 3(4), 171.
- Simon, J. M. (2018). *When food is comfort: nurture yourself mindfully, rewire your brain, and end emotional eating*. New World Library.
- Spangle, L. (2011). *Life is hard, food is easy: The 5-step plan to overcome emotional eating and lose weight on any diet*. Simon and Schuster.
- Somov, P. (2015). *Mindful Emotional Eating: Mindfulness Skills To Control Cravings, Eat in Moderation and Optimize Co*. Pesi Publishing & Media.
- Van Strien, T. (2018). Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Current diabetes reports*, 18(6), 1-8.
- Virtue, D. (2011). *Constant craving: What your food cravings mean and how to overcome them*. Hay House, Inc.
- Virtue, D., Black, B., & Prelitz, B. (2013). *Eating in the Light: Making the Switch*

*to Veganism on Your Spiritual Path*. Hay House Incorporated.

Virtue, D. (2015). *Don't Let Anything Dull Your Sparkle: How to Break Free of Negativity and Drama*. Hay House Incorporated.

Warren, J. M., Smith, N., & Ashwell, M. (2017). A structured literature review on the role of mindfulness, mindful eating and intuitive eating in changing eating behaviours: effectiveness and associated potential mechanisms. *Nutrition research reviews*, 30(2), 272-283.

Wilson, E. (2022). Emotional Eating as a risk factor for Post-Partum Depression. Gillings School of Global Public Health, Department of Nutrition. Honor Thesis. London.