

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE TEORİ VE ARAŞTIRMALAR II

CILT 3

EDİTOR: PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU

**İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız**  
**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel**  
**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı**  
**Editör / Editor • Prof. Dr. Cem Evereklioğlu**  
**Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2020**  
**ISBN • 978-625-7319-26-3**

**© 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 Teori ve Araştırmalar II

Cilt 3

Editörler

PROF. DR. CEM EVEREKLIÖĞLU<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, evereklioglu@erciyes.edu.tr

**gece**  
kitaplığı





# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 55

### ASPROSİN VE METABOLİK ETKİLERİ

Kıvanç İRAK ..... 1

## BÖLÜM 56

### SİVRİSİNEK SOKMASI

Adnan AYAN & Özlem ORUNÇ KILINÇ ..... 13

## BÖLÜM 57

### TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'TA İNKRETİN BAZLI TEDAVİLERDE KULLANILAN İLAÇLARIN ADMET SONUÇLARININ İN SİLİKO OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI: SWISSADMET VE ADMETSAR

Ayşe PAK & Mustafa Emre ERCİN & Hülya COŞKUN ..... 29

## BÖLÜM 58

### COVID-19 PANDEMİSİ VE SOSYAL DAMGALAMA

Funda ÖZPULAT ..... 63

## BÖLÜM 59

### KADIN VE SAĞLIKTA EŞİTSİZLİK

Funda ÖZPULAT ..... 79

## BÖLÜM 60

### ORTAOKUL ÖĞRENCİLERİNİN BESLENME VE EGZERSİZ DAVRANIŞLARININ BELİRLENMESİ

Adile TÜMER & Havva AKPINAR ..... 95

## BÖLÜM 61

### EMBRİYONİK VE İNDÜKLENMİŞ PLURİPOTENT KÖK HÜCRELERİN ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMALAR

Leyla BAHAR ..... 109

## **BÖLÜM 62**

### **COVID-19 VE KOAGÜLASYON ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Bilge BAL ÖZKAPTAN..... 127

## **BÖLÜM 63**

### **COVID 19 ENFEKSİYONU VE ORAL SAĞLIK**

Mehtap BILGIN ÇETİN ..... 145

## **BÖLÜM 64**

### **DENTAL İMPLANT KOMPLİKASYONLAR**

Rabianur BALTAÇI & Mehtap BILGIN ÇETİN ..... 163

## **BÖLÜM 65**

### **COVID-19 PANDEMİSİYLE TÜKETİCİLERİN HASTANE TERCİHLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER: BİR UYGULAMA**

Paşa GÜLTAŞ & Mustafa GÜLTAŞ ..... 195

## **BÖLÜM 66**

### **YAŞLI BAKIMINDA AĞRI YÖNETİMİ**

Handan ÖZDEMİR..... 211

## **BÖLÜM 67**

### **COVID-19'DA DOKULAR VE İNTERFERON PROTEİNLERİNE BİYOKİMYASAL YAKLAŞIM**

Naci Ömer ALAYUNT & Sevgi GÜNEŞ ..... 227

## **BÖLÜM 68**

### **OKSİDATİF STRESİN AZALTILMASINDA ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİMİN ROLÜ**

Ömer Faruk BAŞER & Abdulsamed KÜKÜRT &  
Mahmut KARAPEHLİVAN ..... 243

## **BÖLÜM 69**

### **ORGANOFOSFATLI PESTİSİTLER VE BÖBREK**

Ayşegül Burçin YILDIRIM ..... 255

## **BÖLÜM 70**

### **ULTRASONOGRAFİK FETAL KALP MUAYENESİ**

Bariş SEVER..... 267

## **BÖLÜM 71**

### **HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA**

Nihat GÜLAYDIN..... 281

## **BÖLÜM 72**

### **ÇÖREK OTU'NUN (NIGELLA SATIVA) ANTİTÜMORAL ETKİSİ**

Tuncay TUFAN ..... 293

## **BÖLÜM 73**

### **VARROA İLE MÜCADELE YÖNTEMLERİ**

Adnan AYAN & Osman Selçuk ALDEMİR & Özlem ORUNÇ KILINÇ .....305

## **BÖLÜM 74**

### **SÜT DİŞİ PULPA TEDAVİLERİ**

Hanife Betül KARAASLAN & Emin Caner TÜMEN ..... 325

## **BÖLÜM 75**

### **YAŞAM BOYU ÖĞRENME BİÇİMİ OLARAK KANITA DAYALI UYGULAMA VE ARAŞTIRMA**

Murat ÇAY ..... 349

## **BÖLÜM 76**

### **KOYUNCULUKTA RAKAMLAR KONUŞUYOR**

Memiş BOLACALI ..... 371



# Bölüm 55

## ASPROSİN VE METABOLİK ETKİLERİ



*Kıvanç İRAK<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doç. Dr. Kıvanç İRAK, Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye



## Giriş

Asprosin, ilk olarak Romere ve ark. tarafından keşfedilen yeni bir glukojenik adipokindir. Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki eksonu (ekson 65 ve ekson 66) tarafından kodlanmaktadır. Hepatik glikoz salınımını düzenleyen ve açlık durumunda salınımı artan asprosin, beyaz adipoz tarafından salgılanmaktadır. Beyaz yağ dokusu, plazma asprosin kaynağı gibi görüldüğü için Yunanca beyaz (aspros) kelimesinden “Asprosin” adı türemiştir (Romere ve ark., 2016). Asprosin glikoz metabolizması, insülin direnci, hücre apoptozu ile ilgili olarak merkezi sinir sistemi, periferik dokular ve organlarda karmaşık bir rol oynamaktadır (Yuan ve ark., 2020). Asprosin, enerji alımını doğrudan, enerji tüketimini dolaylı olarak etkileyerek enerji regülasyonunda rol oynamaktadır (Hoffmann ve ark., 2020).

Diyabet, obezite, polikistik over sendromu ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere metabolik hastalıklar temel olarak normal metabolik süreçlerin bozulmasına neden olmakta, bu durum insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda asprosinin diyabet, obezite, polikistik over sendromu (PCOS) ve kardiyovasküler gibi metabolik hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yuan ve ark., 2020).

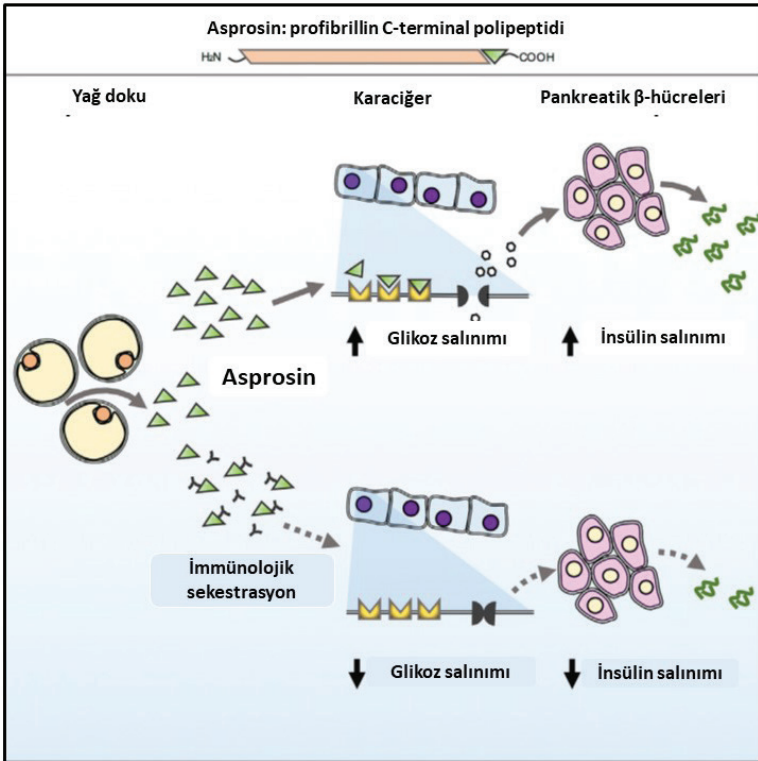
Bu derlemede yeni keşfedilmiş bir hormon olan asprosinin yapısı, sentezi, biyokimyasal ve fizyolojik etkileri hakkında bilgi verilmiş ve bu hormon ile ilgili güncel çalışmalar irdelenmiştir.

## Asprosin Hormonunun Yapısı, Sentezi, Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Fibrillin 1 (FBN1) 235 kb uzunluğunda ve toplam 66 ekson içermektedir (Sakai ve ark., 2016). Bu eksonlar, 2871 amino asit uzunluğunda bir proproteini kodlar. Daha sonra proprotein, aktifleştirilmiş proteaz furin tarafından C terminalinde bölünür, olgun fibrillin-1 ve 140 amino asit uzunluğunda asprosin oluşur (Milewicz ve ark., 1995; Lönnqvist ve ark., 1998). FBN1 geninin iki eksonundan biri olan Ekson 65, 11 amino asidi kodlar-ken ekson 66 ise 129 amino asidi kodlar (Romere ve ark., 2016).

Beyaz yağ dokusu, asprosin için önemli bir kaynaktır. FBN1 kalp, akciğer ve böbrek gibi çeşitli dokularda günlük salınım gösterir. Birçok organda oldukça yüksek FBN1 ifadesi göz önüne alındığında, bu organların plazma asprosin kaynağı olarak da hizmet edebileceği belirtilmiştir (Romere ve ark., 2016; Yuan ve ark., 2020). Ek olarak,  $\beta$  hücreleri hiperlipidemik koşullar altında asprosin salgılayabilir (Li ve ark., 2019). Sentezlendikten sonra asprosin kana salınır ve açlık durumlarında plazma konsantrasyonlarında artış görülür. Asprosin, periferik hedef dokulara etki etmenin yanı sıra, kan-beyin bariyerini de geçerek, merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olabilir (Romere ve ark., 2016; Duerschmid ve ark., 2017).

Bir protein hormonu olan dolaşımdaki asprosin, karaciğerden glikoz salınmasını tetikleyerek düşük diyet glikozuna yanıt verir ve asprosinin azalması metabolik sendromla ilişkili hiperinsülinizme karşı koruma sağlar (Romere ve ark., 2016) (Şekil 1). Dolaşımdaki asprosin konsantrasyonlarındaki günlük dalgalanmaları değerlendirmek için yapılan çalışmada fareler, 7 gün boyunca 12 saat ışık / 12 saat karanlık döngüsünde ve ardından sabit karanlığa tabi tutulmuştur. ELISA yöntemiyle belirlenen plazma asprosin seviyelerinin beslenmenin başlangıcıyla akut bir düşüş sergilediği, bu durumun tersine insanlarda, farelerde ve sıçanlarda gece boyunca aç kalmanın dolaşımdaki asprosin düzeyinin artışına neden olduğu tespit edilmiştir (Romere ve ark., 2016).



Şekil 1. Asprosin hormonunun etki mekanizması (Romere ve ark., 2016).

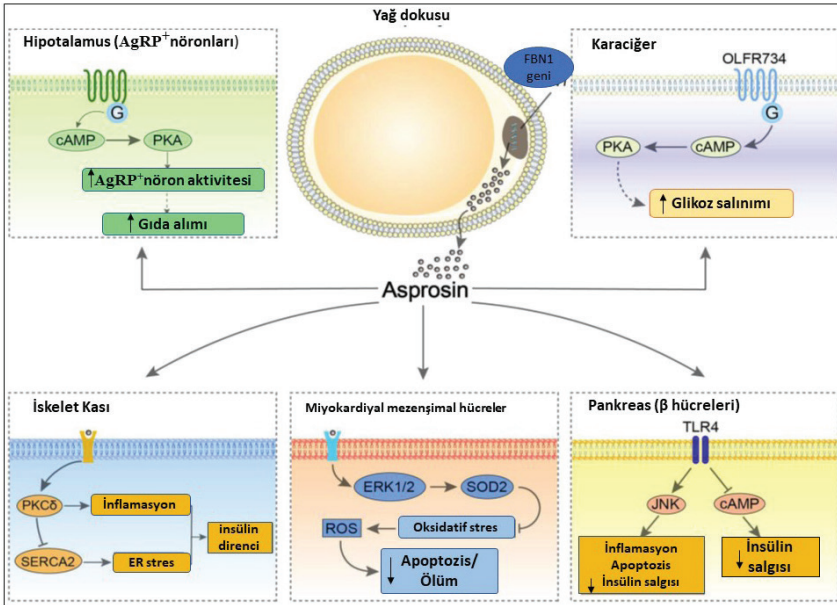
Merkezi sinir sistemi, periferel dokular ve organlar üzerinde çok sayıda etkiye (Şekil 2) sahip olduğu bildirilen asprosin, farklı sinyal yolları aracılığıyla iştah, glukoz metabolizması, insülin direnci, hücre apoptozisinde önemli etkilere sahiptir (Romere ve ark., 2016; Duerrschmid ve ark., 2017; Feng ve ark., 2018; Lee ve ark., 2019; Yuan ve ark., 2020).

Esas olarak hipotalamik arkuat çekirdekte bulunan asprosinin merkezi reseptörleri, iştahın artmasına katkıda bulunur. Beslenme kontrol merkezi olarak hipotalamus, anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöron-



ları ve oreksijenik agouti ile ilişkili peptit (AgRP) nöronları sayesinde iştahı düzenler (Sohn, 2015). Asprosinin karaciğer üzerindeki biyolojik etkisi, adenilil siklaz- protein kinaz A- siklik adenosin monofosfat ' a yanıt veren element bağlanma yolağını aktive eden, glikoz üretimine ve salınmasına yol açan G protein kenetli reseptör aracılığıyla gerçekleşir (Romere ve ark., 2016). Koku alma reseptörü 734'ün (OLFR734) bu etkiye aracılık eden asprosin reseptörlerinden biri olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2019).

Asprosin, fare iskelet kası hücrelerinde bir reseptörlere bağlanarak, protein kinaz C delta/ SERCA2 aracılı endoplazmik retikulum (ER) stres / iltihaplanma yollarını aktive etmek suretiyle insülin duyarlılığını bozar. İnsülin direnci için bir risk faktörü olarak bilinen reaktif oksijen türlerinin üretimi, iskelet kasında asprosinde etkilenmez (Jung ve ark., 2019). ROS üretimini ve proinflatuar sitokinleri artırmak için TLR4 / JNK aracılı yolla Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanabilen asprosin, böylece  $\beta$  hücrelerinin inflamasyonunu ve apoptozunu teşvik eder (Lee ve ark., 2019). Tersine, asprosin glikozla indüklenen apoptotik fare kardiyomiyositlerinde malondialdehit ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önemli ölçüde inhibe ederek kalpte koruyucu bir rol oynayabilir (Feng ve ark., 2018). Ayrıca, asprosin ERK1/2-SOD2 yolağını aktive ederek, miyokardiyal mezenkimal hücreleri oksidatif stresin neden olduğu apoptozdan koruyabilir (Zhang, ve ark., 2019a).



Şekil 2. Asprosinin merkezi ve periferal etkileri (Yuan ve ark., 2020).

**AgRP:** Agouti-ilişkili protein, **cAMP:** Siklik adenozin monofosfat, **PKA:** Protein kinaz A, **G:** G Protein, **PKCδ:** Protein kinaz C delta, **SER-CA2:** Sarko / endoplazmik retikulum  $Ca^{2+}$ -ATPaz, **SOD2:** Mangan süperoksit dismutaz, **ERK1/2:** Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz, **ROS:** Reaktif oksijen türleri, **JNK:** c-Jun N-terminal kinaz, **TLR4:** Toll benzeri reseptör 4, **OLFR734:** Koku alma reseptörü 734

### Asprosin Hormonunun Hastalıklar ile İlişkisi

Diabetes Mellitus (DM) mikrovasküler ve makrovasküler düzeyde kardiyovasküler sistem risklerini artıran, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarını etkileyen ve böbrekler, gözler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi çeşitli organların işlev bozukluğuna ve yetmezliğine neden olan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (Öntürk ve Özbek, 2007; İrak ve ark., 2018; Bhadelet vd., 2020; Kocaman & Kuloğlu, 2020). Dünyada ölüm riski yüksek, hızla büyüyen ve yaygın bir hastalık olan DM'nin (Maula ve diğerleri, 2020) komplikasyonlarını tetikleyen patojenik faktörleri araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çeşitli dokulardan salgılanan peptidlerin lipid, amino asit ve karbonhidrat metabolizmasını düzenlediğini gösteren bulgular DM çalışmalarında yol gösterici olmuştur. Birçok peptidin DM'nin uzun vadeli komplikasyonları ile ilişkili olduğu, enerji homeostazı ve insülin direncinde önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Arner, 2005; Yang ve diğerleri, 2012; Luo ve diğerleri, 2012; Kocaman & Kuloğlu, 2020). Yeni keşfedilen, glukojenik ve oreksijenik protein hormonu olan asprosin de bu peptidlerden biridir (Duerrschmid, 2017).

Dolaşımdaki asprosin konsantrasyonları ile tip 2 diabetes mellitus (T2DM) arasındaki potansiyel ilişkiyi tespit etmek amacıyla T2DM 'li 84 yetişkin ve normal glukoz toleransı olan 86 kontrol bireyin dahil olduğu çalışmada, serum asprosin konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Kontrollerle karşılaştırıldığında, T2DM'lu erişkinlerde serum asprosin konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı ( $P < 0.001$ ), asprosinin T2DM patogeneziyle ilişkili bir risk faktörü olarak hizmet edebileceği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2019b). Benzer bir çalışmada; T2DM'li ve bozulmuş glikoz regülasyonuna sahip katılımcılarda, plazma asprosin konsantrasyonlarının normal glikoz regülasyonuna sahip bireylere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca plazma asprosin düzeylerinin bel çevresi, açlık plazma glukozu, hemoglobin A1c (HbA1c), trigliserit ve insülin direnci testi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiş, DM'de erken tanı için dolaşımdaki asprosin düzeylerinin belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (Wang ve ark., 2018). Sağlıklı ( $n=66$ ), T2DM'li ( $n=53$ ) ve polikistik over sendromlu ( $n=41$ ) kadınlarda plazma asprosin ve metabolik göstergeler ölçülmüştür. Plazma asprosin düzeylerinin T2DM'li kadınlarda sağlıklı kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ( $P < 0.001$ ) ve açlık

kan şekeri, HbA1c ve insülin direnci testi ( $P < 0.05$ ) ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgulara göre plazma asprosin seviyesinin glukoz metabolizması, lipid metabolizması, cinsiyetle ilişkili hormonlar ile korelasyonunun bulunduğu öne sürülmüştür (Li ve ark., 2018). Başka bir çalışmada, Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı konulan gebelerin ve onlardan doğan bebeklerin göbek kordonlarının serum asprosin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Baykuş ve ark., 2019). Ko ve ark. (2019), streptozotosin (STZ) ile indüklenmiş tip 1 diyabetik sıçanlarda aerobik egzersiz eğitiminin hepatik ekspresyon ve asprosin fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçları, aerobik egzersiz eğitiminin tip 1 DM'de hepatik asprosinine bağımlı PKA / TGF-ve AMPK yollarını etkilediğini göstermektedir. Naeimian ve ark. (2020) serum asprosin konsantrasyonları ile T2DM durumu arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla 194 yetişkin (97 yeni teşhis edilmiş T2DM ve 97 sağlıklı birey) üzerinde bir araştırma gerçekleştirmişlerdir. T2DM'li hastalarda serum asprosin konsantrasyonlarının arttığı, ayrıca asprosinin T2DM'li hastalarda insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların aterosklerotik risk faktörü ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Farklı bir çalışmada, metabolik sendromlu T2DM tanısı konulan bireylerde metabolik sendromu olmayanlara göre asprosin düzeylerinin daha yüksek olduğu, asprosin seviyelerinin açlık kan şekeri, insülin direnci ve trigliseridlerle pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Acara ve Güler, 2019). Romere ve ark. (2016) farelere deri altından enjekte edilen tek bir rekombinant asprosin dozunun hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açtığını, asprosinin özgü antikorlar tarafından asprosinin nötralizasyonunun iyileştirilmiş insülin direnci ile sonuçlandığını ve plazma glukozu, insülin seviyeleri ile birlikte vücut ağırlığının da düşmesine neden olduğunu tespit etmiştir. Asprosin azalmasının T2DM'ye karşı terapötik bir strateji olabileceği öne sürülmüştür. Serum asprosin bir biyobelirteç olarak, diyabetin erken teşhisine katkıda bulunabilir (Elnagar ve ark., 2018; Yuan ve ark., 2020)

Obezite, vücut yağ kütlelerinin yağsız vücut kütlelerine oranla artması ile karakterize önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Özbay, 2019). Yağ dokusunun enerji depolayabildiği ve biyoaktif adipokin salgılayabildiği bilinmektedir. (Andrade-Oliveira ve ark., 2015; Elnagar ve ark., 2018). Bu nedenle obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkilidir (Conte ve ark., 2012).

Asprosin açlık durumlarında hepatik glukoz çıkışını sağlayan, insülin direnci ve obezite ile ilişkili, oreksijenik etkili yeni bir adipokindir (Özbay, 2019). Son araştırmalarda, asprosinin obezitede çok önemli ve çelişkili bir rol oynadığı belirlenmiştir (Yuan ve ark., 2020). Birçok çalışmada, obez insan ve farelerde asprosin konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Obez yetişkinler, çocuklar ve farelerde serum asprosin düzeylerinin patolojik

olarak yükseldiği, obez farelerde asprosinine özgü bir antikor kullanılarak vücut ağırlığı ve besin alımında azalmanın gözlemlenebildiği tespit edilmiştir (Duerrschmid ve ark., 2017; Wang ve ark., 2019a; Wang ve ark., 2019b). Dolaşımdaki asprosin konsantrasyonları ile bel çevresi ve trigliserid arasında pozitif bir ilişki bulunabilmektedir (Wang ve ark., 2018; Wang ve ark., 2019b). Tükürük bezlerinin asprosin sentezleyip sentezlemediğini belirlemek için zayıf (n=8), normal kilolu (n=44), fazla kilolu (n=19) ve obez (sınıf I (n=10, sınıf II (n=13) ve sınıf III (n=22)) gönüllülerin katıldığı çalışmada, en düşük asprosin seviyesi düşük kilolu bireylerde tespit edildiği, submandibular ve parotis tükürük bezlerinin interlobüler çizgili kanallarının da asprosin ürettiği bulunmuştur. Ayrıca vücut kitle indeksi arttıkça asprosin düzeyinde arttığı ve anti-asprosin preparatlarının ileride obezite tedavisinde alternatif olabileceği öne sürülmüştür (Uğur ve Aydın, 2019). Asprosin, yağ dokusu kütesini gösteren bir biyolojik belirteç ve obezite tedavisinde bir hedef olabilir; bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar asprosin ve obezite arasındaki neden-sonuç ilişkisini doğrulayamamaktadır ve daha fazla in vitro ve in vivo araştırma yapılması gerekmektedir (Yuan ve ark., 2020). Önceki çalışmalarla çelişkili bir şekilde, farelerin vücut ağırlığının rekombinant asprosin uygulamasıyla değişmediği belirlenmiştir (Jung ve ark., 2019). Çocuklarda açlık asprosin konsantrasyonları ile birlikte glikoz ve lipid metabolizması parametreleri ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, 40 sağlıklı normal kilolu ve 47 obez çocuğun klinik ve metabolik parametrelere ilişkin verileri değerlendirilmiştir. Açlık asprosin konsantrasyonları obez çocuklarda ( $9.24 \pm 4.11$  ng / mL) normal kilolu kontrollere göre ( $12.33 \pm 4.18$  ng / mL,) daha düşük tespit edilmiş ve enerji metabolizmasında asprosinin karmaşık bir rolü olduğu bildirilmiştir (Long ve ark., 2019). Obez (n=30) ve metabolik hastalığı olan normal kilolu kadınlarda (n=28) serum asprosin düzeyi araştırılmış ve obez grup ile kontrol grubu arasında asprosin düzeylerinin benzer olduğu belirlenmiştir (Özbay, 2019). Asprosinin obeziteyi etkilediği mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.

Polikistik Over Sendromu (PKOS), premenopozal kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolizma bozukluğu olmakla birlikte, genellikle insülin direnci, abdominal obezite, kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir (Escobar-Morreale, 2018). İnsülin direnci, PKOS'un patogenezinde hayati bir role sahiptir. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ile asprosin arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada; kontrollere göre PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki asprosin seviyelerinin yükseldiği, asprosin seviyelerinin insülin direnci, vücut kitle indeksi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Alan ve ark., 2019). Li ve ark. (2018) PKOS'lu 41 kadında plazma asprosin seviyelerini incelemiş ve PKOS hastalarında plazma asprosin konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere belirgin şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada

plazma asprosin seviyesi ile HbA1c, apolipoprotein B, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve testosteron arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.

İskemik kalp hastalığı yüksek ölüm oranına sahip bir hastalıktır (Finegold ve ark., 2013). Asprosin, kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu bir rol oynayabilir. Serum asprosin seviyeleri ile diyabetik kardiyomiyopati arasındaki ilişkiyi tespit etmek için, mezenkimal stromal hücreler üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada, asprosinin reaktif oksijen türleri ve malondialdehit üretimini azaltarak, yüksek glukoz koşulları altında kardiyomiyositleri apoptozdan koruyabildiği tespit edilmiştir (Feng ve ark., 2018). Başka bir çalışmada, asprosinin kararsız angina pectoris ve akut koroner sendromu belirlemede önemli bir belirteç olduğu ortaya konulmuştur (Li ve ark., 2018).

Asprosin ve egzersiz arasındaki ilişki olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur. Schumann ve ark., (2017) yaptığı çalışmada anaerobik egzersizin asprosin düzeyini anlamlı düzeyde etkilemediğini belirtirken, Wiecek ve ark., (2018) kadınlarda akut anaerobik egzersizden sonra 3. dakikada ölçülen asprosin düzeyinde azalma, 60 dakika sonra ise bu hormon düzeyinde artış olduğunu tespit etmişlerdir.

### **Sonuç ve Öneriler**

Asprosin hormonu, yeni keşfedilmiş bir adipokindir. Bu hormonun diyabet, obezite, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, egzersiz ile ilişkisi hakkında çalışmalar yapılmış olsada, etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Asprosin hormonunun ekspresyonunun ve salgılanmasının belirli hormonlar ve metabolitlerden nasıl etkilendiğini ortaya çıkarmak, metabolik rolü konusundaki tartışmaları çözmek, gelecekte terapötik bir hedef olarak asprosinin klinik uygulamada kullanılabilirliğini ortaya koymak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

- Acara, A. C., & Güler, A. (2019). Investigation of The Relationship Between Asprosin Levels and Metabolic Parameters Observed in Clinical Follow-Up in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of basic and clinical health sciences*, 3(3), 128-134.
- Alan, M., Gürlek, B., Yılmaz, A., Akşit, M., Aslanipour, B., Gülhan, I. ve ark. (2019). Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 35(3), 220-223.
- Andrade-Oliveira, V., Câmara, N. O., & Moraes-Vieira, P. M. (2015). Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *Journal of diabetes research*, 2015.
- Arner, P. (2005). Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines. *Current molecular medicine*, 5(3), 333-339.
- Baykuş, Y., Yavuzkır, S., Üstebay, S., Uğur, K., Deniz, R., & Aydın, S. (2019). Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus. *Peptides*, 120, 170132.
- Conte, C., Fabbrini, E., Kars, M., Mittendorfer, B., Patterson, B. W., & Klein, S. (2012). Multiorgan insulin sensitivity in lean and obese subjects. *Diabetes care*, 35(6), 1316-1321.
- Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., Romere, C. ve ark. (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature medicine*, 23(12), 1444.
- Elnagar, A., El-Belbasi, H. I., Rehan, I. F., & El-Dawy, K. (2018). Asprosin: a novel biomarker of type 2 diabetes mellitus. *Veterinary medicine in-between health & economy*, 55(20), 333-347.
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270.
- Feng, J., Yang, Y., Yang, Y., & Pei, H. (2018). The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *Journal of the American College of Cardiology*, 72:C2.
- Finegold, J. A., Asaria, P., & Francis, D. P. (2013). Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *International journal of cardiology*, 168(2), 934-945.
- Hoffmann, J. G., Xie, W., & Chopra, A. R. (2020). Energy Regulation Mechanism and Therapeutic Potential of Asprosin. *Diabetes*, 69(4), 559-566.
- İrak, K., Mert, N., Mert, H., & Aysin, N. (2018). The Effects of Grape Seed Extract on The Some Enzymes and Metabolites in Diabetic Rats. *Van Veterinary Journal*, 29(3).



- Jung, T. W., Kim, H. C., Kim, H. U., Park, T., Park, J., Kim, U. ve ark. (2019). Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *Journal of cellular physiology*, 234(11), 20888-20899.
- Ko, J. R., Seo, D. Y., Kim, T. N., Park, S. H., Kwak, H. B., Ko, K. S. ve ark. (2019). Aerobic exercise training decreases hepatic asprosin in diabetic rats. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 666.
- Kocaman, N., & Kuloğlu, T. (2020). Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue and Cell*, 101397.
- Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., & Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and cellular endocrinology*, 486, 96-104.
- Li, E., Shan, H., Chen, L., Long, A., Zhang, Y., Liu, Y. ve ark. (2019). OLFMR734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell metabolism*, 30(2), 319-328.
- Li, X., Liao, M., Shen, R., Zhang, L., Hu, H., Wu, J. Ve ark. (2018). Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators of inflammation*, 2018.
- Long, W., Xie, X., Du, C., Zhao, Y., Zhang, C., Zhan, D. Ve ark (2019). Decreased circulating levels of asprosin in obese children. *Hormone research in paediatrics*, 91(4), 271-277.
- Lönnqvist, L., Reinhardt, D., Sakai, L., & Peltonen, L. (1998). Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Human molecular genetics*, 7(13), 2039-2044.
- Maula, A., Kai, J., Woolley, A. K., Weng, S., Dhalwani, N., Griffiths, F. E. ve ark., (2020). Educational weight loss interventions in obese and overweight adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine*, 37(4), 623-635.
- Milewicz, D. M., Grossfield, J., Cao, S. N., Kielty, C., Covitz, W., & Jewett, T. (1995). A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 95(5), 2373-2378.
- Naiemian, S., Naeemipour, M., Zarei, M., Najafi, M. L., Gohari, A., Behroozikhah, M. R., ... & Miri, M. (2020). Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 1-8.
- Öntürk, H., Özbek, H., 2007. Carried out of experimental diabetes and the measurement of glycemic activity. *Genel Tıp Dergisi*, 17 (4), 231–236.
- Özbay, Ü.N. (2019). Obez Erişkin Kadınlarda Serum Asprosin. Düzeyinin İncelenmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.

- Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., et. al. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165(3), 566-579.
- Sakai, L. Y., Keene, D. R., Renard, M., & De Backer, J. (2016). FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*, 591(1), 279-291.
- Schumann, U., Qiu, S., Enders, K., Bosnyak, E., Laszlo, R., Machus, K. ve ark. (2017). Asprosin, a newly identified fasting-induced hormone is not elevated in obesity and is insensitive to acute exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 49(5), 1023.
- Sohn, J. W. (2015). Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB reports*, 48(4), 229.
- Uğur, K., & Aydın, S. (2019). Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *International journal of endocrinology*, 2019.
- Wang, C. Y., Lin, T. A., Liu, K. H., Liao, C. H., Liu, Y. Y., Wu, V. C. C. ve ark. (2019a). Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International journal of obesity*, 43(5), 1019-1025.
- Wang, M., Yin, C., Wang, L., Liu, Y., Li, H., Li, M. ve ark. (2019b). Serum asprosin concentrations are increased and associated with insulin resistance in children with obesity. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 75(4), 205-212.
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y. ve ark. (2018). Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of inflammation*, 2018.
- Wiecek, M., Szymura, J., Maciejczyk, M., Kantorowicz, M., & Szygula, Z. (2018). Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines—a comparison between sexes. *Frontiers in physiology*, 9, 1782.
- Yang, M., Zhang, Z., Wang, C., Li, K., Li, S., Boden, G. ve ark. (2012). Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. *Diabetes*, 61(8), 1959-1968.
- Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B., & Wu, J. (2020). Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in endocrinology*, 11, 64.
- Zhang, L., Chen, C., Zhou, N., Fu, Y., & Cheng, X. (2019b). Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica chimica acta*, 489, 183-188.
- Zhang, Z., Tan, Y., Zhu, L., Zhang, B., Feng, P., Gao, E. ve ark. (2019a). Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life sciences*, 231, 116554.



# Bölüm 56

## SİVRİSİNEK SOKMASI



*Adnan AYAN<sup>1</sup>*

*Özlem ORUNÇ KILINÇ<sup>2</sup>*

---

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, adnanayan@yyu.edu.tr

2 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp Meslek Yüksekokulu, Van, Türkiye, ozlemkilinc@yyu.edu.tr



## GİRİŞ

Sivrisinekler diptera takımının Culicidae ailesinin kan emici zararlı böcekleridir. (Resim 1).



Resim 1. Sivrisinek (WEB\_1)

Dünyada yaklaşık 3500 sivrisinek türü bulunmaktadır ve bunların çoğu zararsızdır (WEB\_2, 2020; WEB\_3, 2020; WEB\_4, 2020). İnsan ve hayvanlardan kan emen en önemli türlerin Aedes, Anopheles ve Culex soylarındaki türler olduğu bildirilmiştir. (Resim 2).

## The adult mosquitoes



**Culex**



**Anopheles**



**Aedes**

Resim 2. Aedes, Anopheles ve Culex (WEB\_5)

Ülkemizde *Anopheles* (10 tür), *Aedes* (3 tür), *Ochlerotatus* (15 tür), *Culex* (13 tür), *Culiseta* (4 tür), *Mansonia* (1 tür), *Orthopodomyia* (1 tür) ve *Uranotaenia* (1 tür) cinslerine bağlı toplam 48 türün varlığı bildirmiştir (Bişkin ve ark. 2010). Sivrisinekler kan emmek için yaklaşırken çıkarttıkları vızıltılı sesleri ile kolayca tanınan, ince uzun bacaklı narin böceklerdir. Çıplak gözle görülebilecek kadar büyüktürler. Sivrisineklerin erkekleri bir hafta kadar yaşarken dişiler ideal ortamlarda birkaç ay yaşayabilirler (WEB\_2, 2020; WEB\_4, 2020). Sivrisinekler insanların yaşadığı bölgelerin yakınında bulunan ot ve çayırlarda yaşarlar ve en sevdikleri üreme alanları durgun sulardır. Erkek ve dişi sivrisinekler hayatlarının ilk dönemlerinde bitki nektarları ile beslenirler ancak erişkin sivrisineklerde iş farklıdır (WEB\_6, 2020; WEB\_7, 2020). Dişi sivrisinekler sokucu emici ağız yapısına sahiptirler ve üreyebilmeleri için konaklarından emdiği kandaki protein ve yağlara ihtiyaç duymaktadırlar. Bu nedenle sadece dişi sivrisinekler insan ve hayvanlardan kan emerler. Dişi sivrisinekler kan emdiği konağın vücuduna tükürüklerini enjekte ederler. Tükürükleri antikoagülan maddeler ve proteinler içerir (WEB\_3, 2020). İnsanlar ve hayvanlar kan için sivrisinekler tarafından ısırılır. (WEB\_6, 2020). Sivrisinekler için diğer en popüler besin seçeneklerinden bazıları amfibiler, yılanlar, sürüngenler, sincaplar, tavşanlar ve diğer küçük memelileri içerir. Sivrisinekler sadece kaşıntılı şişliklere neden olmazlar, ayrıca önemli hastalıklara da vektörlük yaparlar. Sivrisinek kaynaklı hastalıkların sayısı ve şiddeti artarken, sivrisinekleri ve beslenme düzenlerini anlamak için her geçen gün daha fazla araştırma yapılmaktadır. Sivrisinekler dünyanın en büyük katili unvanına sahiptir ve her yıl 1 milyon insanın sivrisinek kaynaklı hastalıklar nedeniyle öldüğü düşünülüyor.

## 1. SİVRİSİNEK SOKMASINDA PATOGENEZ

Sivrisinekler kan emdikçe, az miktarda tükürük konak cildine enjekte ederler. Sivrisinek ısırıklarına verilen reaksiyonlar doğası gereği immüno-lojiktir Sivrisinek tükürük proteinlerine karşı spesifik duyarlılıktan kaynaklanmaktadır, çünkü daha önce maruz kalmamış bireyde herhangi bir reaksiyona neden olmaz (Peng ve Simons, 2007). Sivrisinek tükürüğüne özgü IgE ve IgG antikorları lenfosit proliferasyonunun yanı sıra sivrisinek ısırıklarına karşı alerjik reaksiyonların patogenezinde de rol oynarlar (Hoffman, 1987). Sivrisinek tükürüğü 30'dan fazla potansiyel alerjenik protein içerir. *Aedes aegypti* sivrisineğinin tükürüğünde bunlardan 11'den fazlası tespit edilmiştir. Bu proteinlerden Aed 1 (bir apiraz), Aed 2 (dişiyeye özgü protein, D7), Aed 3 (henüz tanımlanmamış bir protein) ve Aed 4 (bir a-glukozidaz) olarak adlandırılan dört protein elde edilmiş ve bu rekombinant proteinlerin her biri, sivrisinek ısırığı reaktivitesi öyküsü olan gönüllülere enjekte edildiğinde ani ve gecikmiş deri reaksiyonlarına neden olduğu gözlemlenmiştir (Peng ve Simons, 2007; Räßler ve ark. 2016). Bu reaksiyonların gelişiminde öncelikle spesifik IgE ve IgG anti-

korlarının oluşumu sonrasında ısırık yüzeyinde T hücrelerinin gelişmesi ve histamin salgısı patogenezin gelişmesinin ilk adımları. Sonraki sivrisinek ısırıklarında, IgE ve IgG hem ani hem de gecikmiş cilt reaksiyonlarının gelişiminde rol alırken, T hücreleri sadece gecikmiş cilt reaksiyonlarının gelişiminde rol oynar (Räbber ve ark. 2016). IgE, sivrisinek tükürük proteinlerini bağlar ve daha sonra mast hücrelerini gibi deri dokusu hücrelerinden, alerjik reaksiyonların en az iki aracı olan histamin ve lökotrien C4'ü serbest bırakmak için tetikler. Bu araçlar, kabarıklık, kaşıntı ve ani reaksiyonun diğer bileşenlerinin gelişmesine katkıda bulunur. Ani reaksiyonun bu kısmı, klasik tip I aşırı duyarlılık reaksiyonudur. IgG, ısırık bölgesine T hücreleri dahil olmak üzere kan lökositlerini toplayan, bağışıklık kompleksi tarafından tetiklenen tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturmak için sivrisinek tükürük proteinlerini bağlar. Sivrisinek ısırığı alanında bulunan veya buraya toplanan T hücreleri, tam gecikmiş reaksiyona aracılık etmekten sorumlu görünmektedir. Tam gecikmiş reaksiyon, bir tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonudur (Fostini ve ark. 2019). Bazı alerjik bünyelerde sivrisinek sokması eozinofilik selülit reaksiyonlarını tetikler, bu reaksiyonlar. T yardımcı hücrelerinin degranülasyonu ile, IL5 gibi sitokinlerin serbest bırakıldığı ve eozinofillerin artması ile spesifik olmayan tip IV hipersensitivite reaksiyonları gibi görünmektedir. Bu eozinofiller, hücre ve dokulara zarar veren eozinofilik katyonik, majör bazik ve diğer proteinleri boşaltır ve kollajen liflerinde zararlarla beraber deri lezyonlarının ciddiyetine katkıda bulunabilir. (Anderson 1988; Melski, 1990; Reunala ve ark. 1994; Peng ve Simon, 1996). Lezyonlar eozinofil birikintilerinden ve kollajen demetlerinden oluşan alev benzeri şekillerden oluşan dağınık alanlardır. Zamanla bu lezyonlar granümatöz hale gelir ve yaralanır. (Crisp ve Johnson, 2013). Sivrisinek sokmasına bağlı hassas kişilerde Ig E artışına bağlı anafaksi tablosuda gelişebilir, *Culex pipiens* ve *Aedes communis* sokması sonrası anafaktik şok geliştiği bildirilmiştir (Galindo ve ark. 1998). Sivrisinekler hem insanları hem hayvanları etkileyen yaygın insektlerdir. Hayvanlarda sivrisinek sokmasının patogenezi bildiren çalışmalar çok yetersizdir. Sadece kedilerde sivrisinek sokması ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Kedilerde sivrisinek sokmaları genellikle zararsız olmalarına rağmen bazı kedilerde eozinofilik dermatit ile ilişkilendirilmektedir (Wilkinson ve Bate, 1984; Mason ve Evans, 1991; Johnstone ve ark. 1992; Ihrke ve Gross, 1994; Nagata ve Ishida, 1997; Scott ve ark. 2001; Gross ve ark. 2005). Kedilerde sivrisinek ısırığı ve onların antijenlerine karşı kutanöz alerjik reaksiyonlar intradermal testler ve Prausnitz-Küstner (P-K testleri) testleri kullanılarak araştırılmıştır (P-K testleri) (Mason ve Evans, 1991; Nagata ve Ishida, 1997). Alerjik kedilerin *Aedes albopictus* ısırığına maruz bırakılması ile 20 dakika içinde kabarcıklar görülmüş ve yoğun bir eozinofilik infiltrattan oluşan papüllerin 12 ila 48 saatlik bir sürenin sonunda geliştiği bildirilmiştir. Kontrol kedilerinde ısırıldıktan sonra sadece hafif ve kısa süreli eritem gözlemlenmiştir. Bu bulgular, kedilerde sivrisinek ısır-

malarına bağlı dermatitin, sivrisinek antijenlerine karşı tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu ile tetiklendiğini göstermektedir. Kedilerde sivrisinek sokması ile oluşan reaksiyonlar aslında tam olarak anlaşılammıştır ancak klinik reaksiyonlar ile maruz kalma sıklığı arasındaki ilişki, insanlardaki normal sivrisinek ısırması reaksiyonlarına benzer olduğunu göstermektedir.

## 2. SİVRİSİNEK SOKMASINDA KLİNİK GÖRÜNÜM

Sivrisinekler, hareket, CO2 emisyonları ve canlı vücutlarından gelen kokular gibi çeşitli sinyallere inanılmaz derecede duyarlıdır. İnsanlar, çok fazla CO2 salgılayan, çok fazla ısı yayan ve ısırıkları önlemek için doğal olarak kamuflle edilmeyen veya adapte edilmeyen büyük, hareketli bir heftir. (WEB\_2, 2020; WEB\_4, 2020). Sivrisinekler tarafından ısırıldıktan sonra deride yuvarlak ve kabarık bir yumru oluşur. (Resim 3)



**Resim 3.** Sivrisinek tarafından ısırıldıktan sonraki klinik görünüm (WEB\_8)

Bazı durumlarda bu şişliğin ortasında bir nokta görülebilir. Kısa bir süre sonra bu yumru daha da çok şişebilir, daha kırmızı ve sert hale gelebilir, aynı anda birçok ısırık olabilir. Sivrisinek ısırık izleri Bağışıklık sistemi bozuk olan kişiler, alerjik insanlarda daha büyük şişlikler, şişmiş lenf düğümleri, kurdeşen şeklinde döküntüler ve daha şiddetli reaksiyonlar görülebilir. Çocuklar erişkinlere nazaran daha güçlü tepkiler verebilmektedirler (El-Sayed ve ark. 2017). Bazen bu şişlikler iltihaplanabilir ve lezyonlar genişleyebilir. Sivrisinek ısırıkları sonrası genelleştirilmiş ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon ve şok gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir. Çocuklarda Skeeter Sendromu” gibi şiddetli lokal reaksiyonlar ve generalize ürtiker ve anafilaksi dahil sistemik reaksiyonlar bildirilmiştir (Peng ve Simons, 2007; Peng ve ark. 2007; El-Sayed ve ark. 2017). Sivrisinek ısırıklarına karşı reaksiyon riski yüksek olan kişiler arasında şunlar

bulunur: a-yüksek düzeyde ısırığa maruz kalan kişiler, örneğin, açık hava çalışanları b) zayıf doğal bağışıklık, örneğin, bebekler ve küçük çocuklar, c) göçmenler veya ziyaretçiler gibi yerli sivrisineklere daha önce maruz kalmamışlar d) AIDS, maligniteler veya Epstein-Barr virüsü gibi birincil veya ikincil bağışıklık yetersizliği olan kişiler (Peng ve ark. 2004; Peng ve ark. 2007).

Sivrisinekler, evcil hayvanlar için büyük bir sorun gibi görünmeyebilir, ancak evcil hayvanların burun ve kulaklar gibi yalnızca ince tüylerle kaplı alanlarında ısırabilirler. Evcil hayvanlarda sivrisinek sokması sonrası kaşıntı, döküntü, huzursuzluk ve deride şişlikler görülebilir (WEB\_9). Atlarda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Kedilerde sivrisinek ısırığı sonrası ilk eritemli papüllerle karakterize cilt hastalığı meydana gelebilir ve kronik vakalarda nazal planum veya pinnae gibi seyrek saçlı bölgelerde kaşıntılı, kabuklu, ülseratif dermatit reaksiyonları ile daha seyrek olarak pençe yastıkları, göz kapakları, çeneleri ve dudakları da etkilenebilir. (Scott ve ark. 2001; Miller ve ark. 2013). (Şekil 2).



**Resim 2.** Sivrisinek tarafından ısırıldıktan sonraki kedilerde klinik görünüm (WEB\_10)

Bazı hassas kedilerde periferik lenfadenopati ve kan eozinofilisine bağlı orta derecede ateş de bildirilmiştir (Wilkinson ve Bate, 1984). Köpeklerde klinik belirtiler arasında papüllerin, püstüller, yüz, kulak kepçesi ve özellikle de ağız çevresinde kabuklar Nadiren karın veya göğüs etkilenebilir ve durum ağırlı veya kaşıntılı olabilir. Lokalize şişlik, ülserasyon, kanama ve ateş de olabilir (Curtis ve ark. 1995; Paterson, 2008) Diğer çiftlik hayvanlarının da sivrisineklerden etkilendiği ve sivrisineklerden dolayı ölümlerin görüldüğü bildirilmiştir (WEB 11, 2020).



### 3. TEŞHİS

Klinik bulgular sivrisinek ısırıklarını gösterebilir; ancak çoğu ısırıklar doğrudan gözlemlenmez. Kandaki sivrisinek antikorlarını tespit etmek için basit bir kan testi yoktur, bu nedenle sivrisinek alerjisi, sivrisinekler tarafından ısırıldıktan sonra geniş, kırmızı şişlik ve kaşıntı alanlarının olup olmadığı belirlenerek teşhis edilir. Alerjik durumların teşhisinde spesifik olmayan tam kan sayımı ile eozinofil artışının belirlenmesi, serum elektroforezi ile IgE artışına bakılması tanıya yardımcı olabilir (Nagata ve Ishida, 1997). Sivrisinek sokmasına karşı oluşan aşırı duyarlılık başka alerjiler ile karıştırılabilir bundan dolayı öykü dışında ayrıntılı alerji testleri yapılabilir. Alerji testlerinde kullanılacak sivrisinek tükürük proteinleri iki yolla elde edilmektedir. Birinci yol: Sineklerin baş ve göğüs kafesleri ayrılarak çıkartılan tükürük bezlerinden moleküler yöntemler ile proteinler izole edilebilir, ikinci yol: Dişi bir sivrisineğin bacaklarına ve kanatlarına vazelin sürülerek bir kutunun duvarına hapsedilir ve hortumu suyla dolu kılcal bir tüpe yerleştirilir ve toraksa az miktarda malathion uygulanarak tükürük salgılatılır. Bir saat sonra, kılcal tüplerin içeriği toplanır, havuzlanır ve liyofilize edilir. Bu yöntem ile *Aedes vexans* tükürük salgısından yalnızca 0,2 µg protein elde edilmiştir. Bu işlemler son derece zahmetlidir ve bu nedenle sivrisinek alerjisinin tanı ve immünoterapisinde yaygın kullanım için pratik değildir, bu sorun sivrisinek tükürük proteinlerinin moleküler klonlanması ile çözülmüştür (Peng ve ark. 2007). Bu allerjen proteinlerin kullanıldığı skin prick test en sık kullanılan alerji test metodu dur. Bu testte alerji yaptığı düşünülen maddelerden küçük miktarlar deri üstüne konur ve deride kızarıklık kaşıntı olup olmadığına bakılır. Kol veya sırtta yapılır. Kısa sürede (15 – 20 dk) cevap alınır. Aynı anda birçok allerjen madde test edilebilir. Deri içine enjeksiyon yoluyla da yapılabilir (intradermal deri testi). Diğer bir yöntem PATCH testde ise allerjen içeren bantların deriye yapıştırılıp 48 saat bekletilir 24 ve 48. saatlerde bakılarak değerlendirilir. (Bernstein ve ark. 2008; Demoly ve ark. 2008) Gelecekte insanlar ve hayvanlar için rekombinant sivrisinek tükürük allerjenleri kullanılarak daha hassas ve spesifik invitro immünoassay yöntemlerin geliştirilebileceği düşünülmektedir (Peng ve Simons, 2007).

### 4. KORUNMA VE TEDAVİ

Sivrisinek sokmasından korunmak için sineklerin aktif oldukları zaman dilimlerinde çimenler, çalılık, sulak alanlar ve bataklıklar gibi alanlardan uzak durulmalıdır. Sivrisineklerde aktif zamanlar türlere göre değişebilir. Genel olarak, *Aedes* spp. gündüzleri aktifken *Culex* ve *Anopheles* cinsleri gece boyunca aktiftirler (Sasa, 1976). Japonya’da en yaygın olarak görülen sivrisineklerden biri olan *Anopheles albopictus*’un gölcükler ve su birikintileri gibi sulu bölgelerde alacakaranlıkta beslendiği bildirilmiştir (Sasa, 1976). Sivrisineğin ısırmasını engelleyen giysilere, deriye veya di-



ğer yüzeylere uygulamak için kullanılan her şey sivrisinek kovucu olarak bilinir (Iturbe-Ormaetxe ve ark. 2011; Naseem ve ark. 2016). Yüksek frekanslı seslere sahip ultrasona dayanan bazı sivrisinek kovucu da piyasada mevcuttur [Sukumar ve ark. 1991; Naseem ve ark. 2016]. Böcek kovucular, sivrisinek sokmalarını önlemenin bir başka stratejisidir. Ticari olarak temin edilebilen böcek kovucularının başlıca iki kategorisi vardır bitki kökenli uçucu yağlar ve sentetik kimyasallar. İlk grup citronella, okaliptüs yağı, nane, çay-ağaç yağı, lavanta, soya yağı ve neem yağı içerir (Burns, 2010). Sentetik kimyasal DEET (N, N-dietil-m-toluamid) insanlarda en yaygın kullanılan böcek kovucudur (Burns, 2010). Fakat DEET kedilere toksik olabilir; Permetrin esaslı ürünler de, kediler üzerinde kullanmak için özel olarak formüle edilmedikçe toksik olabilirler. Pek çok etnik bitkiler kovucu maddeler olarak görev yapar. Bitki bazlı kovucular evcil hayvanlar ve insanlar için toksisite tehlikesi oluşturmaz ve kolayca biyolojik olarak parçalanabilir. Sentetik bileşiklere kıyasla doğal ürünler insan kullanımı için daha güvenlidir. Sentetik kovucuların kullanılması sivrisineklerde insektisit direncine, hedef olmayan organizmalara zararlı etkiye neden olur ve çevre için tehdit oluşturur. Çevre üzerindeki etkisinin daha az olması ve düşük bütçeli bitki bazlı kovucular, insanların büyük ilgisini çekmiştir. Sivrisinekleri tuzağa düşürmek için farklı tipteki ağlar gibi sivrisinek kovucu cihazlar da mevcuttur. Öte yandan sivrisineklerin bakteriyel ajanlar ve canlı balıklar yardımıyla biyolojik kontrolü de dikkate alınmaktadır. Uçucu yağlar dengesizlikleri nedeniyle daha kısa süre etki eder (Ghosh ve ark. 2012; Fayemiwo ve ark. 2014; Gaddaguti ve ark. 2016; Naasem ve ark. 2016). Sivrisinek tuzakları, kafesler, CO2 yayan sivrisinek tuzakları zararlı kimyasallara maruz bırakmadan sivrisinek popülasyonunu önemli ölçüde azaltmanın yollarındandır. Sivrisinek sokmasının tedavisi hastanın türüne göre değişmekle beraber genel uygulamalar aynıdır örneğin, kaşıntılı bölgeye kalamın losyonu veya hidrokortizon içeren krem sürmek kaşıntının hafifletilmesine yardımcı olabilir. Soğuk bir kompres ve nemli bir bez uygulamak da yardımcı olabilir. Daha şiddetli sistemik olgularda oral bir antihistamin almak gerekebilir. Glukokortikoidler insan ve hayvanlarda deri lezyonlarını kontrol etmek için en güvenilir maddelerdir. Sürekli kaşınma davranışı, sivrisinek içermeyen bir ortamda bile kediler için şiddetli yangı siklusuna yol açabilir. Çoğu durumda lokal tedavi yeterli değildir. Sistemik glukokortikoidler genellikle lezyonları hızlı bir şekilde iyileştirmede etkilidir. Bazı durumlarda mevsimsellikten dolayı birkaç ay tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Enjektabl uzun etkili steroidler kullanışlı olabilir. Oral prednizolon yaygın bir şekilde pratisyen hekimlik'te uygulanır. Sivrisinek sokmasına karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalara sivrisinek tükürük proteinlerinin aşamalı olarak artan dozlarının enjekte edildiği immünoterapi fayda verebilir. Fakat, bu terapi, sivrisinek alerjisi için iyi çalışılmamıştır ve yaygın olarak kullanılmamaktadır (Peng ve Simons, 1996). Sivrisinek ısırıklarının çoğu birkaç gün içinde kendiliğinden iyileşir.

## 5. SİVRİSİNEK SOKMASINDA Kİ EN BÜYÜK TEHLİKE: VEKTÖRLÜK

Vektörler, bulaşıcı hastalıkları insanlar ve hayvanlar arasında ve hayvanlardan insanlara, insanlardan hayvanlara bulaştırabilen canlı organizmalardır. Bu vektörlerin çoğu, enfekte bir konakçıdan (insan veya hayvan) kan emerken enfeksiyon etkenlerini alıp ve daha sonra bunları bir sonraki kan emdiği yeni bir konağa enjekte eden kan emici böceklerdir. Sivrisinekler en iyi bilinen hastalık vektörüdür. Sivrisinekler fırsatçı böcekler olarak bilinirler. Dünyanın birçok yerinde ısırılmaları büyük bir baş belasıdır. Dahada önemlisi, çoğunlukla tropik bölgelerde bir dizi hastalığın taşıyıcılarıdır ve bu taşıdığı hastalıklar büyük ölçüde ölüme neden olurlar. (WEB\_12, 2020). Sivrisineklerin taşıdığı en bilinen ve dünyada yıllık 1 milyon kişiyi hastalandıran sıtma enfeksiyonudur. Sadece hepsi Anopheles cinsinden olmak üzere yaklaşık 70-80 tür tarafından bulaşır. Lenfatik mikrofillerler (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*) gibi parazitler sadece Anophelesler tarafından değil, aynı zamanda kentsel alanlarda *Aedes* ve *Culex* türleri tarafından da bulaştırılmaktadır. *Aedes* ve *Culex* cinslerinde ki türler ayrıca dang humması, sarı humma, Batı Nil, Japon ensefaliti, St. Louis ensefalit virüsleri (Flaviridae, cins Flavivirus) gibi; chikungunya, Doğu at ensefaliti, Venezuela at ensefaliti, Batı at ensefaliti, Ross Nehri, Sindbis, Mayaro ve Getah virüsleri (Togaviridae, cins Alphavirus); Potosi, San Angelo, La Crosse ve Jamestown Canyon virüsleri (Bunyaviridae, Bunyavirus cinsi); Rift Vadisi ateşi (Bunyaviridae, cins Phlebovirus) ve Orungo virüsleri (Reoviridae, cins Orbivirus) hastalıklarınada vektörlük yapmaktadırlar (Baranitharan ve ark. 2018, Benelli, 2015; Paupy ve ark. 2009). İnsanlar yetersizse, sivrisinekler hayvanlardan da kan emebilir ve hayvanlar arasında genellikle yabani kuşlarla beslenmeyi tercih ederler. Bazı sivrisinekler insanları tamamen görmezden gelerek yalnızca kuşlarla beslenirken, çoğu sivrisinek ne varsa onunla beslenir. Bir sivrisinek enfekte bir kuşu ısırduğunda ve sonra bir insanı ısırduğunda, bazı kuş patojenlerini insanlara aktarabilir. Belirtildiği gibi, dünyanın en ölümcül hastalıklarından bazıları sivrisinek ısırıklarıyla yayılır. Nerede yaşadığınıza bağlı olarak, risk daha yüksek veya daha düşük olabilir, ancak bu hastalıklardan bazıları herhangi bir iklimde bulunur ve birden fazla sivrisinek türü tarafından taşınabilir. La Cross Encephalitis, Jamestown Kanyon Virus ve Batı Nil Virus, Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan daha yaygın hastalıklardan bazılarıdır, ancak bu yolla yayılabilen çok sayıda başka ensefalit türü vardır. Bu hastalıkların bir kısmının sivrisinek ısırıklarıyla insanlar, kuşlar ve atlar arasında geçtiğine inanılıyor (WEB\_13, 2020).

İnsanlar kadar hayvanlarda sivrisinek kaynaklı hastalıklardan müzdarip olabilirler. Örneğin at ensefaliti, yabani kuş kaynaklı olan bu hastalık sivrisinek tarafından yayılan zoonotik bir hastalıktır. *Culiseta melanura* adlı sivrisinek virüsü kuştan kuşa aktaran türlerdir. Bu sivrisinek batak-

lıklarda ve ormanlık alanlarda nadiren insanlar veya atlardan kan emer. Sonuç olarak, EEE virüsü atlar veya insanlar için acil bir tehdit oluşturur (WEB\_14, 2020). Easten Equine Ensafalitis virüsü ve Batı Nil Virüsü kedi ve köpeklerden de izole edilmiştir (WEB\_15, 2020). Kedi ve köpeklerde önemli sorunlara sebep olan kalp nematodu olarak bilinen *Dirofilaria immitis*'in vektörlüğünde yine sivrisinekler yapmaktadır. İnsanlarda da *Dirofilaria* vakası bildirilmiştir (Soulsby, 1982; Kassai ve ark. 1999).

## SONUÇ

Sivrisinek sokması, tüm dünyada insan ve özellikle evcil hayvanlar açısından bir sorun olduğu ve önemli patojenlere vektörlük yaparak insan ve hayvanlarda ölümlere sebep olduğu için üzerinde önemle durulan bir konudur. Hayvanlar kendilerini ifade edemediklerinden dolayı maruz kaldıkları bu durumun boyutlarını anlamak mümkün değil, belkide bu yüzden onları bu rahatsız böceklerden koruma adına yeterli koruma yöntemleri uygulanmaktadır. Sivrisinekler vektörlük yaparak dünyanın en büyük katili unvanını almıştır ve her yıl yaklaşık 1 milyon insanın sivrisinek kaynaklı hastalıklar nedeniyle öldüğü düşünülüyor. Ayrıca bazı hastalıkların vektörü hala bilinmemektedir, ve sivrisinekler en gözde şüphelilerdir, her zaman yeni patlamalar olabilir. Kısa ömürlerine rağmen etrafta hala bu kadar çok sivrisinek uçuyor olmasının nedeni, zor koşullar altında yaşama ve hayatta kalma yeteneğine sahip olmalarıdır. Neyse ki, sivrisinek sorununa bir çözüm bulmak için dünya çapında büyük çabalar var, ancak hızlı üreme oranları, esnek beslenmeleri ve dayanıklılıkları, kullanılan ilaçlara karşı geliştirdikleri ilaç dirençleri onları tamamen “ortadan kaldırmayı” imkansız kılıyor. Kısacası daha uzun yıllar sivrisinekler uykumuzu kaçıracaktı gibi görünüyor...

## KAYNAKLAR

- Anderson PC. Eosinophilic cellulitis caused by arthropod bites. *International Journal of Dermatology*. 1988; 27: 411-412.
- Baranitharan M, Gokulakrishnan j, Sridhar N. Introduction of Vector Mosquitoes. LAP LAMBERT Academic Publishing; Mauritius, 2018.
- Benelli G. Research in mosquito control: current challenges for a brighter future *Parasitol Res*, 2015; 114: 2801-2805.
- Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, Sicherer S, Golden DB, Khan DA, Nicklas RA, Portnoy JM, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, Oppenheimer J, Randolph CC, Schuller DE, Tilles SA, Wallace DV, Levetin E, Weber R; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2008; 100(3 Suppl 3): 1-148.
- Bişkin Z, İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö. Kayseri'nin Felahiye yöresinde yaygınlık gösteren sivrisinek (Diptera: Culicidae) türleri. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 2010; 19(2): 133-139.
- Burns DA. Diseases caused by arthropods and other noxious animals. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al., eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010: 38.538.7.
- Crisp HC, Johnson KS. "Mosquito allergy". *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2013; 110(2): 65-9.
- Curtis CF, Bond R, Blunden AS, Thomson DG, McNeil PE, Whitbread TW. Canine eosinophilic folliculitis and furunculosis in three cases. *Journal of Small Animal Practice*, 1995; 36: 119-123.
- Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for the study of allergy. In: Adkinson NF Jr, ed. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2008: chap 71.
- El-Sayed AMR, Mohamad HM, Morsy TA. A Mini-Review on Skeeter Syndrome or Large Local Allergy to Mosquito Bites. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 2017; 47(2): 415-424.
- Fayemiwo KA, Adeleke MA, Okoro OP, Awojide SH, Awoniyi IO. Larvicidal efficacies and chemical composition of essential oils of *Pinussyl vestris* and *Syzygium aromaticum* against mosquitoes. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*. 2014; 4(12):30-34.
- Fostini AC, Golpanian R, Rosen JD, Jordan D, Xue RD, Yosipovitch G. Beat the bite: pathophysiology and management of itch in mosquito bites, *Itch* 2019; 4(1): p e19.

- Gaddaguti V, Rao TV, Rao AP. Potential mosquito repellent compounds of Ocimum species against 3N7H and 3Q8I of Anopheles gambiae. Biotech, 2016; 6(11):1-8.
- Galindo PA, Gomez E, Borja J, Feo F, Garcia R, Lombardero M, Barber D. Mosquito bite hypersensitivity. Allergologia et Immunopathologia, 1998; 26(5): 251-254.
- Ghosh A, Chowdhury N, Chandra G. Plant extracts as potential mosquito larvicides. Indian Journal of Medical Research, 2012; 135(46): 581-598.
- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al. Feline mosquito-bite hypersensitivity. Skin Diseases of the Dog and Cats: Clinical and Histological Diagnosis, 2nd edn. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2005; 122-126.
- Hoffman DR: Allergy to Biting Insects. Clinical Reviews in Allergy 1987; 5:177-190.
- Ihrke PJ, Gross TL. Conference in dermatology no.2 mosquitobite hypersensitivity in a cat. Veterinary Dermatology- 1994; 5: 33-36.
- Iturbe-Ormaetxe I, Walker T, LO'Neill S. Wolbachia and the biological control of mosquito-borne disease. EMBO reports. 2011; 12(6):508-518.
- Johnstone AC, Graham DG, Andersen HJ. A seasonal eosinophilic dermatitis in cats. New Zealand Veterinary Journal 1992; 40: 168-172.
- Kassai T. Veterinary Helminthology. Butterworth- Heinemann, Linarce House, Jordon Hill, Oxford, pp. 121-124, 1999.
- Mason KV, Evans AG. Mosquito bite-caused eosinophilic dermatitis in cats. Journal of the American Veterinary Medical Association 1991; 198: 2086-2088.
- Melski JW. Wells' syndrome, insect bites, and eosinophils. Dermatology Clinic, 1990; 8: 287-293.
- Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. St. Louis: Elsevier; 2013.
- Nagata M, Ishida T. Cutaneous reactivity to mosquito bites and its antigens. Veterinary Dermatology 1997; 8: 19-26.
- Naseem S, Malik MF, Munir T. Mosquito management: A review. Journal of Entomology and Zoology Studies 2016; 4(5): 73-79.
- Paterson S. Manual of Skin Diseases of the Dog and Cat. Blackwell Publishing; Oxford, United Kingdom: 2008.
- Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D. Aedes albopictus, an arbovirus vector: from the darkness to the light. Microbes and Infection, 2009; 11: 1177-1185.
- Peng Z, Estelle F, Simons R. Mosquito Allergy and Mosquito Salivary Allergens. Protein & Peptide Letters 2007; 14(10): 975-81.

- Peng Z, Simons FER. Advances in mosquito allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2007; 7: 350-354.
- Peng Z, Simons FER. Comparison of proteins, IgE, and IgG binding antigens, and skin reactivity in commercial and laboratory-made mosquito extracts. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*, 1996; 77: 371-376.
- Peng, Z, Ho, MK, Li, C, Simons, FE. Evidence for natural desensitization to mosquito salivary allergens: mosquito saliva specific IgE and IgG levels in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2004; 93(6): 553-6.
- Räßler F, Lukács J, Elsner P. Treatment of eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) - a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 2016; 30(9): 1465-79.
- Reunala T, Brummer-Korvenkontio H, Palosuo K, Miyani M, Ruiz-Maldonado R, Löve A, François G, Palosuo T. Frequent occurrence of IgE and IgG4 antibodies against saliva of *Aedes communis* and *Aedes aegypti* mosquitoes in children. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1994; 104(4): 366-71.
- Sasa M. Mosquitoes' life. In: Sasa M, Kurihara T, Kamimura K., eds. *Science for Mosquito* [in Japanese]. Tokyo: Hokuryusha, 1976; 75-90.
- Scott DW, Muller GH, Kirk RW, Miller WH, Griffin CE. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001.
- Soulsby E.J.L. *Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals*. Baillere Tindall, London, pp. 1982; 307-311.
- Sukumar K, Perich MJ, Boobar LR. Botanical derivatives in mosquito control: a review. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 1991; 7(2): 210-237.
- WEB\_1. (2020). Mosquitoes <https://www.discoverlife.org/mp/20q?search=Culicidae&guide=Night&mobile=1> (30.11.2020).
- WEB\_2. (2020). Mosquito Bite Symptoms and Treatments. <https://www.healthline.com/health/mosquito-bites> (30.11.2020).
- WEB\_3. (2020). Why do mosquito bites itch. <https://www.healthline.com/health/why-mosquito-bites-itch> (30.11.2020).
- WEB\_4. (2020). Mosquito bites. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mosquito-bites/symptoms-causes/syc-20375310> (30.11.2020).
- WEB\_5. (2020). How to identify Culex, Anopheles and Aedes mosquitoes and their larvae? [https://www.researchgate.net/post/How\\_to\\_identify\\_Culex\\_Anopheles\\_and\\_Aedes\\_mosquitoes\\_and\\_their\\_larvae](https://www.researchgate.net/post/How_to_identify_Culex_Anopheles_and_Aedes_mosquitoes_and_their_larvae) (30.11.2020).
- WEB\_6. (2020). What Do Male Mosquitoes Eat. <https://endmosquitoes.com/what-do-male-mosquitoes-eat> (30.11.2020).

- WEB\_7. (2020). Mosquito Facts. <https://www.placermosquito.org/unlisted-news/mosquito-facts/> (30.11.2020).
- WEB\_8. (2020). How to get rid of mosquito bites fast, and prevent them in the first place. <https://www.insider.com/how-to-get-rid-of-mosquito-bites> (30.11.2020).
- WEB\_9. 2020; <https://wagwalking.com/condition/mosquito-bites>.
- WEB\_10. (2020). Mosquito Bite Hypersensitivity. <https://dermvettacom.com/mosquito-bite-hypersensitivity/> (30.11.2020).
- WEB\_11. <https://livestockvetento.tamu.edu/insectspests/mosquito>. 2020
- WEB\_12. (2020). Mosquitos and other biting Diptera [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/resources/vector007to28.pdf?ua=1](https://www.who.int/water_sanitation_health/resources/vector007to28.pdf?ua=1) (01.12.2020).
- WEB\_13. (2020). <https://www.scienceabc.com/eyeopeners/do-animals-get-mosquito-bites.html> (01.12.2020).
- WEB\_14. (2020). Questions About Eastern Equine Encephalitis and Horses. <http://www.lmca.us/PDF/pub2834eee.pdf> (01.12.2020).
- WEB\_15. (2020). West Nile Virus and Eastern Equine Encephalitis in Dogs and Cats. <https://www.dhhs.nh.gov/dphs/cdcs/arboviral/documents/pets.pdf> (01.12.2020).
- Wilkinson GT, Bate MJ. A possible further clinical manifestation of the feline eosinophilic granuloma complex. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1984; 20: 325-331.





# Bölüm 57

## **TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'TA İNKRETİN BAZLI TEDAVİLERDE KULLANILAN İLAÇLARIN ADMET SONUÇLARININ İN SİLİKO OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI: SWISSADMET VE ADMETSAR**



*Ayşe PAK<sup>1</sup>*

*Mustafa Emre ERCİN<sup>2</sup>*

*Hülya COŞKUN<sup>3</sup>*

---

1 Ayşe PAK, Doktora, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi/Biyoinformatik Ana Bilim Dalı, aysebanu.pk@gmail.com

2 Mustafa Emre ERCİN, Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, drmustafaemreercin@ktu.edu.tr

3 Hülya COŞKUN, Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, hulya.coskun@ktu.edu.tr



## Diyabetes Mellitus

*Diyabetes Mellitus (DM)*, insülin sekresyonunun yetersizliğinden, pankreas beta ( $\beta$ ) hücresinin hasar görmesinden ya da insülinin kullanılmasına (Matzinger, Fischhuber, ve Heiss 2018) bağlı oluşan insülin direncinden kaynaklanan bir hastalıktır (Padhi, Nayak, ve Behera 2020). *DM*, dünya çapında 400 milyondan fazla insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Khurshheed vd. 2019). *DM*; Tip 1, Tip 2, gestasyonel ve diğer spesifik diyabet tipleri olmak üzere 4 ana sınıfa ayrılmaktadır (Glovaci, Fan, ve Wong 2019). Bu diyabet türleri içerisinde prevalansı en geniş olan *Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)*'tur. *Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)* genellikle erken çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır (Glovaci vd. 2019). Ayrıca *T1DM* insülin eksikliği ile ilişkilidir ve tedavisinde insülin kullanılmaktadır. *DM'nin* % 90-95'inde en yaygın olarak *T2DM* görülmektedir (Glovaci vd. 2019). Hastalık erken belirti göstermediği için birçok kişi hastalığa sahip olduğunu geç öğrenmektedir. Hastalık belirtileri geç ortaya çıktığından bazen gelişen komplikasyonlar ile tanı konulmaktadır. Bu komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar durum, hipoglisemi ve laktik asidozdur. Kronik komplikasyonlar mikro ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nefropati ve nöropati, makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar gibi aterosklerozun hızlanması ile gelişen hastalıklardır (Christensen vd. 2011). *T2DM*, insülin salgılanması ve insülin etkisindeki kusurlardan kaynaklanan metabolik bir bozukluk (DeFronzo 1999) ayrıca insülin direnci ile ilişkilendirilen kronik (Zhai vd. 2020) bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Reaven 1988). *T2DM* riski, genetik ve metabolik faktörlerin etkileşimi ile belirlenmektedir (Fan 2017). *T2DM*'li hastalar aynı zamanda inkretin etkilerini düzenleme yeteneğinin bozulması ile karakterizedir (Bagger vd. 2011). Bu doğrultuda inkretin tabanlı tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir.

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre tüm diyabet tiplerindeki hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu/International Diabetes Federation (IDF) diyabet atlasına göre dünyada diyabetli hasta sayısı 2011 yılında 366 milyon ve 2030 yılında tahmin edilen 552 milyon olacağı yönündeydi. Fakat günümüzde 2020 yılı IDF verilerine göre 463 milyon insan diyabet ile mücadele etmektedir. 2045 yılı için tahmin edilen diyabetli hasta sayısı 700 milyon olacağı yönündedir. Bu korkutucu yükseliş hastalığın tedavisinde yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

*T2DM* için önerilen birçok tedavi seçeneği vardır. Bunlar; insülin salgılatıcı ilaçlar, biguanidler, insülin duyarlılaştırıcılar, alfa glukozidaz

inhibitörleri, inkretin mimetikleri, amilin analogları ve sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitörlerinden oluşmaktadır (Padhi vd. 2020) Bunlar içerisinde son zamanlarda inkretin bazlı tedaviler daha çok tercih edilmektedir. İnkretin bazlı terapilerin geleneksel tedavi yöntemlerine göre bazı avantajları vardır (Nisal vd. 2012). Bunlar etkili glisemik kontrolün sağlanması, kilonun dengede tutulması veya kilo kaybının sağlanması, tek başına kullanımlarında hipoglisemi (düşük kan şekeri seviyesi) oluşturmamak gibi avantajlarının olduğu bilinmektedir (Nisal vd. 2012).

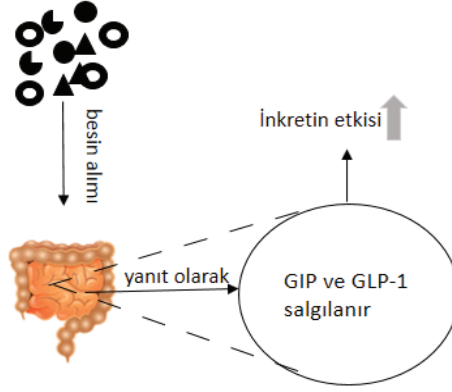
Tip 2 diyabet tedavisinin geliştirilmesi için teknolojinin ilerlemesi, biyolojik bilgi birikiminin artması, sanal biyolojik ortamların tasarlanması veya kenetlenme çalışmalarının yaygınlaşması ve ilerlemesi yeni bir tedavi yöntemi belirlemek için önemli avantajlar sağlamaktadır. Günümüzde Tip 2 diyabet tedavisinin amacı oluşabilecek komplikasyonları önlemek veya geciktirerek yaşam kalitesinin en etkin bir şekilde sürdürülmesine olanak sağlamaktır (Davies vd. 2018).

### **İnkretin Etkisi**

Klasik “inkretin etkisi”, aynı plazma glukoz seviyesinde (Gupta ve Raja 2020), oral glukozun, intravenöz glukozu göre daha yüksek insülin sekresyonu gözlemine dayanmaktadır (Nisal vd. 2012; Dupre vd. 1973). Kan şekeri yükseldiğinde, pankreas insülin salgılanması için hücreye sinyal göndermektedir (Prevention 2020). *T2DM’li* hastalarda inkretin etkisi büyük ölçüde azalmış (Knop vd. 2007; Gasbjerg vd. 2020) veya bozulmuş olarak tanımlanmaktadır (Vilsbøll ve Holst 2004; Ørskov, Wettergren, ve Holst 1996).

Bağırsak K hücreleri tarafından salgılanan glukozu bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve intestinal enteroendokrin L hücreleri tarafından salgılanan (Isik vd. 2017; Buse vd. 2009) glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) olmak üzere iki önemli inkretin hormonu literatürde yer almaktadır (Lee ve Na 2020). Bu iki bağırsak hormonu insanda doğrulanmış inkretin hormonları olarak da bilinmektedir (Irwin vd. 2020). Hem GIP hem de GLP-1’in etkileri glukozu bağımlıdır (Irwin vd. 2020). Bu hormonların glukozu bağımlı insülin salınımının % 50 ile %70’inden sorumlu olduğu gösterilmektedir (Baggio ve Drucker 2007). GIP ve GLP-1 yemek sonrası besin alımına (Thondam, Cuthbertson, ve Wilding 2020) yanıt olarak salgılanır (Simonsen, Holst, ve Deacon 2006) (Şekil-1) ve böylece insülin yanıtına katkı sağlamaktadır (Deacon ve Holst 2014; Kuhre vd. 2015). GIP, en güçlü inkretin hormonu olarak kabul edilmektedir (Gupta ve Raja 2020). GIP, 42 amino asitten oluşan bir peptid hormonudur (Jörnvall vd. 1981; Alana vd. 2007) ve 153 amino asitten oluşan bir protein olan ön-pro-GIP (pre-pro-GIP)’in posttranslasyonel işlenmesinden elde edilmektedir (Gupta ve Raja 2020). Yapılan çalışmalarda ilk inkretin hormon olarak GIP, daha sonra ikinci inkretin hormonu olarak GLP-1 tanımlanmıştır.

Biyolojik olarak aktif GLP-1(7-36) amid, proglukagon geninden elde edilmiştir (Lovshin ve Drucker 2009). GLP-1; glukagon salınımını baskılama, hepatik glukoneogenezi azaltma, mide boşalmasını geciktirme ve tokluğu artırarak gıda alımını azaltma etkilerini göstermektedir (Zander vd. 2002).



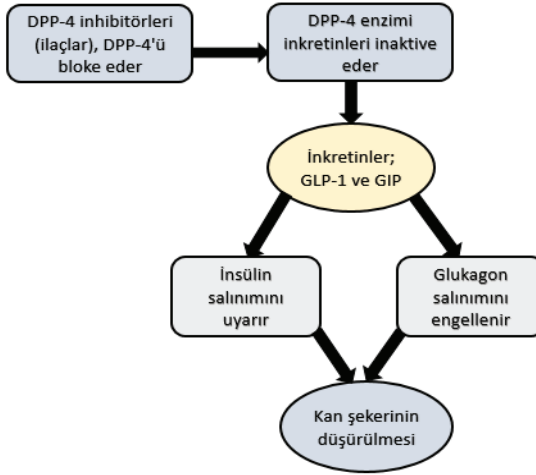
**Şekil-1:** *GIP ve GLP-1'in besin alımına yanıtı*

Güncel çalışmaların çoğu, insanlarda GIP ve GLP-1'in pankreas, gastrointestinal sistem, beyin, karaciğer, kas, kalp, kemik ve böbrek gibi organlardaki birden fazla işlevini incelemektedir (Jensterle vd. 2020).

## **Tip 2 Diyabetes Mellitus için Kullanılan İnkretin Bazlı Tedaviler**

GLP-1 reseptör agonistleri (inkretin mimetikleri (Kulasa 2011)) (GLP-1 RA) ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri (inkretin arttırıcılar (Kulasa 2011)) günümüzde glisemi düzeylerini ve kilo kontrolünü düzenleyen inkretin bazlı tedavi yöntemi olarak *Tip 2 Diyabetes Mellitus*'ta kullanılmaktadır (Davies vd. 2018; Holst 2007; Göksu ve Ünal 2017). Bu tedavilerin iyi glisemik kontrol sağlaması, hipoglisemi oranının düşük olması ve kilo alımına neden olmaması önemli avantajları arasında yer almaktadır (Göksu ve Ünal 2017).

GLP-1 RA'leri, glukozu bağımlı bir şekilde insülin salgılanmasını uyaran, glukagon salgılanmasını baskılayan ve mide boşalmasını geciktiren antidiyabetik ilaç sınıfını oluşturmaktadır (Drucker ve Nauck 2006). DPP-4 inhibitörleri GLP-1 ve GIP seviyelerini artırarak etki etmektedir (Davies vd. 2018; Tahrani, Barnett, ve Bailey 2016). GIP ve GLP-1, DPP-4 enzimi tarafından bozulmaktadır (Boer, Hartmann, ve Holst 2020; Gautier, Choukem, ve Girard 2008). DPP-4 inhibitörleri etkilerini DPP-4 enzimini kullanarak göstermektedir (Deacon 2020). Bu enzimi inhibe ederek GIP ve GLP-1 seviyelerinin yükselmesini ve böylece pankreastan insülin sekresyonunu artırarak hastalarda glukoz seviyelerinin düşürülmesini sağlamaktadır. GIP, GLP-1, DPP-4 inhibitörleri ve DPP-4 enzimi arasındaki ilişki Şekil-2'de gösterilmiştir.



**Şekil-2:** *GIP, GLP-1 ve DPP-4 inhibitörlerinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisi*

Food and Drug Administration (FDA)/Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylı (Stover vd. 2020) GLP-1 reseptör agonistleri subkütan/derialtı enjeksiyonla verilmektedir (Davies vd. 2018). Bu ilaçlar, glukozla bağımlı olarak insülin sekresyonunu uyarmakta, glukagon sekresyonunu azaltmakta, gıda alımının azalmasıyla tokluğu artırmakta ve kilo kaybına neden olmaktadır (Davies vd. 2018; Buse vd. 2009). GLP-1 reseptör agonistleri glukozla bağımlı insülin sekresyonunu artırdığından hipoglisemi riski düşüktür (Tong ve Adler 2018). GLP-1 reseptör ailesine ait ilaçlar etki mekanizmalarına göre haftada bir, günde bir veya iki kere olmak üzere farklı dozajlarda kullanılmaktadır. GLP-1 reseptör agonistleri, yüksek glukoz düşürücü etki göstermektedir (Sorli vd. 2017; Htike vd. 2017). Ayrıca GLP-1 reseptör agonistleri, glukozla indüklenen insülin salgılanmasını güçlendirmede endojen GLP-1'in aktivitesini taklit etmektedir (Meloni vd. 2013). Bilinen GLP-1 reseptör agonistleri; dulaglutid, eksenatid/LAR, semaglutid, liraglutid, liksisenatid'dir. Yapılan değişik çalışmalara göre sırasıyla semaglutid, dulaglutid, liraglutid, eksenatid ve liksisenatid çoktan aza doğru glukoz düşürücü etki göstermektedir (Davies vd. 2018; Buse vd. 2009; Htike vd. 2017; Pratley vd. 2018; Dungan vd. 2014; Buse vd. 2013; Drucker vd. 2008). GLP-1 reseptör agonistleri kimyasal yapı, etki süresi ve klinik sonuçlar üzerindeki etkileri açısından farklılık göstermektedirler (Hernandez vd. 2018).

DPP-4 inhibitörleri; sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saksagliptin, linagliptin'dir. DPP-4'ün inhibisyonu, inkretinlerin artmış plazma konsantrasyonuna ve glukozla bağımlı insülin salgılanmasına neden olur (Gupta ve Raja 2020). DPP-4 inhibitörlerinin glukoz düşürücü etkileri, GLP-1 reseptör agonistlerinininkilere benzerdir ve dolaylı olarak endojen

GLP-1 aktivitesini destekler (Tong ve Adler 2018). DPP-4 inhibitörleri oral yolla kullanılmaktadır.

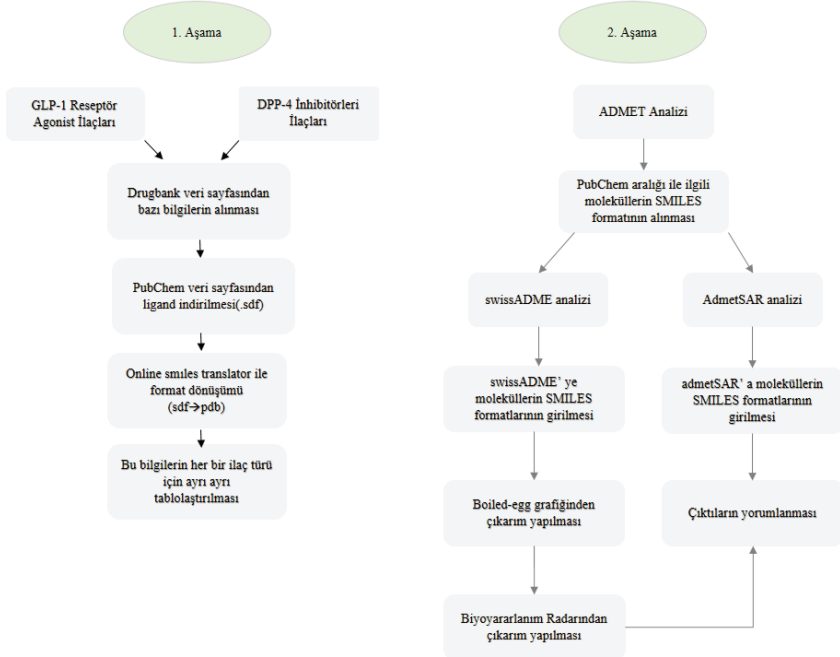
GLP-1 RA	Eksensatid	Liraglutid	Dulaglutid	Lixisenatid	Semaglutid
Onay yılı	2005 (FDA)	2010 (FDA)	2014 (FDA)	2016 (FDA)	2017 (FDA)
DPP-4 İnhibitörleri	Sitagliptin	Vildagliptin	Saksagliptin	Linagliptin	Alogliptin
Onay yılı	2006 (FDA)	2008	2009 (FDA)	2011 (FDA)	2013 (FDA)

**Tablo 1:** GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri sınıflarına ait ilaçlar

Yukarıdaki tabloda (Tablo 1) GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri sınıflarına ait ilaçlar ve onaylanma yılları verilmiştir. Onaylanma yıl bilgisi Drugbank web sayfasından alınmıştır.

Günümüz biyoinformatik dahil olmak üzere birçok alanda yapılan çalışmalarda ADMET özelliklerinin belirlenip belirlenmediği hücre kültürü, hayvan deneyleri ve moleküler patoloji çalışmalarının önemli kriterleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmada SwissADME ile moleküllerin kimyasal ADMET özellikleri belirlenecektir. Bu özelliklerinin değerlendirilmesinde admetSAR aracı kullanılmıştır.

## Materyal&Metod



**Şekil-3:** Araştırma akış diyagramı

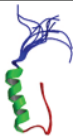
Şekil-3'te araştırmanın basamakları özetlenmektedir. Birinci aşamada inkretin tabanlı tedavilerde kullanılan ilaçlar için bazı bilgiler; ilaç ismi, drugbank erişim numarası, gruplar, biyolojik sınıflandırma, kimyasal formülü, sekans bilgisi, protein yapısına ait bilgiler Drugbank (<https://go.drugbank.com/>) veritabanından elde edilmiştir. Ayrıca bu bilgilere PubChem (<https://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov/>) veri sayfasından elde edilen ligand bilgileri eklenmiştir. Ligand PubChem veri sayfasından \*.sdf formatında indirilmiştir. Online SMILES Translator and Structure File Generator (<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>) online aracı yardımıyla \*.pdb formatına dönüştürülmüştür. Daha sonra da biyoinformatik alanında kenetlenme çalışmalarında sıkça tercih edilen ücretsiz yazılım AutoDock programı aracılığıyla görselleştirilmiştir. İkinci aşamada ADMET analizine ait basamaklar gösterilmiştir. Bu basamak ile ilgili bilgiler ADMET analizi başlığı altında verilmiştir.

### 1.Aşama: GLP-1 Reseptör Agonistleri ve DPP-4 İnhibitörleri Bilgilerinin Elde Edilmesi

#### GLP-1 Reseptör Agonistleri

##### Eksenatid

2005 (Knop, Brønden, ve Vilsbøll 2017) yılında onaylanan eksenatid, inkretin mimetikleri grubuna ait, GLP-1 ile %53 sekans homolojisine sahip 39 aminoasitlik (Liang vd. 2013) ilk tanımlanan GLP-1 reseptör agonisti olarak bilinmektedir (Simonsen vd. 2006; Li vd. 2020). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan bu ilaç derialtı/subkütan enjeksiyonu şeklinde günde iki kez kullanılmaktadır (Kulasa 2011; Li vd. 2020) (Tablo 2).

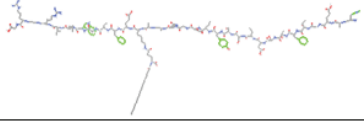
<b>İsim</b>	Eksenatid
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB01276
<b>Gruplar</b>	Onaylandı, Araştırma
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	Protein Bazlı Tedaviler Hormonlar
<b>Kimyasal Formülü</b>	C <sub>184</sub> H <sub>282</sub> N <sub>50</sub> O <sub>60</sub> S
<b>Sekans</b>	>Exenatide HGEGETFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS
<b>Protein Yapısı</b>	
<b>Ligand Yapısı</b>	-
<b>Ligand Özeti Bilgisi</b>	-

**Tablo 2:** Eksenatid için bazı bilgiler



## Liraglutid

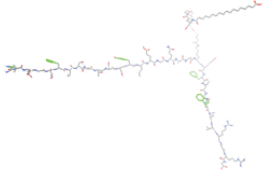
Liraglutid, bir aminoasit ikamesi (Arg34Lys) ve glutamil aralayıcıyla bağlanmış bir C-16 palmitik asit yan zinciri olan insan GLP-1 analogudur (Buse vd. 2009; Buse vd. 2013). *Tip 2 diyabetli* hastalarda günde bir kez kullanım için onaylanmış GLP-1 reseptör agonisti olarak bilinmektedir (Buse vd. 2013) (Tablo 3).

<b>İsim</b>	Liraglutid
<b>Drugbank numarası</b>	DB06655
<b>Gruplar</b>	Onaylandı
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	Protein Bazlı Tedaviler Hormonlar
<b>Kimyasal Formülü</b>	C <sub>172</sub> H <sub>265</sub> N <sub>43</sub> O <sub>51</sub>
<b>Sekans</b>	>Liraglutide Sequence (gamma-E-palmitoyl at E21) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEEFLAWLVRGRG
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	
<b>Ligand Özet Bilgi</b>	<pre> setup 2_Liraglutide.pdb: added gasteiger charges merged 207 non-polar hydrogens found 29 aromatic carbons detected 180 rotatable bonds set TORSDOF to 143 </pre>

**Tablo 3:** Liraglutid için bazı bilgiler

## Semaglutid

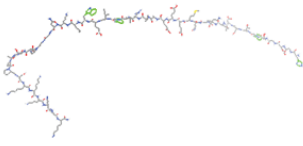
Semaglutid, GLP-1 ile % 94 amino asit homolojisine sahip GLP-1 agonistidir (Nauck, Gallwitz, ve Seufert 2017). İlaç haftada bir kez subkütan enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır (Kahl 2019) (Tablo 4).

<b>İsim</b>	Semaglutid
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB13928
<b>Gruplar</b>	Onaylandı, Araştırma
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	-
<b>Kimyasal Formülü</b>	C <sub>137</sub> H <sub>291</sub> N <sub>45</sub> O <sub>59</sub>
<b>Sekans</b>	-
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	
<b>Ligand Özet Bilgisi</b>	setup 3_semaglutid: added gasteiger charges merged 230 non-polar hydrogens found 29 aromatic carbons detected 202 rotatable bonds set TORSDOF to 163

Tablo 4: Semaglutid için bazı bilgiler

### Liksisenatid

Liksisenatid, eksendin-4'e dayalı bir GLP-1 reseptör agonisti olarak bilinmektedir (Meier 2012). 44 aminoasit içeren liksisenatid günde bir defa subkütan enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır (Christensen vd. 2011) (Tablo 5).

<b>İsim</b>	Liksisenatid
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB09265
<b>Gruplar</b>	Araştırma
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	-
<b>Kimyasal Formülü</b>	C <sub>215</sub> H <sub>347</sub> N <sub>61</sub> O <sub>65</sub> S
<b>Sekans</b>	-
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	
<b>Ligand Özet Bilgisi</b>	setup 4_Liksisenatid: added gasteiger charges merged 264 non-polar hydrogens found 23 aromatic carbons detected 239 rotatable bonds set TORSDOF to 191

Tablo 5: Liksisenatid için bazı bilgiler

## Dulaglutid

Dulaglutid, *T2DM*'li kişilerde hipergliseminin yönetimi için deri altından (Matfin vd. 2015; Hertz C. Gerstein vd. 2019) haftada bir kullanılan GLP-1 reseptör agonistidir (Dungan vd. 2014; Hertz C Gerstein vd. 2019). Doğal insan GLP-1'i (7-37) ile % 90 homolog sekans benzerliğine sahiptir (Jendle vd. 2016) (Tablo 6).

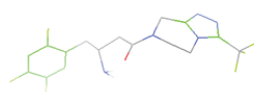
<b>İsim</b>	Dulaglutid
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB09045
<b>Gruplar</b>	Onaylandı, Araştırma
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	Protein Bazlı Tedaviler Füzyon proteinleri Hormonlar
<b>Kimyasal Formülü</b>	C <sub>2646</sub> H <sub>4044</sub> N <sub>704</sub> O <sub>836</sub> S <sub>18</sub>
<b>Sekans</b>	> Dulaglutide Sequence HGEGTFTSDVSSYLEEQAAEFIAWLKGGGGGGGGGGGGGGGSAESKYG PPCPPCA PEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPR EPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGL
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	-
<b>Ligand Özet Bilgisi</b>	-

**Tablo 6:** Dulaglutid için bazı bilgiler

## DPP-4 İnhibitörleri

### Sitagliptin

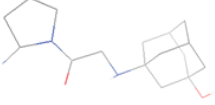
DrugBank web sayfasından erişilen bilgiye göre 16 Ekim 2006'da FDA tarafından önce ABD'de ve daha sonra diğer ülkelerde onaylanmıştır (LovshinveDrucker 2009). Sitagliptin oral olarak günde bir kez kullanılmaktadır (Tablo 7).

<b>İsim</b>	Sitagliptin
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB01261
<b>Gruplar</b>	Onaylandı, Araştırma
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	Protein Bazlı Tedaviler Füzyon proteinleri
<b>Kimyasal Formülü</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O
<b>Sekans</b>	-
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	
<b>Ligand Özet Bilgisi</b>	setup d.3_Sitagliptin: added gasteiger charges merged 13 non-polar hydrogens found 8 aromatic carbons detected 7 rotatable bonds set TORSDOF to 6

**Tablo 7:** Sitagliptin için bazı bilgiler

## Vildagliptin

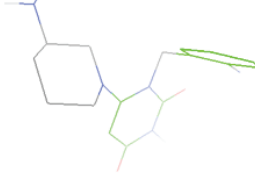
Vildagliptin oral olarak günde iki kere kullanılmaktadır. Şubat 2013'te onaylanmıştır (Tablo 8).

<b>İsim</b>	Vildagliptin
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB04876
<b>Gruplar</b>	Onaylandı, Araştırma
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	-
<b>Kimyasal Formülü</b>	$C_{17}H_{25}N_3O_2$
<b>Sekans</b>	-
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	
<b>Ligand Özet Bilgisi</b>	<pre>setup d_2_Vildagliptin: added gasteiger charges merged 23 non-polar hydrogens detected 5 rotatable bonds set TORSDOF to 4</pre>

**Tablo 8:** Vildagliptin için bazı bilgiler

## Alogliptin

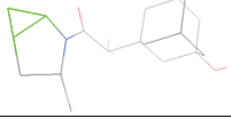
Alogliptin, GLP-1 inaktivasyonunu önleyerek, pankreas insülin sekresyonunu artırarak ve glukagon sekresyonunu baskılayarak kan şekeri seviyesini düşürmektedir (Shigematsu vd. 2020; Ferreira vd. 2020). FDA tarafından 25 Ocak 2013'te onaylanmıştır (Tablo 9).

<b>İsim</b>	Alogliptin
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB06203
<b>Gruplar</b>	Onaylandı
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	-
<b>Kimyasal Formülü</b>	$C_{18}H_{21}N_3O_2$
<b>Sekans</b>	-
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	
<b>Ligand Özet Bilgisi</b>	<pre>setup d_3_Alogliptin: added gasteiger charges merged 19 non-polar hydrogens found 10 aromatic carbons detected 4 rotatable bonds set TORSDOF to 4</pre>

**Tablo 9:** Alogliptin için bazı bilgiler

## Saksagliptin

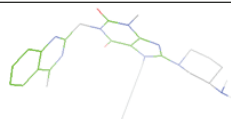
T2DM tedavisi için FDA tarafından 2010 yılında onaylanmıştır (Thareja vd. 2010) (Tablo 10).

<b>İsim</b>	Saksagliptin
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB06335
<b>Gruplar</b>	Onaylandı
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	-
<b>Kimyasal Formülü</b>	$C_{18}H_{25}N_5O_2$
<b>Sekans</b>	-
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	
<b>Ligand Özet Bilgisi</b>	setup d_4_Saxagliptin: added gasteiger charges merged 22 non-polar hydrogens found 3 aromatic carbons detected 5 rotatable bonds set TORSDOF to 4

Tablo 10: Saksagliptin için bazı bilgiler

## Linagliptin

Linagliptin 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, Türkiye'de Mayıs 2015'de onay alan ve oral olarak günde tek doz kullanılan DPP-4 inhibitörüdür (Tablo 11).

<b>İsim</b>	Linagliptin
<b>Drugbank Erişim numarası</b>	DB08882
<b>Gruplar</b>	Onaylandı
<b>Biyolojik Sınıflandırma</b>	-
<b>Kimyasal Formülü</b>	$C_{25}H_{28}N_4O_2$
<b>Sekans</b>	-
<b>Protein Yapısı</b>	-
<b>Ligand Yapısı</b>	
<b>Ligand Özet Bilgisi</b>	setup d_5_Linagliptin: added gasteiger charges merged 26 non-polar hydrogens found 13 aromatic carbons detected 6 rotatable bonds set TORSDOF to 6

Tablo 11: Linagliptin için bazı bilgiler

## 2. Aşama: ADMET Analizi

### ADMET, SwissADME ve AdmetSAR

ADME, ilaç molekülünün farmakokinetik özelliklerini açıklayan absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon anlamına gelmektedir (Yadav ve Mohite 2020). ADMET (toksikite) analizleri ilaç adayları moleküllerin farmakokinetiğinin değerlendirilmesinde önemli yer kapsamaktadır (Viana Nunes vd. 2020). ADMET ilaç adaylarının klinik araştırmalarda

başarısızlığının ana nedenleri arasında istenmeyen farmakokinetik (pharmacokinetic) (PK) veya toksisite etkisi gösterilmektedir (Jia vd. 2020). ADMET profillerinin tahmin edilmesi in vivo veya in vitro ortamlarda yapılabilmektedir. Fakat bu ortamlarda ADMET değerlendirmelerinin yapılması maliyetli, zaman alıcı ve ekstra bir iş yükü getirdiğinden ADMET özelliklerinin in silico ortamda tahmini yardım sağlayacak araçlar geliştirilmiştir (Yadav ve Mohite 2020).

Klinik deneyler yoluyla ilaç geliştirme hem yüksek maliyet (ÖZKAN 2019) gerektirir hem de başarısızlık ile sonuçlanabilmektedir (Sertkaya vd. 2016). ADMET analizinin yapılması maliyet oranını düşürmekte, klinik deneylerde başarısız olan bileşiklerin sayısını ve genel başarısızlık oranını azaltmaktadır (MishraveDahima 2019; Hay vd. 2014). Uygun adayların seçilmesinde ADMET özellikleri son dönemlerde önem kazanarak kullanılmaktadır. ADMET özelliklerinin tahmini için farklı web tabanlı araçlar geliştirilmiştir. Bu araçlar; admetSAR, PreADMET, swissADME, molinspiration' dur. Bu araçlar ADMET profillerinin tahmin edilmesinde ve analizinde kullanılmaktadır (Viana Nunes vd. 2020). Bu bölümde swissADME ve admetSAR üzerinde durulmuştur.

SwissADME, klinik deneylerden önce küçük moleküllerin fiziko-kimyasal özelliklerini, emilimini, dağılımını, metabolizmasını, eliminasyonunu, farmakokinetiğini, ilaç benzerliğini, tıbbi kimyaya uygunluğunu değerlendiren ve ilgili parametrelerin tahminini sağlayan bir yazılım aracıdır (MishraveDahima 2019; Daina, Michielin, ve Zoete 2017). SwissADME ilaç keşfini desteklemek için araştırmacıya molekül ile ilgili fiziko-kimyasal özelliğini, su çözünürlüğünü, farmakokinetik özelliğini, lipofilikliğini, ilaç benzerliğini, ve tıbbi kimyası gibi özellikleri içeren bilgileri sunmaktadır (Mahanthesh vd. 2020). Ayrıca ilaçların hızlıca değerlendirilmesi için biyoyararlanım radarı (Şekil-8) sunmaktadır (Daina vd. 2017). Bunların yanında swissADME'nin diğer araçlara göre avantajlarından bir tanesi aynı anda birden fazla molekülün SMILES formatının analiz edilmesidir.

AdmetSAR; kimyasal ADMET özelliklerini değerlendirmek için tercih edilen araçlardan bir tanesini oluşturmaktadır. SwissADME ilaç adaylarının ve çevresel kimyasalların ADMET özelliklerini tahmin etmek için kapsamlı bilgi içermektedir. admetSAR web sayfasında ise eski sürümünde emilim, dağılım, metabolizma, boşaltım, toksisite özelliklerini sunmaktadır. Yeni sürümünde bunlara ek bilgilerde sunmaktadır. Örneğin; moleküler ağırlığı, hidrojen bağ alıcı sayısı, hidrojen bağ verici sayısı, dönebilen bağ sayısı, insan bağırsak emilimi olasılığı, kan beyin bariyer olasılığı, caco-2 geçirgenliği, su çözünürlüğü, plazma proteinlerine bağlanma, akut oral toksisite gibi özelliklerdir. SwissADME, admetSAR'a göre daha çok bilgi sunmanın yanında grafik de sunmaktadır.

### SwissADME Analiz Aşamasının Adımları

**Adım1:** İlk olarak ilgili moleküllerin kanonik (basitleştirilmiş moleküler giriş hattı) SMILES formatları PubChem web sayfası yardımıyla belirlenir (Şekil-4) (Tablo 12).

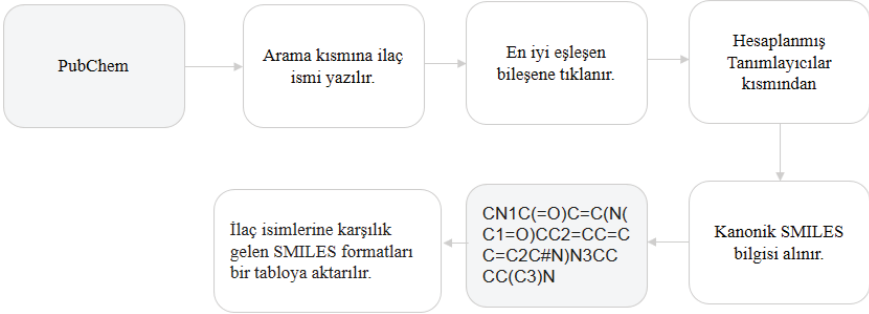
**Adım2:** SwissADME web sayfasında “Enter a list of SMILES here/ Buraya bir SMILES listesi girin:” kısmına ilgili moleküllerin SMILES formatları girilir (Şekil-5). Aynı anda birden fazla molekül girişine izin vermektedir. Eğer istenilirse bu format sonuna bir boşluk bırakılarak molekülün adı yazılabilir.

**Adım3:** Çalıştırma sonucunun analiz edilmesi

**Adım4:** Moleküllerin karşılaştırılması

### Adım1: İlaçların SMILES Formları

ADMET analizinde ihtiyaç duyulan kanonik SMILES formatları PubChem (<https://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov/>) online aracı yardımıyla elde edilmiştir. SMILES formatlarının elde edilmesi aşaması;

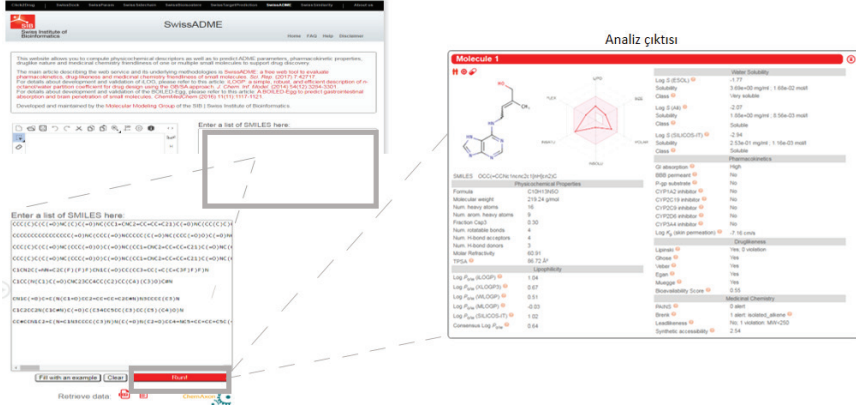


**Şekil-4:** İlaç isimlerine karşılık gelen kanonik SMILES formatları

GLP-1 reseptör agonistlerinin ve DPP-4 inhibitörlerinin SMILES formatları aşağıdaki tabloda verilmiştir.





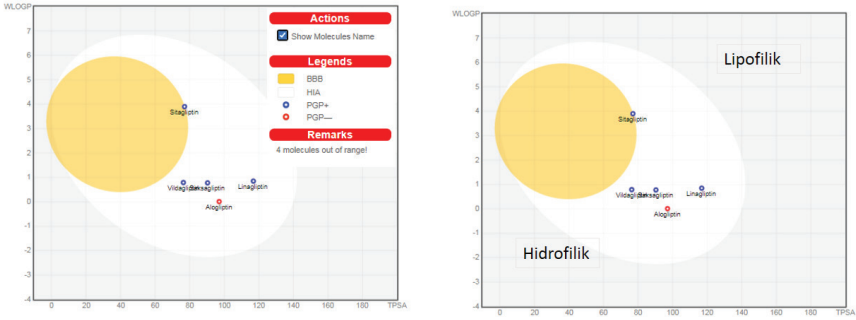


Şekil-5: Moleküllerin swissADME'ye girilmesi ve analiz çıktısı

### Adım3: Çalıştırma Sonucunun Analiz Edilmesi

Analiz çıktısında gelen bilgilere bakmadan önce “BOILED-Egg” kısmına ve “Structure and bioavailability radar/yapı ve biyoyararlanım radarı” kısmına bakılarak moleküllerin uygun ilaç adayı olup olmadığı belirlenebilir (Şekil-6).

### SwissADME BOILED-Egg Grafliği



Şekil-6: Boiled-egg grafliği

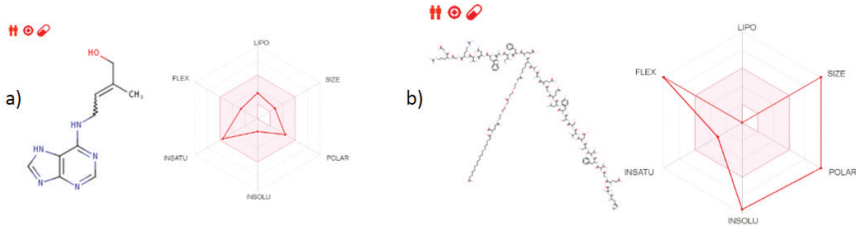
Boiled-egg grafliği x koordinatında bulunan (topological polar surface area – topolojik polar yüzey alanı) TPSA değerleri ve y koordinatında bulunan lipofilikliğin karşılaştırılmasında kullanılan WLOGP değerleri dikkate alarak oluşturulur.

Burada kullanılan WLOGP, molekülün oktanol ve su arasındaki bölme katsayısının logaritmasının hesaplanmış formudur, TPSA ise polar gruplar tarafından kaplanan yüzeyin hesaplanmış alanıdır (Daina ve Zote 2016).

Buradaki sarı alan kan beyin bariyerinin (BBB) geçirgenliği için fizikokimyasal alan oluşturmaktadır. Beyaz eliptik alan, gastrointestinal

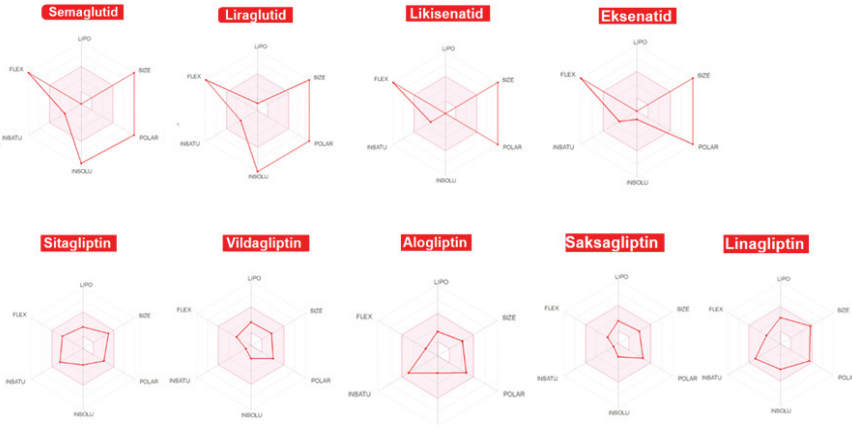
sistem tarafından en yüksek olasılıkla pasif absorpsiyon alanıdır (Adamu ve Malik 2018). Eliptik alan en iyi emilim gösteren moleküllerin en çok bulunduğu bölgedir (Daina ve Zoete 2016). Gri alan ise düşük emilim ve sınırlı beyin penetrasyonu anlamına gelmektedir. P-gp (PGP+) (mavi nokta, aktif olarak dışa aktığı tahmin edilir. Kırmızı nokta ise bunun tersidir. (PGP-) kırmızı nokta beyne erişim olduğunu göstermektedir.

### Yapı ve Biyoyararlanım Radarı



Şekil-7: İki farklı molekülün görünümü

Burada Şekil-7a'daki molekülün uygun molekül olduğu söylenir. Şekil-7b'deki molekül için aynı yorum yapılamaz. Burada analiz sonuçlarından gelen diğer özelliklere bakmadan molekül hakkında yorum yapılabılır. İlaç adayı moleküllerin uygun olup olmadığı pembe alanın içine düşüp düşmediğine bakarak yorumlanır. Bu radar 6 farklı özellik kullanılarak oluşturulmuştur. Bu özellikler; LIPO-lipofiliklik, SIZE-moleküler ağırlık, POLAR-polarite, INSOLU-çözünürlük, INSATU-doygunluk, FLEX-esneklik özelliğini temsil etmektedir.



Şekil-8: SwissADME analizinden oluşan biyoyararlanım radarı

### Adım4: SwissADME Sonuçlarının Karşılaştırılması

Shweta Mishra ve ark. (Mishra ve Dahima 2019), Hamdi Özkan (ÖZKAN 2019), Akshay R. Yadav ve ark. (Yadav ve Mohite 2020) ve Mahant-hesh MT ve ark. (Mahant-hesh vd. 2020) yapmış oldukları çalışmalardaki

değerler dikkate alınarak karşılaştırma yapılmıştır. Tüm moleküller için swissADME sonuçlarının hepsi değil de bir kısmı burada tablolaştırılmıştır (Tablo 13).

Yukarıda verilen makalelerden bazı özellikler için belirlenen değer aralıkları aşağıda verilmiştir. Uygun bileşik adayı bu değerler arasında olmalıdır.

- Lipofiliklik;  $-0,7 < \log P < +5$ ,
- Moleküler ağırlık(g/mol);  $150 < MW < 500$ ,
- Topolojik kutuplaşmış yüzey alanı;  $20 \text{ \AA}^2 < TPSA < 140 \text{ \AA}^2$ ,
- Dönebilen bağ sayısı;  $0 < \text{sayı} < 10$ ,
- Doymamışlık fraksiyonu;  $0,25 < C_{sp3} < 1,0$
- Çözünürlük;  $\log S < 6$ ,
- H-bağı alıcıları sayılar;  $\leq 10$ ,
- H-bağı verici sayılar;  $\leq 5$

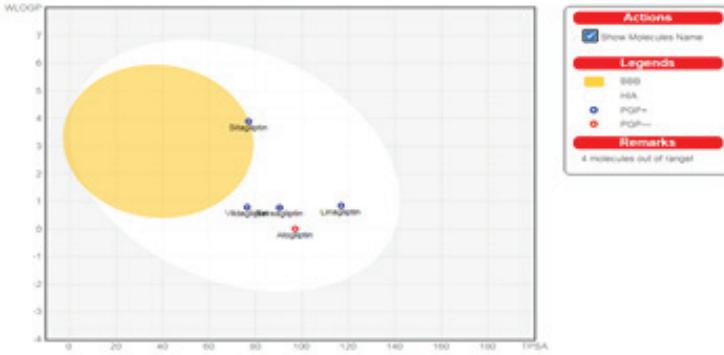
	MW (g/mol)	XLOGP3	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Dönebilen Bağ Sayısı	Fraksiyon Csp3	Log S (ESOL)	Log S (Ali)	Log S (SILICOS- IT)
<b>Dulaglutid</b>								
<b>Semaglutid</b>	4113,58	-5,83	1646,18	185	0,61	-9.54	-28.07	-27.20
<b>Liraglutid</b>	3751,2	-3,43	1513,76	164	0,59	-10.20	-27.78	-24.96
<b>Likisenatid</b>	4858,49	-30,79	2085,46	213	0,65	3,44	-11.40	-23.35
<b>Eksenatid</b>	4186,57	-20,97	1775,05	173	0,61	-1.23	-15.07	-17.46
<b>Sitagliptin</b>	407,31	0,7	77,04	6	0,44	-2.70	-1.90	-4.81
<b>Vildagliptin</b>	303,40	0,88	76,36	4	0,88	-2.01	-2.07	-2.28
<b>Alogliptin</b>	339,39	0,55	97,05	3	0,39	-2.45	-2.16	-3.31
<b>Saksagliptin</b>	315,41	0,73	90,35	3	0,89	-2.06	-2.21	-1.32
<b>Linagliptin</b>	472,54	1,91	116,86	4	0,4	-4.11	-3.99	-4.99

**Tablo 13:** *SwissADME analiz çıktısında gelen bilgilerden bir kısmı*

Tabloda yer alan kısaltmalardan; XLOGP3-lipofiliklik, MW-Moleküler ağırlık, TPSA: Topological Polar Surface Area (Topolojik polar yüzey alanı), Fraksiyon Csp3: Doymamışlık fraksiyonu, Log S: Çözünürlüğü temsil etmektedir.

### SwissADME BOILED-Egg Grafiğine bakarak karşılaştırma

Bu grafiğe bakarak ilaç adayları için genel bir çıkarımda bulunulabilir (Şekil-9).



**Şekil-9:** SwissADME analizinden oluşan boiled-egg grafiği

Burada 4 molekülün (semaglutid, liraglutid, liksisenatid, eksenatid) emilmediği ve BBB'ye nüfuz etmediği tahmin edilmektedir. Diğer moleküller (sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saksagliptin, linagliptin) en iyi beş bileşiği oluşturmaktadır. Bu bileşikler için emilim olduğu söylenebilir.

Bu moleküllerin tahminleri;

Sitagliptin; sarı alanda ve mavi olduğu dikkate alınarak, pasif olarak geçeceği tahmin edilmektedir.

Vildagliptin; beyaz alanda ve mavi olduğu dikkate alınarak, iyi emildiği tahmin edilir. Ancak beyine erişim sağlayamaz diye yorumlanmaktadır. Saksagliptin ve Linagliptin için aynı yorum yapılabilir.

Alogliptin; beyaz alanda ve kırmızı nokta şeklindedir. Beyaz alanda olması BBB (Blood-Brain Barrier/kan-beyin bariyeri)'ye nüfuz edemediği, gastrointestinal sistemden emildiğini düşündürmektedir.

Oluşturulan Tablo-13'te zaten ilk dört maddenin kriterlerinin, varsayılan değerleri sağlamadığı görülmektedir. Bu dört molekülün boiled-egg ve biyoyararlanım görsellerine bakılarak da uygun moleküllerin hangilerinin olup olamayacağı yorumu yapılabilir. Ayrıca yine ADMET özelliklerini kullanıcıya sunan admetSAR aracı ile admet özellikleri karşılaştırılabilir. admetSAR'da swissADME'deki kadar fazla bilgi sunulmaz.

### AdmetSAR Analiz Aşamasının Adımları

**Adım1:** İlk olarak ilgili moleküllerin kanonik (basitleştirilmiş moleküller giriş hattı) SMILES formatları PubChem web sayfası yardımıyla belirlenir. Tablo-12'de belirlenmiştir.

**Adım2:** admetSAR web sayfasında "Draw Molecule" kısmına ilgili moleküllerin SMILES formatları girilir. Ayrıca bilinen bir molekül ile çalışılmıyorsa molekülün çizilmesine izin vererek de admet özelliklerinin tahmini yapılabilir.

**Adım3:** Çalıştırma sonucunun analiz edilmesi

**Adım4:** Moleküllerin karşılaştırılması

**Adım1:** İlaçların SMILES Formları

SwissADME için belirlenen tablodaki SMILES formatları kullanılır.

**Adım2:** AdmetSAR Web Sayfasına Moleküllerin Girmesi

AdmetSAR web sayfasına (<http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSAR/>) girilir. Burada "Draw Molecule" kısmına ilgili moleküllerin SMILES formatları girilir ve predict/tahmin yapılır. Burada iki şekilde tahmin yapılır. Birincisi "predict ADMET properties" kısmı diğeri ise "use old version (admetSAR)" kısmına tıklanarak tahmin yapılır. Her iki durum sonucunda farklı çıktı sayfası gelmektedir. "predict ADMET properties" ile yapılan tahminde daha çok bilgi ve swissADME de olduğu gibi molekülün yapısı ve SMILES formatını da vermektedir. Ayrıca bu kısım ile yapılan tahminlerin sonuçları daha iyi gelmektedir (Şekil-10).

The screenshot displays the AdmetSAR web interface. The main page has a navigation bar with 'Predict', 'Optimize', and 'About' links. Below the navigation bar, there is a 'Welcome to admetSAR' section with a sub-header 'A comprehensive source and free tool for evaluating chemical ADMET properties'. The 'Predict' button is highlighted. Below this, there are three buttons: 'Draw molecule', 'Predict ADMET properties', and 'Use old version (admetSAR)'. The 'Predict ADMET properties' button is selected. The input field contains the SMILES string: C1CC(N(C1)C(-O)CNC23CC4CC(C2)CC(C4)(C3)O)C#N. The output shows the 'ADMET Predicted Profile - Classification' table.

Result	Result	Probability
Blood-Brain Barrier	BBB	0.7864
Human Oral Absorption	POA	0.8312
Caaco-2 Permeability	Caaco-2	0.8706
Polypiperazine Substrate	Substrate	0.8301
Polypiperazine Inhibitor	Inhibitor	0.8723
Human Organic Cation Transporter	Non-inhibitor	0.8377
<b>Substrate</b>		
Calcium Ion Channel	Inhibitor	0.8143
CYP2D6 Substrate	Non-substrate	0.7477
CYP2C9 Substrate	Non-substrate	0.8968
CYP2C19 Substrate	Substrate	0.9365
CYP2D6 Inhibitor	Non-inhibitor	0.8627
CYP2C9 Inhibitor	Non-inhibitor	0.8428
CYP2C19 Inhibitor	Non-inhibitor	0.7468
CYP2D6 Inhibitor	Non-inhibitor	0.8822
CYP2C9 Inhibitor	Non-inhibitor	0.8668
CYP Inhibitory Potentially	High CYP Inhibitory Potentially	0.5000
<b>Toxicity</b>		
Human Fibrinogen-related Gene	Weak Inhibitor	0.8330
Inhibitor	Inhibitor	0.8026
AMES Toxicity	Non-AMES Toxic	0.7053
Carcinogen	Non-carcinogen	0.8865
Pd5 Toxicity	Low Pd5	0.7353
Toxicological Parameters Toxicity	Low Pd5	0.7068
Human Skin Toxicity	Low Pd5	0.7304
Biodegradable	Not easily biodegradable	0.8908
Acute Oral Toxicity	LD	0.8330
Comorogenicity (Thrombolysis)	Non-inhibitor	0.8117
<b>ADMET Predicted Profile - Regression</b>		
Result	Value	Unit

**Şekil-10:** AdmetSAR web sayfasına SMILES formatının girilmesi ve analiz sonucu örneği

**Adım3:** Çalıştırma Sonucunun Analiz Edilmesi

Analiz sonucunda gelen bilgiler yorumlanır. SwissADME’de bulunan hızlı çıkarımda bulunmayı sağlayan boiled-egg ve biyoyararlanım grafikleri admetSAR analiz sonucunda gelmemektedir. Analiz sonucunda gelen bilgiler aşağıda verilmektedir (Şekil-11).



Şekil-11: AdmetSAR analiz sonucunda gelen bilgiler

#### Adım4: Moleküllerin Karşılaştırılması

Her ilaç grubu birbiri ile karşılaştırılıp yorumlanır. Bu tabloda yer alan BBB, HIA Human Intestinal Absorption/ insan bağırsak emilimi, Caco-2 geçirgenliği analizine karşılık gelmektedir. Caco-2 ilaçların in vivo emilimini tahmin etmek için kullanılmaktadır (Tablo 14).

	BBB	HIA	Caco-2 Geçirgenliği	Akut Oral Toksikite (c)
<b>Semaglutid</b>	0.9483	0.7336	0.8572	0.5659
<b>Liraglutid</b>	0.9481	0.7200	0.8581	0.5812
<b>Liksisenatid</b>	0.9364	0.7224	0.8570	0.5694
<b>Eksenatid</b>	0.9364	0.7224	0.8573	0.5694
<b>Sitagliptin</b>	0.9821	0.9733	0.6132	0.6023
<b>Vildagliptin</b>	0.9618	0.8580	0.5804	0.5938
<b>Alogliptin</b>	0.9948	0.9440	0.5594	0.5911
<b>Saksagliptin</b>	0.9820	0.8903	0.7053	0.4976
<b>Linagliptin</b>	0.9954	0.9654	0.7719	0.6101

Tablo 14: İlaç molekülleri için admetSAR sonuçlarından bazıları  
Sonuçlar

#### SwissADME Analiz Sonuçları

Bu bölümde analiz sonucunda elde edilen bilgilerin tamamı verilmiştir (Tablo 15-20).

Water Solubility												
	ESOL			Ali			SILICOS-IT			Class		
	Log S (ESOL)	Solubility		Log S (Ali)	Solubility		Log S (SILICOS-IT)	Solubility				
		mg/mL	mol/L		mg/mL	mol/L		mg/mL	mol/L			
<b>Dulaglutid</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Semaglutid</b>	-9.54	1.18e-06	2.87e-10	Poorly soluble	-28.07	3.49e-25	8.49e-29	Insoluble	-27.20	2.60e-24	6.31e-28	Insoluble
<b>Liraglutid</b>	-10.20	2.36e-07	6.29e-11	Insoluble	-27.78	6.21e-25	1.66e-28	Insoluble	-24.96	4.14e-22	1.10e-25	Insoluble
<b>Liksisenatid</b>	3.44	1.33e+07	2.73e+03	Highly soluble	-11.40	1.96e-08	4.03e-12	Insoluble	-23.35	2.15e-20	4.43e-24	Insoluble
<b>Eksenatid</b>	-1.23	2.45e+02	5.85e-02	Very soluble	-15.07	3.59e-12	8.58e-16	Insoluble	-17.46	1.44e-14	3.45e-18	Insoluble
<b>Sitagliptin</b>	-2.70	8.11e-01	1.99e-03	Soluble	-1.90	5.18e+00	1.27e-02	Very soluble	-4.81	6.32e-03	1.55e-05	Moderately soluble
<b>Vildagliptin</b>	-2.01	2.95e+00	9.74e-03	Soluble	-2.07	2.59e+00	8.55e-03	Soluble	-2.28	1.58e+00	5.20e-03	Soluble
<b>Alogliptin</b>	-2.45	1.21e+00	3.57e-03	Soluble	-2.16	2.35e+00	6.92e-03	Soluble	-3.31	1.65e-01	4.85e-04	Soluble
<b>Saksagliptin</b>	-2.06	2.76e+00	8.76e-03	Soluble	-2.21	1.96e+00	6.22e-03	Soluble	-1.32	1.50e+01	4.76e-02	Soluble
<b>Linagliptin</b>	-4.11	3.66e-02	7.75e-05	Moderately soluble	-3.99	4.87e-02	1.03e-04	Soluble	-4.99	4.79e-03	1.01e-05	Moderately soluble

**Tablo 15:** Analiz edilen bileşiklerin su çözünürlüğü

Pharmacokinetics									
	GI absorption	BBB permeant	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Log K <sub>p</sub> (skin permeation)
<b>Dulaglutid</b>									
<b>Semaglutid</b>	low	No	Yes	No	No	No	No	No	-35,53
<b>Liraglutid</b>	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	-31,62
<b>Liksisenatid</b>	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	-57,8
<b>Eksenatid</b>	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	-46,73
<b>Sitagliptin</b>	High	Yes	Yes	No	No	No	No	No	-8,29
<b>Vildagliptin</b>	High	No	Yes	No	No	No	No	No	-7,53
<b>Alogliptin</b>	High	No	No	No	No	No	No	No	-7,98
<b>Saksagliptin</b>	High	No	Yes	No	No	No	No	No	-7,71
<b>Linagliptin</b>	High	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	-7,83

**Tablo 16:** Analiz edilen bileşiklerin farmakokinetiği

### Physicochemical Properties

	Formula	Molecular weight (g/mol)	Num, heavy atoms	Num, arom, heavy atoms	Fraction Csp3	Num, rotatable bonds	Num, H-bond acceptors	Num, H-bond donors	Molar Refractivity	TPSA (Å <sup>2</sup> )
<b>Dulaglutid</b>										
<b>Semaglutid</b>	C187H291N45O59	4113,58	291	32	0,61	185	63	57	1038,54	1646,18
<b>Liraglutid</b>	C172H265N43O51	3751,2	266	32	0,59	164	55	54	954,28	1513,76
<b>Liksisenatid</b>	C215H347N61O65S	4858,49	342	26	0,65	213	76	70	1230,31	2085,46
<b>Eksenatid</b>	C184H282N50O60S	4186,57	295	26	0,61	173	65	58	1051,94	1775,05
<b>Sitagliptin</b>	C16H15F6N5O	407,31	28	11	0,44	6	10	1	87,25	77,04
<b>Vildagliptin</b>	C17H25N3O2	303,40	22	0	0,88	4	4	2	86,18	76,36
<b>Alogliptin</b>	C18H21N5O2	339,39	25	12	0,39	3	4	1	98,84	97,05
<b>Saksagliptin</b>	C18H25N3O2	315,41	23	0	0,89	3	4	2	88,48	90,35
<b>Linagliptin</b>	C25H28N8O2	472,54	35	19	0,4	4	6	1	139,33	116,86

**Tablo 17:** Analiz edilen bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri

### Lipophilicity

	iLOGP	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	SILICOS-IT	Consensus Log Po/w
<b>Dulaglutid</b>						
<b>Semaglutid</b>	0,00	-5,83	-11,63	-23,32	10,73	-6,01
<b>Liraglutid</b>	0,00	-3,43	-10,16	-20,11	9,44	-4,85
<b>Liksisenatid</b>	0,00	-30,79	-24,05	-32,15	(3,79)	-16,64
<b>Eksenatid</b>	0,00	-20,97	-22,13	-27,14	(0,95)	-13,86
<b>Sitagliptin</b>	2,35	0,7	3,9	2,52	3,08	2,51
<b>Vildagliptin</b>	2,24	0,88	0,79	0,97	1,46	1,27
<b>Alogliptin</b>	2,37	0,55	0,01	0,49	0,89	0,86
<b>Saksagliptin</b>	1,99	0,73	0,78	1,21	1,06	1,15
<b>Linagliptin</b>	4,03	1,91	0,85	1,8	1,56	2,03

**Tablo 18:** Analiz edilen bileşiklerin lipofiliklikleri



## Druglikeness

	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Bioavailability score
<b>Dulaglutid</b>						
<b>Semaglutid</b>	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No; 4 violations: MW>480, WLOGP<-0.4, MR>130, #atoms>70	No; 2 violations: Rotors>10, TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>131.6	No; 6 violations: MW>600, XLOGP3<-2, TPSA>150, Rotors>15, H-acc>10, H-don>5	0,17
<b>Liraglutid</b>	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No; 4 violations: MW>480, WLOGP<-0.4, MR>130, #atoms>70	No; 2 violations: Rotors>10, TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>131.6	No; 6 violations: MW>600, XLOGP3<-2, TPSA>150, Rotors>15, H-acc>10, H-don>5	0,17
<b>Liksisenatid</b>	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No; 4 violations: MW>480, WLOGP<-0.4, MR>130, #atoms>70	No; 2 violations: Rotors>10, TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>131.6	No; 7 violations: MW>600, XLOGP3<-2, TPSA>150, #rings>7, Rotors>15, H-acc>10, H-don>5	0,17
<b>Eksenatid</b>	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No; 4 violations: MW>480, WLOGP<-0.4, MR>130, #atoms>70	No; 2 violations: Rotors>10, TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>131.6	No; 7 violations: MW>600, XLOGP3<-2, TPSA>150, #rings>7, Rotors>15, H-acc>10, H-don>5	0,17
<b>Sitagliptin</b>	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes	Yes	0,55
<b>Vildagliptin</b>	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes	Yes	0,55
<b>Alogliptin</b>	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes	Yes	0,55
<b>Saksagliptin</b>	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes	Yes	0,55
<b>Linagliptin</b>	Yes; 0 violation	No; 1 violation: MR>130	Yes	Yes	Yes	0,55

Tablo 19: Analiz edilen bileşiklerin ilaç benzerlikleri

### Medicinal Chemistry

	Pains	Brenk	Leadlikeness	Synthetic accessibility
<b>Dulaglutid</b>				
<b>Semaglutid</b>	0 alert	2 alerts: imine_1, imine_2	No; 2 violations: MW>350, Rotors>7	10,00
<b>Liraglutid</b>	0 alert	2 alerts: imine_1, imine_2	No; 2 violations: MW>350, Rotors>7	10,00
<b>Liksisenatid</b>	0 alert	2 alerts: imine_1, imine_2	No; 2 violations: MW>350, Rotors>7	10,00
<b>Eksenatid</b>	0 alert	2 alerts: imine_1, imine_2	No; 2 violations: MW>350, Rotors>7	10,00
<b>Sitagliptin</b>	0 alert	1 alert: halogenated_ring_1	No; 1 violation: MW>350	3,50
<b>Vildagliptin</b>	0 alert	0 alert	Yes	4,76
<b>Alogliptin</b>	0 alert	1 alert	Yes	3,51
<b>Saksagliptin</b>	0 alert	0 alert	Yes	5,02
<b>Linagliptin</b>	0 alert	1 alert: triple_bond	No; 1 violation: MW>350	4,40

**Tablo 20:** Analiz edilen bileşiklerin tıbbi kimyası

Özet olarak çalışmamızda, *DM*, tipleri ve tedavisinde tercih edilen inkretin bazlı ilaçlardan bahsedilmiştir. Daha sonra çalışma iki aşamalı olarak devam etmiştir. İlk aşamada günümüzde biyoinformatik çalışmalarda tercih edilen önemli veri sayfalarından PubChem ve Drugbank kullanılarak ilgili bileşiklerin bazı özellikleri belirlenmiştir. İkinci aşamada ise ADMET analizi için gerekli SMILES formatları PubChem yardımıyla elde edilmiş ve swissADME ve admetSAR analizleri yapılmıştır. Bu analizlerin çıktısı ile çalışma tamamlanmıştır.

## Kaynaklar

- Adamu, Rahma Muhammad, and B. K. Malik. 2018. "Molecular Modeling and Docking Assessment of Thymic Stromal Lymphopoietin for the Development of Natural Anti Allergic Drugs." *Journal of Young Pharmacists* 10(2):178.
- Alana, Inigo, J. Paul G. Malthouse, Finbarr P. M. O'Harte, and Chandralal M. Hewage. 2007. "The Bioactive Conformation of Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide by NMR and CD Spectroscopy." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 68(1):92–99.
- Bagger, Jonatan I., Filip K. Knop, Asger Lund, Henrik Vestergaard, Jens J. Holst, and Tina Vilsbøll. 2011. "Impaired Regulation of the Incretin Effect in Patients with Type 2 Diabetes." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(3):737–45.
- Baggio, Laurie L., and Daniel J. Drucker. 2007. "Biology of Incretins: GLP-1 and GIP." *Gastroenterology* 132(6):2131–57.
- Boer, Geke Aline, Bolette Hartmann, and Jens Juul Holst. 2020. "Pharmacokinetics of Exogenous GIP (1-42) in C57Bl/6 Mice; Extremely Rapid Degradation but Marked Variation between Available Assays." *Peptides* 170457.
- Buse, John B., Michael Nauck, Thomas Forst, Wayne H. H. Sheu, Sylvia K. Shenouda, Cory R. Heilmann, Byron J. Hoogwerf, Aijun Gao, Marilyn K. Boardman, and Mark Fineman. 2013. "Exenatide Once Weekly versus Liraglutide Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes (DURATION-6): A Randomised, Open-Label Study." *The Lancet* 381(9861):117–24.
- Buse, John B., Julio Rosenstock, Giorgio Sesti, Wolfgang E. Schmidt, Eduard Montanya, Jason H. Brett, Marcin Zychma, Lawrence Blonde, and LEAD-6. Study Group. 2009. "Liraglutide Once a Day versus Exenatide Twice a Day for Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomised, Parallel-Group, Multinational, Open-Label Trial (LEAD-6)." *The Lancet* 374(9683):39–47.
- Christensen, Mikkel, Filip K. Knop, Tina Vilsbøll, and Jens J. Holst. 2011. "Lixisenatide for Type 2 Diabetes Mellitus." *Expert Opinion on Investigational Drugs* 20(4):549–57.
- Daina, Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. 2017. "SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules." *Scientific Reports* 7:42717.
- Daina, Antoine, and Vincent Zoete. 2016. "A Boiled-egg to Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules." *ChemMedChem* 11(11):1117.

- Davies, Melanie J., David A. D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kernan, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Apostolos Tsapas, Deborah J. Wexler, and John B. Buse. 2018. "Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetologia* 61(12):2461–98.
- Deacon, Carolyn F. 2020. "Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus." *Nature Reviews Endocrinology* 16(11):642–53.
- Deacon, Carolyn F., and Jens Juul Holst. 2014. "Measurement of the Incretin Hormones: Glucagon-like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide."
- DeFronzo, Ralph A. 1999. "Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus." *Annals of Internal Medicine* 131(4):281–303.
- Drucker, Daniel J., John B. Buse, Kristin Taylor, David M. Kendall, Michael Trautmann, Dongliang Zhuang, Lisa Porter, and DURATION-1. Study Group. 2008. "Exenatide Once Weekly versus Twice Daily for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Study." *The Lancet* 372(9645):1240–50.
- Drucker, Daniel J., and Michael A. Nauck. 2006. "The Incretin System: Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes." *The Lancet* 368(9548):1696–1705.
- Dungan, Kathleen M., Santiago Tofé Povedano, Thomas Forst, José G. González González, Charles Atisso, Whitney Sealls, and Jessie L. Fahrback. 2014. "Once-Weekly Dulaglutide versus Once-Daily Liraglutide in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6): A Randomised, Open-Label, Phase 3, Non-Inferiority Trial." *The Lancet* 384(9951):1349–57.
- Dupre, J., S. A. Ross, D. Watson, and J. C. Brown. 1973. "Stimulation of Insulin Secretion by Gastric Inhibitory Polypeptide in Man." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 37(5):826–28.
- Fan, Wenjun. 2017. "Epidemiology in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease." *Cardiovascular Endocrinology* 6(1):8.
- Ferreira, João Pedro, Cyrus Mehta, Abhinav Sharma, Steven E. Nissen, Patrick Rossignol, and Faiez Zannad. 2020. "Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes: A Renal Function Stratified Analysis of the EXAMINE Trial." *BMC Medicine* 18:1–10.
- Gasbjerg, Lærke S., Natasha C. Bergmann, Signe Stensen, Mikkel B. Christensen, Mette M. Rosenkilde, Jens J. Holst, Michael Nauck, and Filip K. Knop. 2020. "Evaluation of the Incretin Effect in Humans Using GIP and GLP-1 Receptor Antagonists." *Peptides* 125:170183.
- Gault, V. A., R. Lennox, and P. R. Flatt. 2015. "Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Improves Recognition Memory, Oxidative Stress

- and Hippocampal Neurogenesis and Upregulates Key Genes Involved in Cognitive Decline.” *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17(4):403–13.
- Gautier, J. F., S. P. Choukem, and J. Girard. 2008. “Physiology of Incretins (GIP and GLP-1) and Abnormalities in Type 2 Diabetes.” *Diabetes & Metabolism* 34:S65–72.
- Gerstein, Hertzl C., Helen M. Colhoun, Gilles R. Dagenais. 2019. “Dulaglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis of the REWIND Randomised, Placebo-Controlled Trial.” *The Lancet* 394(10193):131–38.
- Gerstein, Hertzl C, Helen M. Colhoun, Gilles R. Dagenais, Rafael Diaz, Mark Lakshmanan, Prem Pais, Jeffrey Probstfield, Jeffrey S. Riesmeyer, Matthew C. Riddle, and Lars Rydén. 2019. “Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial.” *The Lancet* 394(10193):121–30.
- Glovaci, Diana, Wenjun Fan, and Nathan D. Wong. 2019. “Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease.” *Current Cardiology Reports* 21(4):21.
- Göksu, Uğur Alp, and Aysun Ünal. 2017. “Diabetes Mellitus Tip 2’de İnkretin Temelli Tedaviler.” *KAFKAS* 174.
- Gupta, Kashvi, and Avais Raja. 2020. “Physiology, Gastric Inhibitory Peptide.” *StatPearls [Internet]*.
- Hay, Michael, David W. Thomas, John L. Craighead, Celia Economides, and Jesse Rosenthal. 2014. “Clinical Development Success Rates for Investigational Drugs.” *Nature Biotechnology* 32(1):40–51.
- Hayashi, Tomoko, Hiroki Murayama, Yohei Shinfuku, Tomoko Taniguchi, Isao Tsumiyama, and Naotsugu Oyama. 2020. “Safety and Efficacy of Vildagliptin: 52-Week Post-Marketing Surveillance of Japanese Patients with Type 2 Diabetes in Combination with Other Oral Antidiabetics and Insulin.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 21(1):121–30.
- Hernandez, Adrian F., Jennifer B. Green, Salim Janmohamed, Ralph B. D’Agostino Sr, Christopher B. Granger, Nigel P. Jones, Lawrence A. Leiter, Anne E. Rosenberg, Kristina N. Sigmon, and Matthew C. Somerville. 2018. “Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease (Harmony Outcomes): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial.” *The Lancet* 392(10157):1519–29.
- Holst, Jens Juul. 2007. “The Physiology of Glucagon-like Peptide 1.” *Physiological Reviews* 87(4):1409–39.
- Htike, Zin Z., Francesco Zaccardi, Dimitris Papamargaritis, David R. Webb, Kamlesh Khunti, and Melanie J. Davies. 2017. “Efficacy and Safety of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: A

Systematic Review and Mixed-treatment Comparison Analysis.” *Diabetes, Obesity and Metabolism* 19(4):524–36.

Irwin, Nigel, Victor A. Gault, Finbarr P. M. O’Harte, and Peter R. Flatt. 2020. “Blockade of Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) Action as a Novel Means of Countering Insulin Resistance in the Treatment of Obesity-Diabetes.” *Peptides* 125:170203.

Isik, Ahmet Turan, Pinar Soysal, Adnan Yay, and Cansu Usarel. 2017. “The Effects of Sitagliptin, a DPP-4 Inhibitor, on Cognitive Functions in Elderly Diabetic Patients with or without Alzheimer’s Disease.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 123:192–98.

Jendle, Johan, George Grunberger, Thomas Blevins, Francesco Giorgino, Ryan T. Hietpas, and Fady T. Botros. 2016. “Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program.” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 32(8):776–90.

Jensterle, Mojca, J. Hans DeVries, Tadej Battelino, Saba Battelino, Bulent Yildiz, and Andrej Janez. 2020. “Glucagon-like Peptide-1, a Matter of Taste?” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 1–13.

Jia, Chen-Yang, Jing-Yi Li, Ge-Fei Hao, and Guang-Fu Yang. 2020. “A Drug-Likeness Toolbox Facilitates ADMET Study in Drug Discovery.” *Drug Discovery Today* 25(1):248–58.

Jörnvall, Hans, Mats Carlquist, Sam Kwauk, Susan C. Otte, Christopher H. S. McIntosh, John C. Brown, and Viktor Mutt. 1981. “Amino Acid Sequence and Heterogeneity of Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP).” *FEBS Letters* 123(2):205–10.

Kahl, S. 2019. “Verbesserung Der Insulinsensitivität Mit Semaglutid Bei Typ-2-Diabetes.” *Der Diabetologe* 15(4):347–48.

Keating, Gillian M. 2010. “Vildagliptin.” *Drugs* 70(16):2089–2112.

Khursheed, Rubiya, Sachin Kumar Singh, Sheetu Wadhwa, Bhupinder Kapoor, Monica Gulati, Rajan Kumar, Arya Kadukkattil Ramanunny, Ankit Awasthi, and Kamal Dua. 2019. “Treatment Strategies against Diabetes: Success so Far and Challenges Ahead.” *European Journal of Pharmacology* 862:172625.

Knop, Filip K., Andreas Brønden, and Tina Vilsbøll. 2017. “Exenatide: Pharmacokinetics, Clinical Use, and Future Directions.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 18(6):555–71.

Knop, Filip K., Tina Vilsbøll, Patricia V Højberg, Steen Larsen, Sten Madsbad, Aage Vølund, Jens J. Holst, and Thure Krarup. 2007. “Reduced Incretin Effect in Type 2 Diabetes: Cause or Consequence of the Diabetic State?” *Diabetes* 56(8):1951–59.

- Kuhre, Rune Ehrenreich, Nicolai Jacob Wewer Albrechtsen, Bolette Hartmann, Carolyn F. Deacon, and Jens Juul Holst. 2015. "Measurement of the Incretin Hormones: Glucagon-like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide." *Journal of Diabetes and Its Complications* 29(3):445–50.
- Kulasa, Kristen M. 2011. "The Current Status of Exenatide Once Weekly." *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 3:CMT-S3083.
- Lee, Sanghee, and Kun Na. 2020. "Lipid Photosensitizers for Suppression of Gastric Inhibitory Polypeptide in Obese with Type 2 Diabetes." *Biomaterials* 119977.
- Li, Tinghui, Aishwarya Chandrashekar, Avital Beig, Jennifer Walker, King Yeung Hong, Alexander Benet, Jukyung Kang, Rose Ackermann, Yan Wang, and Bin Qin. 2020. "Characterization of Attributes and in Vitro Performance of Exenatide-Loaded PLGA Long-Acting Release Microspheres." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.
- Liang, Rongcai, Xiang Li, Yanan Shi, Aiping Wang, Kaoliang Sun, Wanhui Liu, and Youxin Li. 2013. "Effect of Water on Exenatide Acylation in Poly (Lactide-Co-Glycolide) Microspheres." *International Journal of Pharmaceutics* 454(1):344–53.
- Lovshin, Julie A., and Daniel J. Drucker. 2009. "Incretin-Based Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus." *Nature Reviews Endocrinology* 5(5):262.
- Mahanthesh, M. T., D. Ranjith, Jyothi R. Raghavendra Yaligar, G. Narappa, and M. V Ravi. 2020. "Swiss ADME Prediction of Phytochemicals Present in *Butea Monosperma* (Lam.) Taub." *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 9(3):1799–1809.
- Matfin, Glenn, Kate Van Brunt, Alan G. Zimmermann, Rebecca Threlkeld, and Debra A. Ignaut. 2015. "Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naïve Patients with Type 2 Diabetes." *Journal of Diabetes Science and Technology* 9(5):1071–79.
- Matzinger, Manuel, Katrin Fischhuber, and Elke H. Heiss. 2018. "Activation of Nrf2 Signaling by Natural Products-Can It Alleviate Diabetes?" *Biotechnology Advances* 36(6):1738–67.
- Meier, Juris J. 2012. "GLP-1 Receptor Agonists for Individualized Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus." *Nature Reviews Endocrinology* 8(12):728–42.
- Meloni, A. R., M. B. DeYoung, C. Lowe, and D. G. Parkes. 2013. "GLP-1 Receptor Activated Insulin Secretion from Pancreatic B-cells: Mechanism and Glucose Dependence." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15(1):15–27.
- Mishra, Shweta, and Rashmi Dahima. 2019. "IN VITRO ADME STUDIES OF TUG-891, A GPR-120 INHIBITOR USING SWISS ADME PREDICTOR." *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 9(2-s):366–69.

- Nauck, Michael A., Baptist Gallwitz, and Jochen Seufert. 2017. "Semaglutid–Pharmakodynamische Und Pharmakokinetische Eigenschaften Eines Neuen Lang Wirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten." *Diabetologie Und Stoffwechsel* 12(02):135–40.
- Nisal, Kaustubh, Ram Kela, Kamlesh Khunti, and Melanie J. Davies. 2012. "Comparison of Efficacy between Incretin-Based Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus." *BMC Medicine* 10(1):152.
- Ørskov, Cathrine, A. Wettergren, and J. J. Holst. 1996. "Secretion of the Incretin Hormones Glucagon-like Peptide-1 and Gastric Inhibitory Polypeptide Correlates with Insulin Secretion in Normal Man throughout the Day." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 31(7):665–70.
- ÖZKAN, Hamdi. 2019. "N-Alkillenmiş Tetrazol Türevi Bileşiklerin Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) Özelliklerinin Araştırılması." *Suleyman Demirel University Journal of Science* 14(2).
- Padhi, Santwana, Amit Kumar Nayak, and Anindita Behera. 2020. "Type II Diabetes Mellitus: A Review on Recent Drug Based Therapeutics." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 131:110708.
- Pratley, Richard E., Vanita R. Aroda, Ildiko Lingvay, Jörg Lüdemann, Camilla Andreassen, Andrea Navarria, and Adie Viljoen. 2018. "Semaglutide versus Dulaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 7): A Randomised, Open-Label, Phase 3b Trial." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6(4):275–86.
- Prevention, Centers for Disease Control and. 2020. "National Diabetes Statistics Report, 2020." *Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services* 12–15.
- Reaven, Gerald M. 1988. "Role of Insulin Resistance in Human Disease." *Diabetes* 37(12):1595–1607.
- Salt, Alec N., and Stefan K. Plontke. 2020. "Steroid Nomenclature in Inner Ear Therapy." *Otology & Neurotology* 41(6):722–26.
- Sertkaya, Aylin, Hui-Hsing Wong, Amber Jessup, and Trinidad Beleche. 2016. "Key Cost Drivers of Pharmaceutical Clinical Trials in the United States." *Clinical Trials* 13(2):117–26.
- Shigematsu, Nao, Takehiro Kawashiri, Daisuke Kobayashi, Shiori Shimizu, Keisuke Mine, Shiori Hiromoto, Mayako Uchida, Nobuaki Egashira, and Takao Shimazoe. 2020. "Neuroprotective Effect of Alogliptin on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Vivo and in Vitro." *Scientific Reports* 10(1):1–8.
- Simonsen, L., Jens Juul Holst, and C. F. Deacon. 2006. "Exendin-4, but Not Glucagon-like Peptide-1, Is Cleared Exclusively by Glomerular Filtration in Anaesthetised Pigs." *Diabetologia* 49(4):706–12.



- Sorli, Christopher, Shin-ichi Harashima, George M. Tsoukas, Jeffrey Unger, Julie Derving Karsbøl, Thomas Hansen, and Stephen C. Bain. 2017. "Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Monotherapy versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 1): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multinational, Multicentre Phase 3a Trial." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5(4):251–60.
- Stover, Kayla R., Emily Hugh, Justin J. Sherman, Scott S. Malinowski, Gideon J. Berdahl, and Daniel M. Riche. 2020. "Infectious Complications of Newer Agents in the Fight against Diabetes." *The Nurse Practitioner* 45(11):17–24.
- Tahrani, Abd A., Anthony H. Barnett, and Clifford J. Bailey. 2016. "Pharmacology and Therapeutic Implications of Current Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus." *Nature Reviews Endocrinology* 12(10):566.
- Thareja, Suresh, Saurabh Aggarwal, Priyanka Malla, Diksha Haksar, Tilak Raj Bhardwaj, and Manoj Kumar. 2010. "Saxagliptin: A New Drug for the Treatment of Type 2 Diabetes." *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 10(8):759–65.
- Thondam, Sravan K., Daniel J. Cuthbertson, and John P. H. Wilding. 2020. "The Influence of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) on Human Adipose Tissue and Fat Metabolism: Implications for Obesity, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)." *Peptides* 125:170208.
- Tong, Lili, and Sharon Adler. 2018. "Glycemic Control of Type 2 Diabetes Mellitus across Stages of Renal Impairment: Information for Primary Care Providers." *Postgraduate Medicine* 130(4):381–93.
- Viana Nunes, Adriana Maria, Francisco das Chagas Pereira de Andrade, Lívia Alves Filgueiras, Octávio Augusto de Carvalho Maia, Rodrigo L. O. R. Cunha, Sindy V. A. Rodezno, Antônio Luiz Martins Maia Filho, Fernando Aécio de Amorim Carvalho, Debora Cavalcante Braz, and Anderson Nogueira Mendes. 2020. "PreADMET Analysis and Clinical Aspects of Dogs Treated with the Organotellurium Compound RF07: A Possible Control for Canine Visceral Leishmaniasis?" *Environmental Toxicology and Pharmacology* 80:103470.
- Vilsbøll, Tina, and Jens Juul Holst. 2004. "Incretins, Insulin Secretion and Type 2 Diabetes Mellitus." *Diabetologia* 47(3):357–66.
- Yadav, A., and S. Mohite. 2020. "ADME Analysis of Phytochemical Constituents of Psidium Guajava." *Asian J. Res. Chem.* 2020; 13 (5): 373 375.
- Zander, Mette, Sten Madsbad, Jan Lysgaard Madsen, and Jens Juul Holst. 2002. "Effect of 6-Week Course of Glucagon-like Peptide 1 on Glycaemic Control, Insulin Sensitivity, and  $\beta$ -Cell Function in Type 2 Diabetes: A Parallel-Group Study." *The Lancet* 359(9309):824–30.

Zhai, Junqiu, Zhanlun Ou, Liuting Zhong, Yu-e Wang, Li-Ping Cao, and Shixia Guan. 2020. “Exenatide-Loaded inside-Porous Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Microspheres as a Long-Acting Drug Delivery System with Improved Release Characteristics.” *Drug Delivery* 27(1):1667–75.

# Bölüm 58

## COVID-19 PANDEMİSİ VE SOSYAL DAMGALAMA



*Funda ÖZPULAT<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, S.Ü. Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, funda-ozpulat@hotmail.com



## Giriş

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesine ait olup zarflı, 40-60 nm boyutlarında, tek-zincirli zoonotik RNA virüsleridir. Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insan kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) bulunmaktadır. İnsanlar arasında dolaşan bu alt türler çoğunlukla soğuk algınlığına sebep olan virüslerdir. Bununla birlikte hayvanlarda saptanan birçok koronavirüs alt türü mevcuttur ve bu virüslerin hayvanlardan insanlara geçerek insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olduğu bilinmektedir. Detaylı araştırmalar sonucunda, SARS-CoV'un misk kedilerinden, MERS-CoV'un ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı ortaya çıkmıştır (T.C. Sağlık, 2020; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020b; Lu & Shi, 2020). COVID-19'un kaynağı henüz tespit edilmemiş, kaynağına yönelik araştırmalar devam etmektedir. Ancak var olan çalışmalar kaynak olarak Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarında yasadışı olarak satılan vahşi hayvanları işaret etmektedir. Ancak evcil hayvanlardan kedi, köpek vb. hayvanlardan herhangi bir hastalık geçişi saptanmamıştır (Til, 2020).

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019'da etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehri pazarı (farklı hayvan türleri satan bir toptan balık ve canlı hayvan pazarı) çalışanlarında kümelenme olduğu belirtilmiştir. Vakalarda ateş, dispne ve radyolojik olarak bilateral akciğer pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilen, 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. Japonya Sağlık Bakanlığı tarafından 14 Ocak 2020'de, 30'lu yaşlarda bir erkek hasta ikinci importe vaka olarak bildirilmiştir. Tayland ve Japonya'dan bildirilen iki importe vakanın Wuhan eyaletine seyahat öyküsü olup, ilk kümelenmenin tespit edildiği deniz ürünleri pazarına ziyaret öyküsü bulunmamaktadır. Ayrıca kıtalar arası importe vaka bildirimini de yapılmıştır. 31 Aralık 2019 tarihinde tespit edilen pnömoni kümelenmesinin etkeni, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir coronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Bu tarihten sonra vaka sayılarında artış bildirilmekte olup, sağlık çalışanlarında hastalığın ortaya çıkması insandan insana bulaş olduğunu göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020b). COVID-19 hakkında bilgi miktarı her geçen gün artmakta, dünya çapında yayılımı, rezervuarları, inkübasyon süresi, semptomlar ve hayatta kalma oranları dahil klinik sonuçlar hakkında daha fazla veri toplanmaktadır (Corman et al., 2020).

COVID-19 damlacık yolu, temas yolu, aerosol yolu olmak üzere başlıca üç yolla bulaşmaktadır. Damlacıkların bulaşması, enfekte bir kişi öksürdüğünde veya hapşırıldığında ortaya çıkan solunum damlacıklarının, yakınlardaki kişiler tarafından yutulması veya solunması durumunda meydana gelir. Temas yoluyla bulaşma, virüs bulaşmış bir yüzeye veya nesneye dokunulduğunda ve ardından ağza, burna veya gözlere dokunulduğunda oluşur. Aerosol yolu ile bulaşma, solunum damlacıkları havaya karışarak aerosoller oluşturduğunda ve nispeten kapalı bir ortamda akciğerlere yüksek dozda aerosol solunması durumunda enfeksiyon oluşması durumunda meydana gelir (Elabiyi & Adenola, 2020).

Hastalığın maksimum inkübasyon süresinin 14 gün olduğu varsayılırken, semptomların başlangıcından yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışa kadar geçen medyan süre yaklaşık 10 gündür. Virüsün klinik bulgusu, solunum yolu örneklerinde semptomların başlamasından 1-2 gün önce tanımlanmıştır ve orta düzeydeki vakalarda 8 güne kadar, ağır vakalarda 2 haftaya kadar devam edebilmektedir (Elabiyi & Adenola, 2020). Çin'deki olguların epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde ortalama inkübasyon süresinin 5-6 gün (2-14 gün) olduğu bazı vakalarda 14 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir. Ancak gözlemler ve test sonuçları hızla değiştiği için etkileri henüz belirlenmemiştir, bu da yüksek mortalite oranına yol açmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020a; Paules, Marston & Fauci, 2020; Til, 2020).

Hastalığın başlangıcında ateş, öksürük ve kas ağrısı veya halsizlik sık görülen semptomlar iken, daha az görülen semptomlar balgam üretimi, baş ağrısı, hemoptizi ve ishaldir. Komplikasyonlar arasında ise akut solunum sıkıntısı sendromu, akut kardiyak yaralanma ve sekonder bakteriyel enfeksiyon sayılabilir. İlk raporlar hastanede yatan hastaların %17-29'unda akut solunum sıkıntısı sendromunun geliştiğini göstermektedir. COVID-19 virüsü bulaşmış çoğu insanın hastalığı hafif/orta şiddette geçirmesi beklenmektedir. Ancak yaşlı insanlar ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum hastalığı ve kanser gibi altta yatan tıbbi sorunları olanların ciddi hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir (Torales, O'Higgins, Castaldelli-Mai & Ventriglio, 2020; Rasmussen, Smulian, Lednický, Wen & Jamieson, 2020; Til, 2020; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020b; Paules, Marston & Fauci, 2020). Altta yatan tıbbi sorunu olan hastalarda, hastalık hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna, septik şoka, metabolik asidoza ve pıhtılaşma bozukluğuna dönüşebilmektedir (Elabiyi & Adenola, 2020).

Covid-19 pandemisinin ilk vakalarını erkekler oluşturmuş, bunların yarısından azında diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık da dahil olmak üzere altta yatan hastalıklar bulunmuştur (Torales, O'Higgins, Castaldelli-Mai & Ventriglio, 2020). Guan ve arkadaşlarının (2020) 11 Aralık 2019 ile 31 Ocak 2020 tarihleri arasında Çin'de 570 hastaneden

1.590 hastanın verilerini analiz ederek gerçekleştirdikleri çalışmada, en yaygın komorbidite hipertansiyon, ardından diyabet olarak bulunmuş, herhangi bir komorbiditesi olan hastaların, olmayanlara göre daha kötü klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Chen ve arkadaşlarının (2020) 1 Ocak'tan 20 Ocak 2020'ye kadar Wuhan Jinyintan Hastanesinde tüm doğrulanmış 2019-nCoV vakalarını dahil ettikleri (n=99) çalışmada hastaların yarısında kronik hastalık öyküsü olduğu, hastaların ateş, öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, konfüzyon, baş ağrısı, boğaz ağrısı, rinore, göğüs ağrısı, ishal, bulantı ve kusma geliştiği görülmüş, yaşlı erkekleri etkileme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Huang ve arkadaşlarının (2020) Wuhan'da Covid 19 bulunan 41 hastayla yürüttükleri çalışmada ise, hastaların çoğunun erkek olduğu, hipertansiyon, diyabet ya da kardiyovasküler hastalık gibi altta yatan nedenlerin bulunabildiği, ateş, öksürük, miyalji veya yorgunluğun sık görülen, balgam üretimi, baş ağrısı, hemoptizi ve ishalin az görülen semptomlar olduğu bildirilmiştir. Verilen örneklere benzer çalışmalar bulunduğu gibi ( Xu et al., 2020), COVID-19 pandemisinin toplum üzerinde geri dönüşü olmayan psikolojik etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (Fardi, 2020; Wang et al., 2020).

Hastalığın yayılmasında birden çok faktör bulaşma riskini artırmakta, bunlarda hastalığın hızla yayılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu faktörler arasında yetersiz hazırlık, sınırlı tarama olanakları, test kitlerinin bulunmaması, kişisel koruyucu ekipman eksikliği, yetersiz bilgi, toplumun COVID-19'un önlenmesi ve kontrolü hakkındaki farkındalığının düşük olması ve etkili ilaçların ve aşıların bulunmaması yer almaktadır. Bunların yanı sıra bilgi kirliliği ve sosyal damgalama da COVID-19'un etkili bir şekilde önlenmesine engel teşkil edebilmektedir ( Huda et al., 2020).

### **Koronavirüslerden Korunma**

COVID-19'un kaynağına yönelik soru işaretleri olsa da hastalığın bulaş yolları kesin olarak bilinmektedir. Bulaş yolunun bilinmesi hastalıktan korunma ve kontrol önlemlerin belirlenmesinde büyük öneme sahiptir. Koronavirüs'lar genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığına, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur. Genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir. Bu nedenle genel hijyen kuralları virüsün ortadan kaldırılmasında önem arz etmektedir (Til, 2020; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020a).

### ***COVID-19'u azaltmak için alınabilecek önlemler ve tavsiyeler arasında;***

- Hapşırırken veya öksürürken, burnu ve ağızı çıplak elle kapatmak, bunun yerine mendil veya maske kullanmak,

- Elleri alkol bazlı dezenfektan veya sabunla uygun şekilde ve sık sık yıkamak,
- Ellerin en az 20 saniye boyunca sık sık sabun ve su ile yıkamak. Yemekden önce, burnu sildikten, öksürdükten veya hapşırıktan sonra elleri yıkamak (ellerde virüs olsa bile, ellerin yıkanması virüslerin burun veya ağız yoluyla solunum yollarına girmesini engelleyebilir),
  - Yıkanmamış ellerle göz, burun ve ağza dokunmaktan kaçınmak,
  - Bağışıklığı arttırmak (bağışıklığı artırmak, enfekte olmaktan kaçınmanın en önemli yoludur),
  - Kalabalık ve kapalı yerlere gitmekten kaçınmak,
  - Daha fazla egzersiz yapmak ve düzenli bir uyku programına sahip olmak,
  - Dengeli beslenmeyi sürdürmek, yeterli beslenmeyi sağlamak ve ağız sağlığını korumak,
  - Sigarayı bırakmak, alkol tüketimini sınırlamak ve morali yüksek tutmak,
  - Ortamları sık sık havalandırmak,
  - Tıbbi cerrahi maskeler kullanmak ve bunları uygun şekilde takmak,
  - Antimikrobiyal tedaviden, özellikle geniş spektrumlu antimikrobiallerle kombinasyondan kaçınmak,
  - Öksürürken ağız kapatmak veya bir mendille hapşurmak, ardından mendili çöpe atmak sayılabilir (Elabiyi & Adenola, 2020).

Covid-19 sürecinde gerekli önlemleri almak önemlidir. Ancak bu süreçte insanlar psikolojik olarak aşırı etkilenebilmektedir. Bu psikolojik etkiler, anksiyete, korku ve stres gibi kitlesel paranoyaya neden olarak insanların cerrahi maskeleri, el dezenfektanlarını istiflemelerine, uzun süreli evde kalınması gerektiğinde aşırı yiyecek satın almalarına, elleri defalarca yıkama, evi ve çevreyi sürekli temizleme, öksüren veya hapşıran herkesten şüphelenme gibi davranışlara dönüşebilmektedir (Liu & Ren, 2020; Liu et al., 2020).

### **Covid-19 Pandemisi ve Sosyal Damgalama**

Damgalama, tümü güç bağlamında meydana gelen, önyargı, toplumsal dışlanma, ayrımcılık, marjinalleşme ve ırkçılığa yol açan bir bireyi veya bir grubu gözden düşüren olumsuz tutum ve inançlar, güçlü bir sosyal süreçtir (Siu, 2008; Link & Phelan, 2001). Toplum bir kişiyi istenmeyen olarak etiketlediğinde damgalamanın ortaya çıktığı söylenebilir. Damgalama:



cehalet (bilgi eksikliği), önyargı (olumsuz tutum) ve ayrımcılık (insanlara ırk, ırk, yaş ve cinsiyete dayalı olarak haksız muamele) olarak üç unsuru içerir (Thornicroft et al., 2007). Sosyal damgalama ise, algılanan bağlantı nedeniyle bireyleri ayırma, stereotipleme, etiketleme ve ayırt etme sürecidir (Ramaci et al., 2020). Sosyal damgalama "normal ve kabul edilebilir olma" ile "kirli ve istenmeyen olma" arasında bir ikilem yaratır. Sosyal damgalama genellikle ırk, kültür, cinsiyet, zeka ve sağlıkla ilgilidir (Sotgiu & Dobler, 2020). Sosyal damgalamaya katkıda bulunan faktörler çevresel faktörler, eşlik eden kronik hastalık öyküsü, ayrımcılık, kendi kendine izolasyon ve insanların etkilendiği toplum olarak sıralanabilir (Nursalam et al.,2020).

COVID-19 pandemisi şu anda tüm dünyayı sarmış, sonuçları ekonomiye, insanlığa ve çevresine aşırı baskı getirmiştir (Elabiyi & Adenola, 2020). COVID 19, belirli sosyo-ekonomik ve kültürel boyutları olan bir hastalıktır. Diğer bulaşıcı hastalıklar gibi sosyal damgalama da COVID 19 hastalığının ana etkilerinden biridir (Ali et al., 2020). COVID-19 pandemisine bağlı psikolojik sorunlar ve olumsuz damgalama her geçen gün artmakta, insanları insandan insana bulaşma konusunda daha fazla korkutmakta ve endişelendirmektedir (Lai et al., 2020). Enfeksiyon yayıldıkça, buna bağlı anksiyete ve damgalama da artmaktadır. Kaygı, uykusuzluk, virüse yakalanma korkusu, hayal kırıklığı ve sinirlilik, pandemiler sırasında sürekli evde kalmanın uzun vadeli etkileri arasındadır (Chatterjee et al., 2020).

### **COVID-19 ile ilişkili sosyal damgalama, üç ana faktöre dayanmaktadır:**

- (i) Hakkında hala pek çok bilinmeyen olduğu yeni bir hastalıktır
- (ii) Sıklıkla bilinmeyenden korkarız
- (iii) Bu korkuyu "diğerleri" ile ilişkilendirmek kolaydır (UNICEF& WHO, 2020).

### **Bunların sonucunda COVID 19 hastaları;**

- (i) kendilerini eksik ve değersiz hissettikleri için kendini damgalama;
- (ii) onları reddeden aileden damgalama; ve
- (iii) toplumdan damgalama olmak üzere üç tür damgalama yaşarlar (Chatterjee et al., 2020).

COVID-19'u sosyal damgalama açısından açıklarken, çeşitli diğer hastalıkların insanlar, aileler ve hatta topluluklar için sosyal damgalama kaynakları olduğundan bahsetmek önemlidir. Bu hastalıklar arasında HIV / AIDS, akıl hastalıkları, cilt hastalıkları ve cüzzam vb. yer almaktadır. Bu tür insanlar ayrımcı davranışlara maruz kalır, diğer hastalar gibi sos-

yal destek almazlar ve hayatları, diyabet, hipertansiyon vb. damgalanmış hastalıkları olan insanlarınki kadar normal değildir (Sartorius, 2007). Örneğin, 1892'de tifüs ve kolera salgınları, Doğu Avrupa'dan Rus Yahudi göçmenlere kadar ilerlemiş ve bu grubun damgalamasına ve ayrımcılığına neden olmuştur (Bruns et al.,2020). Geçmişte Ebola virüsü hastalığından kurtulanlar bile damgalanmıştır. Ebola'dan sağ kurtulanlar terkedilmiş, geçim kaynaklarını kaybetmiş, toplum tarafından reddedilmiş ve hatta “Ebola halkı” olarak etiketlenmiştir (Obilade, 2015).

Damgalama, diğer insanlara yönelik korku, öfke ve hoşgörüsüzlüğü körüklemek de dahil olmak üzere ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Damgalamaya maruz kalan kişilerin tedavi arayışında isteksizlik yaşamaları daha olasıdır, bu da tedavinin gecikmesine yol açarak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (Chopra & Arora, 2020). Damgalama, mağdurun, ailesinin, sağlık hizmeti sağlayıcıları da dahil olmak üzere ilişkili kişilerin ve genel olarak toplumun ruh sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Goffman, 1963). Yapılan bir çalışmada damgalamanın depresyonu ve stresi artırdığı gösterilmiştir (Rava & Furio, 2020). Başka bir çalışmada damgalamanın ruh sağlığı sorunlarına yol açtığı ve müdahale arayışlarını engellediği bildirilmiştir (Xiang et al., 2020).

Sosyal damgalamanın birey üzerinde hatta aileler ve toplum üzerinde çok farklı sosyo-psikolojik etkileri olabilmektedir. Sosyal damgalamanın en belirgin etkilerinden biri sosyal izolasyondur. Sosyal izolasyon, bireysel düzeyde olduğu kadar sosyal grup düzeyinde de ortaya çıkabilir. Özellikle COVID-19 durumunda, sosyal izolasyon korkusu daha yıkıcı olabilir, örneğin insanlar etiketlenmemek veya ayrımcılığa uğramamak için hastalıklarını saklamaya başlayabilir, insanlar gerekli olan tıbbi yardımı istemeyebilir ve zamanın gerekliliği olan çok sayıda sağlık davranışı engellenebilir (Ali et al., 2020). DSÖ'de damgalama nedeniyle, insanların ayrımcılığa uğramamak için sağlık kurumlarına erişimlerini geciktirebilecekleri, virüsün yayılması ihtimali olsa bile muhtemelen hastalıklarını bildirmeyecekleri endişesini ifade etmektedir. Bu nedenle, COVID-19'la ilgili yüksek derecede damgalama oluşumunu önlemek için yeterli ve zamanında önlemlere ihtiyaç duyulduğu DSÖ tarafından özellikle belirtilmektedir (WHO, 2020).

COVID-19 teşhisi konan bir kişi, hemen bir kurban olarak tasvir edilebilmekte, bu durum karantina altına alınmanın ve aile üyelerine bulaşma korkusunun halihazırda ezici stresini arttırmaktadır. Tüm aile, sanki bir suç işlemiş gibi hor görülebilmektedir. Bunların çıkarımları çok çeşitlidir. Birincisi, hastalığın ezici etkisi ve devam eden kriz ve belirsizlik, bireyin ruh sağlığını ciddi şekilde etkileyebilir. İkinci olarak, izolasyon ve sosyal dışlanma korkusu nedeniyle, COVID enfeksiyonu semptomları olan kişiler bunu yetkililere bildirmez ve bu nedenle enfeksiyonun daha fazla ya-

yılmasına neden olur. Dahası, COVID pozitif bireylerin medyada ele alınış biçimi, kişinin ruh sağlığı üzerinde uzun süreli bir etkiye neden olabilir. Bu noktada medya kuruluşları, COVID-19 ile ilgili haberleri bildirirken objektif olmalı ve dramatik riskler ve kusurlu anlatılardan kaçınmalıdır (Chatterjee et al., 2020).

Yapılan bir çalışmada Covid 19 ile enfekte olup hayatta kalan insanlar kendi toplumları tarafından dışlandıklarında terk edilmiş hissettiklerini, sağlık hizmetlerinden uzaklaştıklarını ve kişisel koruyucu ekipman kullanımı nedeniyle sağlık çalışanlarından uzaklaştıklarını bildirmişlerdir (Oikarainen et al., 2019). Damgalamanın içselleştirilebileceğini ve içselleştirilmiş damgalamanın sağlık çalışanlarına güvensizliğe, halk sağlığı sistemlerine şüphecilığe ve bulaşmayla ilgili davranışları açıklama isteksizliğine yol açabileceğini gösteren başka çalışmalarda bulunmakta (Budhwani& Sun, 2020), hatta Covid-19'un sadece hayatta kalanlara karşı değil, aynı zamanda cesetlerine karşı da çok fazla damgalama ve ayrımcılık yarattığı bildirilmektedir (Daret al., 2020).

Damgalamada genel eğitim geçmişi ve bilgisi önemli bir rol oynamaktadır. Daha yüksek eğitim geçmişine sahip bazı topluluklar tanıştıkları her insandan bilgi aktarmak için daha fazla çaba harcamaktadır. Daha düşük eğitim geçmişine sahip kişilerin ise, enfeksiyon bulaşan kişilere veya ailelerine olumsuz yaklaşma riski daha yüksektir. Ek olarak, halk sağlığı bilgileri de damgalamaya neden olan önemli bir faktördür, çünkü bilgi eksikliği onları korkutur ve karşılaştıkları herkesin hastalığı bulaştırma riskinin yüksek olup olmadığını düşünürler. (Nursalam et al., 2020).

### **Damgalamaya Maruz Kalan Gruplar**

Hastalığın korkusu ve damgalaması genellikle el ele gider ve korkulu zihinler nefrete yol açabilir veya nüfusun bir alt grubunu damgalayabilir. Bu damgalama, hastalığın başladığı belirli bir ırk, bölge, soy ve ülke ile ilgili olabilir, ancak kıtalara ve ötesine de gidebilir (Person et al., 2004).

#### ***COVID-19 pandemisi sırasında damgalama yaşayabilecek bazı insan grupları:***

- Asyalı Amerikalılar, Pasifik Adalılar ve siyah veya Afrikalı Amerikalılar dahil olmak üzere belirli ırksal ve etnik azınlık grupları,
- COVID-19 testi pozitif çıkan kişiler, COVID-19 hastalığından kurtulan veya COVID-19 karantinasından serbest bırakılanlar,
- Acil müdahale ekipleri veya sağlık hizmeti sağlayıcıları,
- Market çalışanları, kuryeler, şoförler veya çiftlik ve gıda işleme tesisi çalışanları gibi diğer alan çalışanları,

- Tavsiyelere uymakta güçlük çekebilecek engelli ve gelişimsel veya davranışsal bozuklukları olan kişiler,
- Öksürüğe neden olan altta yatan sağlık sorunlarına sahip kişiler,
- Evsiz insanlar gibi toplu (grup) ortamlarda yaşayan insanlar olabilir (CDC, 2020).

### **Sosyal Damgalamaya Karşı Yapılabilecekler**

COVID-19'dan etkilenen bireylere ve daha yüksek risk altındaki gruplara yönelik damgalama ve ayrımcılığın ele alınması, halk sağlığı ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için bir önceliktir (Bruns et al., 2020). COVID 19'un korkusunu ve damgalamasını azaltmanın en ayrılmaz adımı eğitim ve güvenilir kaynaklardan alınan gerçek şeffaf bilgilerdir. Gerçek bilginin hızlı yayılması, yalnızca salgının önlenmesi ve kontrolü için değil, aynı zamanda infodemik için de büyük önem taşımaktadır (Patelet al., 2020). Damgalan hastalar uygun şekilde eğitilmeli ve enfeksiyonu önlemek için kişisel riskleri ve kişisel korunma yöntemlerini anlamalıdır. COVID-19 teşhisi konulursa, hastalar kendi kendine karantina veya sosyal mesafe alma ihtiyacını (insanların bulaşıcı hastalığın yayılmasını durdurmak veya yavaşlatmak için ne zaman ve nerede toplanabileceğini kısıtlayan önlemler) ve başkalarına bulaşmayı önlemek için diğer prosedürleri anlamalıdır (Bruns et al., 2020). Halkı hastalık konusunda eğitmek, karantina gerekçeleri ve sağlıkla ilgili bilgi sağlamak gibi stratejiler, toplumdaki hastalık hakkında damgalamanın azalmasına katkıda bulunacaktır (Shweta et al., 2020).

### ***Damgalamayı Önlemek İçin Bireysel Seviyede Alınabilecek Önlemler:***

1. Damgalanmış nüfusun ihtiyaçlarını belirleyin ve bunlara yanıt verin,
2. Damgalama ile ilişkili faktörleri belirleyin,
3. COVID-19 ile ilişkili yaygın damgalama biçimlerini belirleyin,
4. İstendiğinde gizliliği sağlayın,
5. Postpandemik sağlık hizmetlerine erişimle ilgili politikalar sağlayın (sağlık sigortası ve devlet tesisleri),
6. COVID-19'dan etkilenen kişi veya grupların deneyimlerini ve mücadelelerini insanlaştıran sesler ve hikayeler paylaşın,
7. Grup destek sistemi, sanal destek sistemi, yardım hatları, video konferans gibi yöntemlerle psikososyal destek sağlayın,
8. Damgalama mağdurlarını destekleyin,

9. Negatif anlamı olabilecek ve damgalayıcı tutumlara neden olabilecek belirli kelimeleri kullanmaktan kaçının,

10. Önleme, hayat kurtarma eylemleri, tarama ve tedavi hakkında doğru bilgileri teşvik edin ve yayın,

11. Sağlık çalışanları, müdahale ekipleri ve ön saflarda çalışanlarına destek olun

12. Bireyselleştirilmiş ruh sağlığı hizmetlerini yaygın ve kolayca erişilebilir hale getirin (Adiukwu et al., 2020; Yoshioka & Maeda, 2020).

***Damgalamayı Önlemek İçin Topluluk Liderleri ve Halk Sağlığı Görevlilerinin Alabilecekleri Önlemler:***

1. Sağlık hizmeti arayanların mahremiyetini ve gizliliğini koruyun,
2. Ürünler, kişiler ve yerlerle temastan kaynaklanan riski hızlı bir şekilde iletin,

3. Virüsün nasıl yayıldığına dair doğru bilgileri paylaşarak damgalamaya neden olabilecek olumsuz dilleri düzeltin,

4. Sosyal medyadakiler de dahil olmak üzere olumsuz davranış ve ifadelere karşı konuşun,

5. İletişimde kullanılan görüntülerin farklı toplulukları gösterdiğinden ve klişeleri pekiştirmediklerinden emin olun,

6. Haber medyası ve sosyal medya dahil olmak üzere medya kanallarını kullanarak COVID-19 nedeniyle damgalama yaşayan klişeleşmiş insan gruplarına karşı konuşun,

7. Sağlık çalışanlarına, müdahale ekiplerine ve ön saflarda çalışan diğer kişilere teşekkür edin,

8. Damgalama veya ayrımcılık yaşamış kişiler için ruh sağlığı veya diğer sosyal destek hizmetleri için sanal kaynakları önerin (CDC, 2020).

***Damgalamayı Önlemek İçin Sağlık Kurumlarının Alabilecekleri Önlemler:***

1. Damgalama ile ilişkili faktörleri belirleyin,
2. COVID-19 ile ilişkili yaygın damgalama biçimlerini belirleyin,
3. Damgalama ve damgalama biçimleriyle ilişkili faktörleri ele almaya yardımcı olacak eylem planı geliştirin,
  - a. Psikoegitim kılavuzunu kullanarak damgalama konusunda eğitim verin,

- b. Kişisel Koruyucu Ekipmanların kullanılmasını sağlayın,
- c. Tüm sağlık personeli kadrosu için COVID-19 yönetimi eğitimi düzenleyin,
- d. Vaka dosyası, servis vs. alanların “COVID-19” ile etiketlenmesinden kaçının,
- e. Küresel yayılma potansiyeli olan bulaşıcı hastalıkların yönetiminde yıllık eğitimler verin,
- f. Tüm bulaşıcı hastalık türleri için düzenli antitamgalama kampanyaları oluşturun (Adiukwu et al., 2020).

### **Sonuç**

Covid-19 pandemisi tüm dünyayı olumsuz etkilemekte, birey ve toplum olarak insanların yaşamını etkilemenin yanı sıra, ülkelere ekonomik olarakta büyük yükler getirmektedir. Salgın dönemlerinde damgalama ile sık sık karşılaşabilmektedir. Covid-19 pandemisinde de damgalama davranışıyla gerek enfekte olan bireyler, gerek aileleri gerekse bazı hassas gruplar olarak sık sık karşılaşmış, insanları başta psikolojik olmak üzere çoğu yönde olumsuz etkilemiştir. Bu süreçte damgalamayı bir sorun olarak ele alabilmek, bireysel, kurumsal ve toplumsal düzeyde önleyici müdahaleleri uygulayıp, etkilerini değerlendirebilmek damgalamayı azaltmak açısından büyük önem taşıyacaktır.

## Kaynaklar

1. Adiukwu F, Gashi Bytyçi D, El Hayek S, Gonzalez-Diaz JM, Larnaout A, Grandinetti P, Nofal M, Pereira- Sanchez V, Ransing R, Shalbfan M, Soler-Vidal J, Syarif Z, Teixeira ALS, Pinto da Costa M, Ramalho R, Orsolini L. Global perspective and ways to combat stigma associated with COVID-19. *Indian J Psychol Med*, 2020; 42(6): 569–574.
2. Ali A, Shaheen F, Bibi S. COVID-19 and social stigma: a qualitative analysis of stigma confronted by COVID-19 patients in Charssada, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *UOCHJS, The Sociology of COVID-19*:11-21.
3. Bruns DP, Kraguljac NV, Bruns TR. COVID-19: Facts, cultural considerations, and risk of stigmatization. *Journal of Transcultural Nursing*, 2020; 31(4): 326– 332.
4. Budhwani H, Sun R. Creating COVID-19 Stigma by referencing the novel coronavirus as the “chinese virus” on twitter: quantitative analysis of social media data. *J Med Internet Res*, 2020; 22(5): 19301.
5. CDC. Reducing stigma. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/reducing-sitigma.html>. Erişim Tarihi: 22.12.2020.
6. Chatterjee SS, Vora M, Malathesh BC, Mukherjee A. Stigma, COVID-19 and mental health: where do we stand? *Bengal Journal of Psychiatry*, 2020; 24(1): 1-5.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online January 29, 2020.
8. Chopra KK, Arora VK. Covid-19 and social stigma: Role of scientific. *Community. Indian journal of tuberculosis*, 2020; 6 7: 284 -285.
9. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by realtime RT-PCR. *Euro surveillance*, 2020; 25: 2000045.
10. Dar SA, Khurshid SQ, Wani ZA, Khanam A, Haq I, Shah NN, Shahnawaz M, Mustafa H. Stigma in coronavirus disease-19 survivors in Kashmir, India: A cross-sectional exploratory study. *PLoS ONE*, 2020; 15(11): e0240152.
11. Di Y, Li A, Li H, Wu P, Yang S, Zhu M, Zhu T, Liu X. Stigma towards wuhan people during the COVID-19 epidemic: an exploratory study based on social media. <https://osf.io/e59q6/>. Erişim Tarihi: 22.12.2020.

12. Elabiyi MO, Adenola OJ. Overview of COVID-19 and way forward. *Electronic Research Journal of Engineering, Computer and Applied Sciences*, 2020; 2: 28-36.
13. Fardi MA. COVID-19 and anxiety: a review of psychological impacts of infectious disease outbreaks. *Arch Clin Infect Dis*, 2020;15(COVID-19):e102779.
14. Goffman E. *Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity*, Prentice Hall, 1963.
15. Guan WJ, W-hua L, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*, 2020; 55: 2000547.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online January 24, 2020.
17. Huda MN, Islam R, Qureshi MO, Pillai S, Hossain SZ. Rumours and social stigma as barriers to the prevention of coronavirus disease (COVID-19): what solutions to consider? *Global Biosecurity*, 2020; 1(4).1-6.
18. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, Wu J, Du H, Chen T, Li R, Tan H, Kang L, Yao L, Huang M, Wang H, Wang G, Liu Z, Hu S. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw open*, 2020; 3(3): e203976.
19. Link BG, Phelan JC. Conceptualizing stigma. *Annu Rev Soc* 2001; 27: 363-85.
20. Liu C, Yang Y, Zhang XM, Xu X, Dou Q-L, Zhang W-W. The prevalence and influencing factors for anxiety in medical workers fighting COVID-19 in China: A cross-sectional survey. *Epidemiology and Infection*, 2020; 148: e98, 1–7.
21. Liu D, Ren Y. Psychological impact and predisposing factors of the coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ) pandemic on general public in China. *Lancet*, 2020; 2019.
22. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what the neonatologist need to know. *J Med Virol*, 2020; 1-4.
23. Nursalam N, Sukartini T, Priyantini D, Mafula D, Efendi F. Risk factors for psychological impact and social stigma among people facing Covid-19: a systematic review. *Sys Rev Pharm*, 2020;11(6):1022-1028.
24. Obilade TT. Ebola virus disease stigmatization; the role of societal attributes”, *International Archives of Medicine*, 2015; 8(14): 1-19.



25. Oikarainen A, Mikkonen K, Kenny A, Tomietto M, Tuomikoski A, Meriläinen M, Miettunen J, Kääriäinen M. Educational interventions designed to develop nurses' cultural competence: a systematic review. *Int J Nurs Stud*, 2019; 98: 75–86.
26. Patel MP, Kute VB, Agarwal SK. covid-19 working group of indian society of nephrology “infodemic” Covid 19: more pandemic than the virus. *Indian J Nephrol* May-Jun 2020; 30(3): 188-191.
27. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA*, 2020; 323(8): 707-708.
28. Person B, Sy F, Holton K, Govert B, Liang A national center for infectious diseases/sars community outreach team. Fear and stigma: The epidemic within the SARS outbreak. *Emerg Infect Dis*, 2004; 10: 358–363.
29. Ramaci T, Barattucci M, Ledda C, Rapisarda V. Social stigma during COVID-19 and its impact on HCWs outcomes. *Sustainability*, 2020; 12(9): 3834.
30. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, MAY 2020; 415-426.
31. Rava ZT, Furio F. Stigma on first responders during COVID-19. *Stigma and Health*, 2020; 5(4): 375–379.
32. Sartorius N. Stigmatized illnesses and health care. *Croat Med J*, 2007; Jun; 48(3): 396–397.
33. Singh S, Bhutani S, Fatima H. Surviving the stigma: lessons learnt for the prevention of COVID-19 stigma and its mental health impact. *Ment. Health Social Incl*, 2020; 24(3): 145-149.
34. Siu JY. The SARS-associated stigma of SARS victims in the post-SARS era of Hong Kong. *Qualitative health research*, 2008 Jun; 18(6):729–738.
35. Sotgiu G, Dobler CC. Social stigma in the time of coronavirus disease 2019. *Eur Respir J*, 2020; 56: 2002461.
36. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı genel Müdürlüğü a. COVID-19 (2019-n CoV hastalığı) rehberi (bilim kurulu çalışması) (2020). T.C. Sağlık Bakanlığı, 25 Şubat 2020. Erişim Tarihi: 24.03.2020.
37. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı genel Müdürlüğü b. 2019-n CoV hastalığı sağlık çalışanları rehberi (bilim kurulu çalışması) (2020). T.C. Sağlık Bakanlığı, 25 Şubat 2020. Erişim Tarihi: 24.03.2020.
38. Til A. Yeni koronavirus hastalığı (Covid-19) hakkında bilinmesi gerekenler. *Göller Bölgesi Aylık Ekonomi ve Kültür Dergisi*, 2020; 8(5): 53-57.

39. Thornicroft G, Rose D, Kassam A, Sartorius N. Stigma, ignorance, prejudice or discrimination. *British Journal of Psychiatry*, 2007; 190: 192-193.
40. Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Mai JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *International Journal of Social Psychiatry*, 2020; 1–4.
41. UNICEF, WHO. A guide to preventing and addressing social stigma associated with COVID-19. <https://communityengagementhub.org/wp-content/uploads/sites/2/2020/04/COVID19-Sitigma-guide-2002.pdf>. Erişim Tarihi: 24.03.2020.
42. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho C. S, Ho R.C. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 Coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020; 17: 1729: 1-25.
43. WHO. Social stigma associated with COVID-19. [www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid19-sitigma-guide.pdf](http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid19-sitigma-guide.pdf). Erişim Tarihi: 14.09.2020.
44. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, Ng CH. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *The Lancet Psychiatry*, 2020; 7(3): 228-229.
45. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, Li S-B, Wang H-Y, Zhang S, Gao H-Nv, Sheng J-F, Cai H-L, Qiu Y-Q, Li L-J. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 2020; 368: m606.
46. Yoshioka T, Maeda Y. COVID-19 Stigma induced by local government and media reporting in japan: it's time to reconsider risk communication lessons from the fukushima daiichi nuclear disaster. *J Epidemiol*, 2020; 30(8): 372-373.

# Bölüm 59

## KADIN VE SAĞLIKTA EŞİTSİZLİK



*Funda ÖZPULAT<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, S.Ü. Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, funda-ozpulat@hotmail.com



## Giriş

Cinsiyet (sex) kadın ve erkek arasındaki evrensel biyolojik farklılıkları belirten bir kelimedir ve bireylerin kendilerini psikolojik olarak kadın veya erkek (her ikisi, hiçbirisi, ya da diğeri) hissetmesi olarak tanımlanabilir (KSGM, 2008; Ege Üniversitesi, 2003). İnsan kadın veya erkek olarak doğar ve cinsiyetine dayalı rolleri yetişmesi esnasında öğrenir. Kadın ve erkek rolleri, toplumsal cinsiyet temelinde tanımlanmış olmasına rağmen, biyolojik cinsiyetiyle tanımlanmış gibi düşünülebilmektedir (Dinç Kahraman, 2010; Altınova & Duyan, 2013).

Toplumsal cinsiyet (gender); toplumun kadın ve erkek olarak bireyleri nasıl gördüğü, nasıl algıladığı, nasıl düşündüğü ve nasıl davranması gerektiğiyle ilgili bir kavramdır (Özvarış, 2015). Scott (2007)'e göre ise toplumsal cinsiyet, cinsiyetler arasındaki kavranabilen farklılıklara dayalı toplumsal ilişkilerin kurucu ögesidir (Scott, 2007). Toplumsal cinsiyet, zaman içinde değişen ve kültürden kültüre farklılık gösteren bir kavramdır. İnsanlar, toplumda sahip oldukları rollerini yerine getirirken toplumsal yapının onlara verdiği değer yargılarına göre davranırlar (Dinç Kahraman, 2010). Bireylerin ve grupların yaşadıkları toplumda kimliklerini koruyabilmeleri için topluma uyum sağlamaları ve toplum tarafından kabul görmeleri gerekir (Çetinkaya & Kodan, 2012).

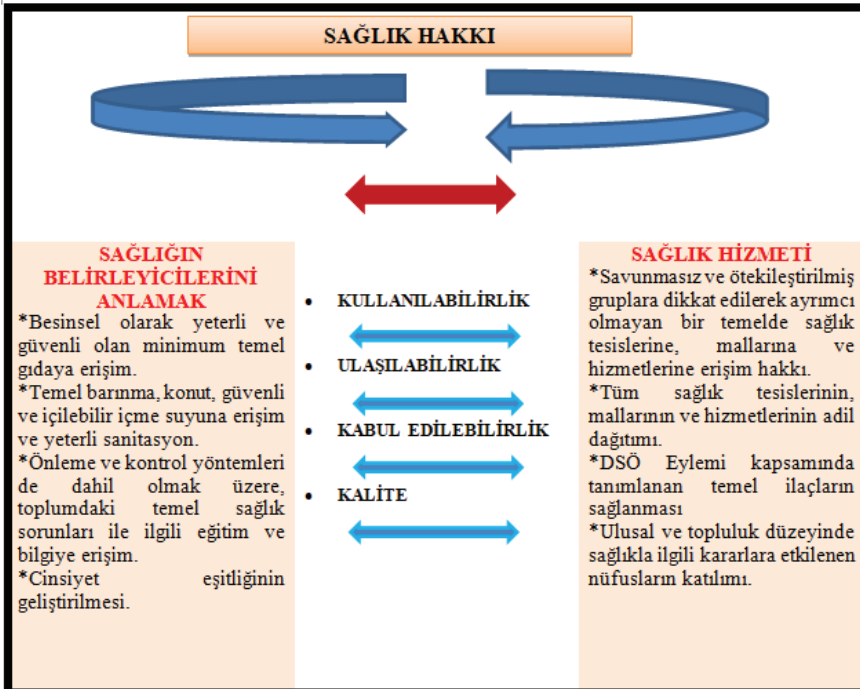
Bireyin toplumsal cinsiyeti birçok faktör tarafından belirlenmekte, toplumsal cinsiyet de bireyleri yaşamının her döneminde farklı şekillerde de olsa etkilemektedir. Fırsatları kullanmada, kaynakların ayrılmasında ve kullanımında, hizmetlere erişmede bireyin cinsiyeti nedeniyle ayrımcılık olabilmektedir. Bu ayrımcılıklardan, erkeklere oranla daha dezavantajlı ve daha düşük toplumsal statüye sahip olan kadınlar daha olumsuz etkilenmektedirler (Akın A, 2007).

Toplumların çoğunda kadınlar ve erkekler birbirlerinden farklı bireyler olarak düşünülmektedir ve her birinin kendine ait rolleri, olanakları ve sorumlulukları bulunmaktadır (Özvarış, 2014). Genellikle erkekler için toplumun değer kalıbı “erkekler ağlamaz, bozulmaz makinelerdir, güçlüdürler, erkek değil mi tabii ailesini geçindirecek vb” şeklindedir. Erkeklerin atılgan, bağımsız, özgür vb. olarak algılanmaları ve asker, mühendis, tüccar vb. olmaları beklenirken, kadınlardan ise daha duyarlı, ilgili, bakım veren olmaları, ev işlerini yürütmeleri, ev hanımı, öğretmen, hemşire vb. olmaları beklenmektedir (Akın, 2007; Adaçay, 2018; Dökmen, 2004).

## İnsan Hakları ve Kadın

İnsan hakları, insan onuru ve özgürlüğünün evrensel değerlerini koruyan yasal garantilerdir. Medeni, kültürel, ekonomik, politik ve sosyal hakları kapsar. Tüm insan hakları birbirine bağlıdır ve birbiriyle ilişkilidir (WHO, 2011). İnsan hakları evrensel bildirgesinde, kadın ve erkek arasın-

da ayrımcılık yapmaksızın insanların tamamının tüm koşul ve alanlarda eşit haklara sahip olduğu belirtilmektedir (Coşkun & Özdilek, 2012). Günümüzde insan haklarının vazgeçilmez bir hak olarak algılandığı ülkelerde, kadınların erkeklerle eşit haklara sahip olmaları, insan haklarının bir gerekliliği olarak değerlendirilmekte, kadınların siyasi, sosyal, kültürel ve ekonomik hayata katılmalarını sağlayacak tüm haklardan erkeklerle eşit olarak yararlanmaları gerektiği kabul görmektedir (KSGM, 2008). Ancak çoğu ülkede kadın ve erkeğin eşit haklara sahip olduğu söylenemez. Kadınlar, sağlıklarını doğrudan etkileyen ve sağlıklarıyla ilgili bilgilere ve bakım hizmetlerine erişimlerini engelleyen sosyal, kültürel, politik ve ekonomik faktörler nedeniyle dezavantajlı konumdadır. Cinsiyetleri nedeni ile toplumun kadına biçtiği roller ve beklentiler, kadınların insan hakları kapsamındaki bazı hakları elde edememesine ve kullanamamasına neden olabilmekte, sonuç olarak toplumlarda kadın sağlığı için kısır bir döngü oluşabilmektedir (Özvarış, 2014; Abhishek et al., 2020).



Şekil 1: Sağlık Hakkı (WHO, 2011).

Sağlık, toplum içinde çok değer ve öncelik verilen bir durumdur. Aynı zamanda, insanların herhangi bir toplumu karakterize eden çeşitli faaliyetlere katılmalarına ve işlev görmelerine izin vermesi açısından bir “yaşam kaynağı”dır (McCartney et al., 2019). Sağlıklı olmak ise insanlığın varo-

luşundan beri önemini koruyan, en temel insan haklarından biridir (Akın, 2018).

***Kadın sağlığını doğrudan etkileyebilecek sağlıkla ilgili temel insan hakları ilkeleri şunlardır:***

**-Eşitlik ve ayrımcılık yapmama ilkesi:** Her bir insanın doğasında var olan onuru nedeniyle tüm bireyler insan olarak eşittir. İnsan hakları sözleşmelerinde belirtildiği gibi tüm insanlar; ırkları, renkleri, cinsiyetleri, etnik kökenleri, yaşları, dilleri, dinleri, siyasi veya diğer görüşleri, ulusal ya da sosyal kökenleri, engellilik, mülkiyet, doğum veya diğer statüleri bakımından hiçbir ayırım yapılmaksızın aynı insan haklarına sahiptir. Eşitlik ve ayrımcılık yapmama ilkesi özellikle toplumsal cinsiyet konusuyla ilgilidir.

**- Katılım ve dahil olma ilkesi:** İnsanların, sağlık müdahalelerinin tasarımı, uygulanması ve izlenmesi gibi kendilerini doğrudan etkileyen kararlara katılma hakları olduğu anlamına gelir. Katılım aktif, özgür ve anlamlı olmalıdır.

**- Hesap verebilirlik ilkesi:** Hükümetlerin ve diğer karar vericilerin süreçler ve eylemler konusunda şeffaf olmalarını ve seçimlerini gerekçelendirmelerini (cevap verebilirlik) gerektirir. Ayrıca, bireyler ve kuruluşlar yükümlülüklerini yerine getiremediğinde şikayetlerini ele alacak mekanizmalar bulunmalıdır. Hesap verebilirliği farklı düzeyde sağlamak için adli, idari, siyasi ve politika mekanizmaları kullanılabilir (WHO, 2011).

### **Kadın ve Sağlık**

Sağlık temel bir insan hakkıdır ve bir hükümetin öncelikli sorumluluklarından biri, sağlık hizmetlerinde eşitsizliği gidermek, kadınlar ve çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalar gibi düşük gelirli, savunmasız grupları korumak için etkili ve sürdürülebilir müdahaleler oluşturmaktır (Zare et al., 2014). Ancak yine de birçok toplumda sağlıkta eşitsizlikten en fazla etkilenen gruplardan birini kadınlar oluşturmaktadır.

Erkekler ve kadınlar hastalık prevalansı, ortalama yaşam süresi ve ölüm nedenleri açısından büyük farklılıklar göstermektedir (Heinz et al., 2020). Kadınlar erkeklerden daha uzun yaşam beklentisine sahiptir, ancak ruh sağlığı, kronik hastalık, engellilik veya genel sağlık gibi göstergeler açısından sağlıklarının daha kötü olduğu belirtilmektedir (Malmusi et al., 2014). DSÖ Avrupa Bölgesi verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar, kadınlar için genel hastalık yükünün önemli bir bölümünü oluşturmaya devam etmekte, ancak ruhsal hastalık oranları bölge genelinde ve her yaşta artmaktadır. Avrupa'daki adolesan kızlar arasında yüksek düzeydeki depresyon ve anksiyete özellikle endişe vericidir. Bölgedeki tüm ülkelerde kadına yönelik şiddet sadece kadın hakları ihlali değil, aynı zamanda ciddi bir halk sağlığı sorunudur (WHO, 2020a). Eğitim ve özellikle gelir ve yaş

hesaba katıldığında farklılıklar önemli hale gelmektedir. Sağlıkta en büyük iyileşmeler, en yüksek gelire sahip 26-40 yaş arasındaki kadınlar arasında gözlenmiştir. Ancak, işyerinde (ücret eşitsizliği gibi), evde (ev işi yükündeki eşitsizlik ve gayri resmi bakıcı rolleri) ve toplumda (kadına yönelik daha yüksek seviyelerde şiddetin devam eden kabulü) cinsiyet eşitsizlikleri halen devam etmektedir (WHO, 220b).

### **Gelişim Dönemlerine Göre Kadın Sağlığı**

**-Çocukluk Dönemi:** Kadın ve erkek arasındaki eşitsizliğin sağlıkları üzerindeki etkileri, bireyler henüz bebek ya da çocukken başlamaktadır. Cinsiyetleri nedeniyle kız çocukları; cinsiyet seçimi, istenmeyen gebelikler (kız çocuklarını istememe), isteyerek düşükler, kadına sünnet uygulaması, çeşitli enfeksiyonlar, ihmaller, hizmetlerden yararlanamama, özellikle 2-5 yaş aralığında hastalık ve ölüm hızlarının artması gibi sorunlara maruz kalmaktadır (Başar, 2017; Akın & Özvarış, 2012).

### **Çocuk Sağlığı İçin;**

•Sağlık sistemi duyarlılığını sağlamak ve kızlar ve anneleri için sağlık müdahalelerine öncelik vermek için daha fazla çaba gösterilmesi gerekmektedir.

•Kapsamı geliştirmeye yönelik girişimler, sosyoekonomik faktörlerle bağlantılı cinsiyet ve yaşa göre ayrılmış verilerin daha sistematik olarak toplanması ve kullanılmasıyla yürütülmelidir.

•Uygulanacak eylemlerde, yalnızca kızların ve kadınların sağlığına zarar vermekle kalmayıp aynı zamanda insan haklarına da meydan okuyan toplumsal cinsiyet kalıp yargıları ve uygulamalarının üstesinden gelme çabalarının artırılması ve ölçeklendirilmesi eşlik etmelidir. Kız çocukları arasında farkındalık yaratan, zararlı uygulamaları ortadan kaldıran ve eşitsizlikleri azaltan politik, yasal ve sosyal müdahaleler oluşturulmalıdır (WHO, 2015).

**-Ergenlik (Adolesan) Dönem (10-19 yaş):** Ergenlik genellikle sağlık ve gelişme ile eş anlamlıdır, ancak aynı zamanda kızların refahı, kendine güveni ve davranışları üzerinde önemli bir etkiye sahip olan büyük bir biyolojik, sosyal ve duygusal değişim zamanıdır. Küresel hastalık yükünün yaklaşık % 35'inin kökleri ergenlik dönemine dayanmaktadır (WHO, 2015). Bu dönemde karşılaşılabilecek önemli sorunlar; menarş, toplum baskısı, cinsel taciz ve istismarlar, istenmeyen gebelikler, isteyerek düşükler, düşüğe bağlı olarak gelişen komplikasyonlar, bekaret denetimi, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, anemi, malnutrisyon, madde bağımlılığı (alkol, sigara, uyuşturucu), paralı seks ve şiddet olarak sıralanabilir (Akın & Özvarış, 2012; Gölbaşı, 2005). Bu dönemde çocuğa sahip olmak anne ve bebek için oldukça risklidir. Adolesan dönemdeki gebeliklerde; preeklam-



si, anemi, enfeksiyon, yetersiz kilo alımı, erken membran yırtılması gibi sorunlar oluşabilmesi yanı sıra, bu gebelikler kadınların eğitimine, sosyal ve ekonomik gelişimlerine engel olabilmektedir. Bebekler de ise doğumsal malformasyon, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlar oluşabilmektedir (Şimşek, 2011). DSÖ verilerine göre her yıl yaklaşık 14 milyon adolesan anne olmakta, bu çok genç annelerin %90'ından fazlası gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (WHO, 2020c.). TNSA 2018 verilerine göre ise ülkemizde 15-19 yaş grubunda yer alan kadınların %4'ü çocuk doğurmaya başlamıştır.

### ***Adolesan Sağlığı İçin;***

- Müdahalelerin çocukluktan sonraki etkisine ve kuşaklar arası etkisine özel dikkat gösterilmelidir.

- Adolesan kızlar, zorlama, istenmeyen hamilelik ve hastalıklardan uzak, sağlıklı, zevkli bir cinsel yaşam sürdürmeleri için onları güçlendiren kapsamlı cinsellik eğitimine erişebilmelidir. Bunu başarmak için erkek çocuklarının eğitimi çok önemlidir.

- Tütün ve alkol kullanımını sınırlamaya, yeterli beslenmeyi teşvik etmeye ve fiziksel aktiviteyi iyileştirmeye yönelik politika önlemleri önemlidir, ancak dezavantajlı veya özel durumu olan kızların kapsamını iyileştirmek için daha fazla dikkat gerekmektedir.

- Müdahalelerin okul ortamından daha geniş kapsamlı olması gerekir. Sosyal yardım müdahaleleri, sosyal medyanın kullanımı ve ergenlerin programlara katılımı çok önemlidir.

- Kızların erken evlilik, sömürü, taciz ve cinsel şiddete maruz kalma dahil olmak üzere cinsiyete dayalı şiddetten korunmaya ihtiyaçları vardır.

- Kızların davranışları ve fırsatları üzerinde olumsuz etkisi olan cinsiyet kalıp yargılarının, adolesanlara yönelik sağlığı geliştirme ve hastalık önleme politikalarına yansıtılması gerekir.

- Sağlık bilgilerinin iyileştirilmiş yaş ve cinsiyet ayrımı ve sosyoekonomik belirleyicilerle çapraz bağlantılı müdahale araştırmaları, adolesan kızların özel ihtiyaçlarını ve bunları karşılamak için gerekli yaklaşımları vurgulamaya yardımcı olacaktır (WHO, 2015).

**-Yetişkinlik Dönemi:** Dünyanın dört bir yanındaki kadınlar daha uzun yaşarlar, ancak daha yüksek bir hastalık yükünden muzdariptirler ve erkeklerden daha kötü sağlıkla yaşarlar (Ghazal Read & Gorman, 2010). Üreme fonksiyonlarının en yoğun olarak yaşandığı bu dönemde kadınların karşılaştığı en önemli sağlık sorunları; gebelik, doğum, doğum sonu komplikasyonlar, istenmeyen gebelikler, isteyerek düşükler, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, anemi/malnutrisyon, paralı seks, cinsel taciz-istismar, şiddet, anne ölümleri ve üreme sağlığı hizmetleri alamama olarak sıralanabilir

(Akın & Özvarış, 2012; Başar, 2017).

İstenmeyen gebelikler, kadının sağlığını etkileyen çok stresli olaylardır. Bir gebeliği sonlandırma kararı kadının suçluluk, pişmanlık veya kayıp duygularını yaşamasına neden olmakta ve ruh sağlığı bozulabilmektedir. Ayrıca özellikle sağlıksız düşük yapan kadınlarda tamamlanmamış düşük, sepsis, kanama, uterin perforasyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Uzun dönemde kronik pelvik ağrı, pelvik inflamatuvar hastalık, infertilite, ektopik gebelik ve prematür doğum gibi komplikasyonlar görülebilmekte, kadının sağlığı olumsuz yönde etkilenebilmektedir (Koyun et al., 2011). TNSA 2018 verilerine göre anne ve çocuk sağlığına olumsuz etkileri bulunan ve ölümlere yol açabilen yüksek riskli gebelikler hala yaygın olarak görülmektedir. Son beş yılda doğum yapan kadınların %27'si tekli yüksek risk kategorisinde, %9'u ise daha da riskli olan çoklu yüksek risk kategorisindedir.

### ***Kadın Sağlığı İçin;***

- Sağlık sistemleri, kadınların üremenin ötesindeki farklı sağlık ihtiyaçlarına kör olarak adlandırılacak sistemlerdir. Farklı sağlık ihtiyaçlarına da odaklanması gerekmektedir.

- Sağlık sistemleri, yetişkin kadınların hayatlarını yaşadıkları ve sağlık ve refahın yaratıldığı daha geniş sosyal, ekonomik ve kültürel ortamlara daha fazla odaklanılarak tasarlanmalıdır.

- Kadınların bulaşıcı olmayan hastalıklara yönelik riskleri ve koruyucu faktörleri bölgesel ya da ülkeler arası düzeylerde değişiklik göstermektedir. Kadınların sağlık sorunlarını önlemek ve ele alabilmek için sağlığı geliştirme mesajları ve sağlık hizmeti yanıtlarının bu değişiklikleri yansıtması gerekmektedir.

- Politika, kadınların kendi cinsel sağlık ve üreme sağlıkları hakkında bilinçli seçimler yapmalarını sağlamak için bilgi ve hizmetlere erişimin sağlanmasında çok önemli bir role sahiptir.

- Gebelik nedeniyle ölüm ve morbidite kadınları etkilemeye devam etmektedir. Politikalar, kanıta dayalı bilgiler ve sağlık hizmeti yanıtları, alta yatan eşitsizlikleri ele almalıdır.

- Kadına yönelik şiddet gibi sağlık üzerinde güçlü etkisi olan sorunlara verilen yanıtlar tek başına sağlık sektörü tarafından çözülemez, ancak diğer sektörlerle işbirliği içinde çözülebilir (WHO, 2015).

***-Menopoz ve menopoz sonrası dönem (50+ yaş):*** Kadınlarının sağlık sorunlarının en fazla ihmal edildiği dönemdir. Bu dönem içinde karşılaşılan sorunlar çoğunlukla kadının cinsiyeti ya da üreme fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmemektedir. Kadınların bu dönem içerisinde yaşadığı sorunlar; menopozal semptomlar, malignansiler, kardiyovasküler hastalıklar, osteo-

poroz, desensus–prolapsus ve şiddet olarak sıralanabilir (Akın & Özvarış, 2012). Bu dönemde kadınların sağlık hizmetlerine yeterince erişebilmesinin önündeki en büyük engeller; sağlık bakım hizmetlerine erişimin zaman ve para yönünden maliyetli olması, sigortaların yaşlıyı kapsamaması, düzenli gelirlerinin olmaması, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda temel sağlık hizmetlerinin yaşlılar yerine ana çocuk sağlığı gibi başka gruplar üzerine yoğunlaşması ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda halen palyatif bakımın yetersiz olmasıdır (Williams, 2011).

### ***-Menopoz ve Menopoz Sonrası Dönem İçin;***

- Nüfusun önemli bir bölümünü yaşlı kadınlar oluşturmaktadır. Cinsiyet ve sosyal belirleyicilerin yaşlı kadınların sağlığını nasıl etkilediğine ilişkin veri toplama çalışmaları, özellikle AB dışındaki ülkelerde yaşayan kadınları ve 85 yaşın üzerindeki kadınları kapsayacak şekilde iyileştirilmelidir.

- Sağlık sistemleri ve hizmetleri, daha geniş sosyal hizmetlerle koordinasyon içinde, erken yaş dönemlerinden itibaren sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmeye odaklanmalıdır.

- Sistemlerin ve hizmetlerin, yaşlı kadınların sağlıklı ve tatmin edici bir yaşama kavuşabilmelerini sağlamak için erişilebilirliği, kullanılabilirliği, kabul edilebilirliği ve kaliteyi sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.

- Kadınların klinik araştırmalara düşük katılımı, cinsiyet yanlılığına ve sağlık profesyonelleri arasında cinsiyete özgü farklılıkların yaşam süresi üzerine etkisi konusunda bilinçsizliğe neden olabilmektedir. Komorbiditeler ve yaşam süresi dikkate alınarak birden fazla ilaç alan yaşlı kadınlar klinik araştırmalara dahil edilmelidir (WHO, 2015).

### **Kadın ve Sağlıkta Eşitsizlik**

Eşitsizlik etik boyutu olan, gereksiz, önlenebilir ve aynı zamanda adil olmayan farklılıklar anlamına gelmektedir. (Bahar & Gördes Aydoğdu, 2011). Eşitsizliklerin varlığı bir insan hakları sorunu olup insan haklarının eşit kullanılmaması, yani hak ihlalleri sonucu ortaya çıkmaktadır (Akın, 2018b). Eşitsizlikler toplum sağlığının geliştirilmesinin önündeki önemli bir engeldir. Bu sorun yalnızca düşük geliri ülkelere özgü değildir, varlıklı ülkelerde yaşayan dezavantajlı grupların da sorunudur (Öztek, 2018).

Sağlık çeşitli uluslararası belgelerde bir insan hakkı olarak kabul edilmiştir ve devletler bu hakkı gerçekleştirmekle yükümlü kılınmıştır. Buna karşın hem dünyanın farklı bölgeleri ve ülkeler arasında hem de ülke içinde farklı gruplarda sağlık alanında eşitsizlikler görülmektedir. (Bilgili Aykut & Üner, 2018). Sağlıkta eşitsizlik, sağlık durumuna etkisi olan sosyal etmenlerin ya da sağlık sistemindeki yetersizliklerin etkileriyle bireylerin ya da toplumun sağlığında önlenebilir ve kabul edilemez bozulmaların

oluşmasıdır (Şimşek & Kılıç, 2012). Diğer bir ifadeyle, dezavantajlı veya ayrımcılığa uğrayan grupların avantajlı olan gruplara nazaran sistematik olarak daha kötü sağlık durumuna sahip olmalarını ifade eden sağlık eşitsizlikleri, toplumsal cinsiyet eşitsizlikleriyle kesişmektedir (Şavran, 2014). Toplumsal cinsiyet ayrımcılığı, sağlığın en önemli sosyal belirleyicilerinden biridir ve diğer ayrımcılık zeminleri olan sınıf, yaş, ırk, engellilik, cinsel yönelim ve cinsiyet kimliği gibi faktörlerle etkileşerek yaşam boyu bireylerin sağlığını etkilemektedir (Türkçelik & Akın, 2018).

Sağlıkta eşitsizlik denildiği zaman iki ana bileşen akla gelmektedir: Sağlık hizmetlerine erişme ve yararlanmadaki eşitsizlik ve sağlığın sosyal belirleyicilerindeki eşitsizlik. Birincisi toplumsal düzeyde ülkenin sağlık hizmetlerinin yapılmasıyla bağlantılıyken, ikincisi daha ziyade bireysel özelliklere dayanmaktadır (Şimşek, 2012). Sağlıkta eşitsizlik, öncelikle artan morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Diğer bir önemli boyutsa kötü fiziksel ve mental sağlıktır (Tanaka, 2018).

Sosyo-ekonomik eşitsizlikler sosyal, ekonomik ve çevresel risk faktörlerine eşit olmayan maruziyet ile ilişkilidir ve bu da sağlık eşitsizliklerine katkıda bulunmaktadır (Thomson et al., 2016). Ekonomik kaynaklara erişimdeki eşitsizlikler ve kadınların fiziksel hareketliliğini kısıtlayan sosyal ve kültürel zorunluluklar nedeni ile kadınlar kendi kendilerini tedavi edebilmekte, vasıfsız kişilerden sağlık hizmeti alabilmekte, erkeklerden daha fazla oranlarla lisanssız ilaç kullanabilmektedir (Ahmed et al., 2003). Sosyoekonomik eşitsizlikler ile yaralanmaya bağlı ölüm oranı arasında da ilişki de bulunmaktadır (Gotsens et al., 2013). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada gelir ve ölüm oranı arasındaki ilişkinin son yirmi yılda daha belirgin hale geldiği ve artan eşitsizliklerin olası temel nedeninin düşük gelir olduğu bildirilmiştir (Tarkiainen et al., 2013). Daha yüksek gelir, istihdam ve eğitim fırsatlarına sahip kişilerin daha düşük ölüm ve hastalık oranına sahip olduğu belirtilmektedir (Graham, 2007).

İrk / etnik kökende kötü sağlıkla ilişkilendirilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada Afrikalı Amerikalıların, Kafkasyalılara göre daha düşük sağlık ve psikolojik refah, erken ölüm riski ve daha kötü sağlık koşullarına sahip olduğu belirlenmiştir (Kail & Taylor, 2014). Başla bir çalışmada ABD’deki azınlıkların (yüksek eğitim seviyesine sahip olanlar bile) beyaz meslektaşlarından daha kötü sağlık sonuçlarına ve sağlık eşitsizliklerine sahip olduğu bulunmuştur (Holmes & Zajacova, 2014). Diğer bir çalışmada ise göçmen kadınların sağlıklarının erkeklerden daha kötü olduğu saptanmıştır (Dias et al., 2013). Politikacılar, araştırmacılar ve halk sağlığı pratisyenleri ise uzun zamandır yalnızca genel nüfusun sağlığını iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda coğrafya, ırk / etnik köken, sosyoekonomik durum (SES) ve diğer sosyal faktörlere bağlı olarak sağlıktaki farklılıkları azaltmak veya ortadan kaldırmak için uzun zamandır uğraşmaktadır (Ar-

cayaet al.,2015).

Bireylerin sağlık hizmetlerinden yararlanma düzeylerini; istihdam durumu, gelir ve eğitim düzeyi, ekonomi kaynakları üzerinde kontrol düzeyi, tıbbi bakımın erişilebilirlik düzeyi, sigorta kapsamına girme durumu, sağlıkla ilgili beklentiler, yardım alma davranışında başkalarının rolü, cinsiyete dayalı rol ve etkinlikler ve karar verme gücü gibi faktörler etkilemektedir (Gönç Şavran, 2014). Kadınlar arasında morbidite oranı daha fazladır ve kadınlar sağlık hizmetlerine erkeklerden daha fazla ihtiyaç duyabilmektedir (Manuel, 2018). Ancak kadınlar çoğu zaman sağlık hizmetlerine ulaşamamaktadır. Kadınlar sağlık hizmetlerine ulaşabilse bile sağlık hizmeti verenler cinsiyetçi bakış açısına sahip olabilmekte, bu algı sonucunda tedavi sürecinde erkek hastalara oranla kadın hastalar daha az ilgi ve özen görebilmekte ve daha düşük düzeyde bilgilendirme yapılabilmektedir (Bönte, 2008). Ayrıca sağlık hizmeti verenlerin onları dinlemeye ve açıklama yapmaya zaman ayırmaması, kadınların geleneksel tedavileri daha fazla kullanmalarına yol açabilmektedir (Gönç Şavran, 2014). Kadınlar daha fazla sağlık hizmeti kullansa bile bu durum onların ihtiyaçlarının karşılandığı anlamına gelmemektedir. Nitekim, yapılan çalışmalar, daha fazla hizmet kullanımına rağmen, kadınların erkeklere kıyasla karşılanmamış sağlık hizmeti ihtiyaçları için daha yüksek bir riske sahip olduğunu göstermektedir (Manuel, 2018). Benzer biçimde kadınlar erkeklerden daha kötü sağlık deneyimine sahip olduklarından sağlık ve sağlık hizmetlerinin kullanımında cinsiyet farklılıklarını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Chunet al., 2008; Gerritsen &Devill'e, 2009; Van Oyen et al., 2013).

Dezevantajlı kadınların sayısının fazla olması ve sorunların büyüklüğü nedeniyle, sağlıkta cinsiyet eşitliğini iyileştirmek ve kadınların sağlık haklarını ele almak için harekete geçmek, sağlık eşitsizliklerini azaltmanın ve sağlık kaynaklarının etkin kullanımını sağlamanın en doğrudan ve etkili yollarından biridir (Tiwari et al., 2020). Sağlık eşitsizliklerini azaltabilmek için; sağlık politikaları gözden geçirilerek koruyucu sağlık hizmetlerine ağırlık verilmeli, uluslararası dayanışmalar artırılmalı, sağlık açısından herkese eşit fırsatlar tanınmalı, gereksinimi olana daha fazla hizmet sağlanmalı, bu felsefe ile sağlık hizmetlerinin sunumu yapılandırılmalıdır (Bahar& Gördes Aydoğdu, 2011).

### **Sonuç**

Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki toplumsal cinsiyet algısı kadın sağlığını olumsuz etkilemekte, kadınlar birçok konuda erkeklerden geri kalmakta, sağlık eşitsizlikleri de kadın sağlığını olumsuz etkileyen güçlü bir faktör olarak halen karşımıza çıkmaktadır. Sağlıkta eşitlik öncelikle bir insan hakkıdır. İnsan hakları gereği kadınlarında erkeklerle eşit düzeyde kaliteli ve yeterli düzeyde sağlık hizmeti alma hakkı bulunmaktadır. Bunun tek yolu ise sağlıktaki eşitsizlikleri ortadan kaldır-

maktır. Sağlık eşitsizliklerinin ortadan kaldırılması kadınların sağlıklı bir yaşam sürmelerine, yaşam kalitelerinin artmasına katkıda bulunacaktır. Toplumda konu ile ilgili bilinç ve farkındalık oluşturmada sağlık personellerine önemli görevler düşmektedir. Ayrıca ulusal ve uluslararası düzeydeki yaptırım ve uygulamalarda sağlık eşitsizliğinin ortadan kaldırılmasına katkıda bulunacaktır.

## Kaynaklar

1. Abhishek T, Singh SK, Manar MK, Mohan U, Panday K. Gender equity and equality in indian healthcare. *Galore International Journal of Health Sciences and Research*, 2020; 5(2): 26-34.
2. Adaçay FR. Toplumsal cinsiyetin yaratılması ve sürdürülmesinde temel kurumların rolü. *Uluslararası İnsan Çalışmaları Dergisi*, 2018: 345-363.
3. Ahmed SM, Adams AM, Chowdhury M, BhuiyaA. Changing health-seeking behavior in Matlab, Bangladesh: do development interventions matter?. *Health Policy and Planning*, 2003; 18(3):312.
4. Akın A. Toplumsal cinsiyet (gender) ayrımcılığı ve sağlık. *Toplum Hekimliği Bülteni*, 2007; 26(2): 1-9.
5. Akın A, Özvarış ŞB. Kadın sağlığı/üreme sağlığı ve aile planlaması. *Halk Sağlığı Temel Bilgiler Kitabı içinde (Editörler: Ç. Güler, L. Akın). Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 1. Cilt, Bölüm 6, s: 210-367, Ankara, 2012.*
6. Akın A, Türkçelik E. Sağlık hizmetlerine erişimde toplumsal cinsiyet eşitliği.CEİD Yayınları: 9. Sağlık Hizmetlerine Erişimde Toplumsal Cinsiyet Eşitliği Haritalama ve İzleme Çalışması. ISBN: 978-605-64847-8-0. Aralık, 2018.
7. Akın A. Eşitsizlikler ve Sağlık. Akın A, editör. Eşitsizlikler ve sağlık sonuçları. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri, p.1-5.Ankara:2018.
8. Altınova HH, Duyan V. Toplumsal cinsiyet algısı ölçeğinin geçerlik güvenirlik çalışması. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 2013; 24(2): 9-22.
9. Arcaya MC, Arcaya AL, Subramanian SV. Inequalities in health: definitions, concepts, and theories, *Global Health Action*, 2015; 8(1): 27106.
10. Bahar Z, Gördes Aydoğdu N. Sağlıkta eşitsizlik ve hemşirelik. *DEUHYO ED*, 2011; 4 (3): 131-136.
11. Başar F. Toplumsal cinsiyet eşitsizliği: kadın sağlığına etkisi. *ACU Sağlık Bil Derg*, 2017; (3):131-137.
12. Bilgili Aykut N, Üner S. Dünyada ve Türkiye’de üreme sağlığı bağlamında kadın sağlığında eşitsizliklerin irdelenmesi. Akın A, editör. Eşitsizlikler ve Sağlık Sonuçları. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri; p.34-40.Ankara:2018.
13. Bönnte M, von dem Knesebeck O, Siegrist, J, Marceau L, Link C, Arber S, Adams A, McKinlay JB. Women and men with coronary heart disease in three countries: are they treated differently?. *Womens Health Issues*, 2008; 18(3):197.

14. Coşkun A, Özdilek R. Toplumsal cinsiyet eşitsizliği: sağlığa yansımaları ve kadın sağlığı hemşiresinin rolü. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2012;9 (3): 30-39.
15. Çetinkaya K, Kodan, S. Ahıska Türks in Philadelphia: keeping cultural identity and religion in a multicultural environment. *International Journal of Social and Human Sciences*, 2012; (6): 398-403.
16. Chun H, Khang YH, Kim IH, Cho SI. Explaining gender differences in ill-health in South Korea: the roles of socio-structural, psychosocial, and behavioral factors. *Social Science & Medicine*, vol, 2008; 67(6): 988–1001.
17. Dias S, Gama A, Martins MO. Health status and preventative behaviors of immigrants by gender and origin: AP ortuguese cross-sectional study. *Nurs. Health Sci*, 2013; 15 (3): 309–317.
18. Dinç Kahraman S. Kadınların toplumsal cinsiyet eşitsizliğine yönelik görüşlerinin belirlenmesi. *DEUHYO ED*, 2010; 3 (1): 30-35.
19. Dökmen, ZY. Toplumsal cinsiyet: sosyal psikolojikaçıklamalar. (1. Basım). Sistem Yayıncılık. İstanbul, 2004.
20. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı. Toplumsal cinsiyet rolleri ve sağlık hizmetleri. Aralık, 2003. [http://halksagligi.med.ege.edu.tr/seminerler/200304/SaglikHizmetlerindeCinsiyetRolleri\\_AD.pdf](http://halksagligi.med.ege.edu.tr/seminerler/200304/SaglikHizmetlerindeCinsiyetRolleri_AD.pdf). Erişim Tarihi: 17.11.2020.
21. Gerritsen AA, Devill'e WL. Gender differences in health and health care utilisation in various ethnic groups in the Netherlands: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2009; 9(109): 1-7.
22. Ghazal Read J, Gorman B. Gender and health inequality. *Annu. Rev Sociol*, 2010; 36: 371–386.
23. Gotsens M, Mari-Dell'Olmo M, Pérez K, Palència L, Martínez-Beneito M, Rodríguez- Sanz M, Burström B, Costa G, Deboosere P, Domínguez-Berjón F, Džurová D, Gandarillas A, Hoffmann R, Kovacs K, Marinacci C, Martikainen P, Pikhart H, Rosicova K, Saez M, Santana P, Riegelning J, Schwierz C, Tarkiainen L, Borrell C. Socioeconomic inequalities in injury mortality in small areas of 15 European cities. *Health Place*, 2013; 24:165–172.
24. Gölbaşı Z. Adölesan dönem üreme sağlığı sorunları ve etkileyen faktörler. *Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2005;8:100–108.
25. Gönc Şavran T. Sağlıkta toplumsal cinsiyet eşitsizlikleri: Eskişehir'de kırsal ve kentsel alanlarda kadın sağlığı. *Fe Dergi*, 2014;6(1): 98-116.
26. Graham H. *Unequal lives: health and socioeconomic inequalities*. Maidenhead: Open University Press, 2007.
27. Heinz A, Catunda C, van Duin C, Torsheim T, Willems H. Patterns of health-related gender inequalities. a cluster analysis of 45 countries. *Journal of Adolescent Health*, 2020; 66:29-39.



28. Holmes C, Zajacova M. Education as “the great equalizer”: health benefits for black and white adults. *Soc. Sci*, 2014; 95 (4):1064–1085.
29. Kail B, Taylor M. Cumulative inequality and racial disparities in health: private insurance coverage and black/white differences in functional limitations. *J. Gerontol*, 2014; 69(5):798–808.
30. Koyun A, Taşkın L, Terzioğlu F. Yaşam dönemlerine göre kadın sağlığı ve ruhsal işlevler: hemşirelik yaklaşımlarının değerlendirilmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2011; (3):67–99.
31. Malmusi D, Vives A, Benach J, Borrell C. Gender inequalities in health: exploring the contribution of living conditions in the intersection of social class, *Global HealthAction*, 2014;7(1): 23189.
32. Manuel JI. Racial/ethnic and gender disparities in health care use and access. *HSR: Health Services Research*, 2018; 53:(3): 1407-1428
33. McCartney G, Popham F, McMaster R, Cumbers A. Defining health and health inequalities. *Public Health*, 2019;172: 2 2-3 0.
34. Öztekin Z. Sağlık politikaları ve eşitsizlikler. Akın A, editör. Eşitsizlikler ve sağlık sonuçları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018: 6-15.
35. Özvarış ŞB. Türkiye’de kadın sağlığındaki eşitsizlikler. *Toplum ve Hekim*, 2014; 29(1): 41-48.
36. Özvarış ŞB. Toplumsal cinsiyet, çalışma yaşamı ve kadın sağlığı. *Türk Tabipler Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 2015; 37-43.
37. Sezgin D. Toplumsal cinsiyet perspektifinde sağlık ve tıbbileştirme. *Sosyoloji Araştırmaları Dergisi*, 2015; 18(1): 153-186.
38. Scott, JW. Toplumsal Cinsiyet: Faydalı bir Tarihsel Analiz Kategorisi, (İstanbul, AgoraKitaplığı: Feminist Kitaplık: 152, 2007.
39. Şavran TG. Sağlıkta toplumsal cinsiyet eşitsizlikleri: Eskişehir’de kırsal ve kentsel alanlarda kadın sağlığı. *Fe J Fem Crit Dergi Fem Eleştiri*, 2014; 6(1):98-116.
40. Şimşek H. Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin kadın üreme sağlığına etkisi: Türkiye örneği. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;25:119–26.
41. Şimşek H, Kılıç B. Sağlıkta eşitsizliklerle ilgili temel kavramlar. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*, 2012; 10(2): 116-127.
42. Tanaka A, Shipley MJ, Welch CA, Groce NE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Brunner EJ. Socioeconomic inequality in recovery from poor physical and mental health in mid-life and early old age: prospective Whitehall II cohort study. *J Epidemiol Community Health*, 2018; 72: 309–313.
43. Tarkiainen L, Martikainen P, Laaksonen M. The changing relationship between income and mortality in Finland, 1988–2007. *J. Epidemiol. Community Health*, 2013; 67: 21–27.

44. T.C. Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü (KGSM). Toplumsal cinsiyet eşitliği ulusal eylem planı 2008-2013. Fersa Ofset. Ankara, 2008.
45. Thomson K, Bambra C, McNamara C, Huijts T, Todd A. The effects of public health policies on population health and health inequalities in European welfare states: protocol for an umbrella review. *Systematic Reviews*,2016; (5): 57.
46. Tiwari A, Singh SK, Manar MK, Mohan U, Panday K. Gender equity and equality in indian healthcare. *Galore International Journal of Health Sciences and Research*, 2020; 5(2): 26-34.
47. TNSA. Nüfus ve sağlık araştırması 2018. Kasım 2019. [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf). Erişim Tarihi:24.11.2020.
48. Türkçelik E, Akın A. Toplumsal cinsiyet, toplumsal cinsiyete dayalı eşitsizlikler ve sağlık. Akın A, editör. Eşitsizlikler ve sağlık sonuçları. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri; 46-54. Ankara, 2018.
49. Van Oyen H, Nusselder W, Jagger C, Kolip P, Cambois E, Robine JM. Gender differences in healthy life years within the EU: an exploration of the “health-survival” paradox”. *International Journal of Public Health*, 2013; 58(1): 143–155.
50. Williams J. Insights on Ageing: a survey report. Help Age Publication. 3-11. London, 2011.
51. WHO. Human rights and gender equality in health sector strategies. World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, 2011.
52. WHO. Beyond the mortality advantage Investigating women’s health in Europe. WHO Regional Office for Europe. UN City, Marmorvej 51. DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark, 2015.
53. WHOa. Women’s health. <https://www.who.int/health-topics/women-s-health/>. Erişim Tarihi:14.12.2020.
54. WHOb. High income women in Europe report better health. <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-determinants/gender/womens-health/womens-health-report/high-income-women-in-europe-report-better-health>
55. WHOc. 10 facts on women’s health. [www.who.int/gender](http://www.who.int/gender). Erişim Tarihi:14.12.2020.
56. Zare H, Trujillo AJ, Driessen J, Ghasemi M, Gallego G. Health inequalities and development plans in Iran; an analysis of the past three decades (1984–2010). *International Journal for Equity in Health*, 2014; 13: 42.

# Bölüm 60

## ORTAOKUL ÖĞRENCİLERİNİN BESLENME VE EGZERSİZ DAVRANIŞLARININ BELİRLENMESİ



*Adile TÜMER<sup>1</sup>*

*Havva AKPINAR<sup>2</sup>*

---

1 Dr. Öğretim Üyesi Adile TÜMER, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Muğla/ Türkiye. tadile@mu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3078-6468

2 Dr. Öğretim Üyesi Havva AKPINAR, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Muğla/ Türkiye. havvaakpinar@mu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6309-8135



## GİRİŞ

Adölesan dönemi, yaşam boyu devam eden alışkanlıkların yerleştiği önemli bir yaşam dönemidir. Ergenlik döneminin sağlıklı geçmesinin sağlıklı yetişkinler kazanılmasında çok önemlidir. (Vassigh 2012, Köksal & Küçükerdönmez 2018, Candan & Küçük, 2019, Yılmaz 2019). Adölesan döneminde beslenme davranışları gelişmekte, bireylerin besin tercihleri üzerindeki kontrolü artmakta, kilo durumunu etkileyen diyetel davranışlar oluşmakta ve bu dönemde edinilen davranışlar yetişkinliği de etkilemektedir (Schneider et al. 2016). Adölesan dönemindeki riskli sağlık davranışları, tütün/madde kullanımı, intihar, trafik kazası, güvensiz cinsel yaşam, yaralanma, şiddet, kötü beslenme ve fiziksel hareketsizliktir. Adölesanlarda ölüm sebepleri sigara/alkol/madde bağımlılıkları, fiziksel hareketsizlik, yetersiz/dengesiz beslenmedir (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi) (Torres & Nowson 2007).

Adölesanların beslenme durumlarını, kendi bedenleri ile ilgili düşünceleri, algıları, genetik faktörleri, yaşam tarzları, alışkanlıkları belirlemektedir (Vassigh 2012). Günümüzde sosyoekonomik/kültürel değişikliklerin sonucu olarak sağlıksız beslenme davranışları görülmektedir (Musaiger et al. 2016). Hareketsiz yaşam tarzı, yanlış beslenme ve psikolojik faktörlere bağlı olarak obezite olmakta ve durum önemli bir halk sağlığı sorunudur (Yeşilfidan & Adana, 2019). Bunun yanı sıra, adölesan döneminde beslenme bozukluğu büyüme/gelişme geriliği, obezite, anemi, ders başarı düşüklüğü, psikiyatrik rahatsızlık, yetişkinlikte hastalıklara neden olmaktadır (Sağlan & Bilge 2018).

Fiziksel aktivite adölesan dönemde büyüme/gelişmeyi, kas iskelet sistemi sağlığını sağlamaktadır ve ruhsal sağlık açısından da olumlu etkilere sahiptir (Sağlan & Bilge 2018). Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite olası riskleri azaltır, sağlıklı yetişkin birey olmaya imkân verir (Baddou et al. 2018). Yapılan bir çalışmada (Rezende et al. 2015), fiziksel olarak aktif olan gençlerin, kalp/solunum sisteminin sağlıklı, yağlanma oranları az, güçlü kas/kemikleri vardır ve ruhsal sağlıklarının daha iyidir.

Sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının bir yönü beslenme olmakla birlikte bir diğer yönü egzersiz/fiziksel aktivitedir. Hareketsizliğin sebep olduğu fiziksel, mental problemlerin toplumlar için endişe verici olduğu otoriteler tarafından kabul edilmektedir. Düzenli yapılan fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme kronik hastalıkların ortaya çıkmasında büyük öneme sahiptir. Son yıllarda çocuklarda ve gençlerde obezitenin arttığı, çocuklarda obezite sorunu iki kat artarken, gençlerde bu artışın üç kat olduğu belirtilmektedir (Şanlıer ve ark. 2009, Kalay ve Türkmen 2015, Keskin ve ark. 2017, Akan 2018, Ekici ve Yıldız 2018).

Son yıllarda ergenlerin beslenme düzenlerinin farklılaştığı/plansız yemenin arttığı, yeme alışkanlığıyla ilgili aile/arkadaşlarından etkilendikleri, kahvaltıyı atladıkları, atıştırma yemek/meşrubat gibi sağlıksız yiyecek tüketiminin arttığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (Rakıcıoğlu & Akal 2011, Musaiger et al. 2016, Michels et al. 2018). Ayrıca, erişkinliğe geçiş dönemlerinde gençlerin, yetersiz ve dengesiz beslendikleri, dolayısıyla kronik hastalıklar için risk grubu olabilecekleri ve beslenme bozukluklarının da daha çok adölesan dönemde görülmesi, bu dönemin önemini göstermektedir (Şanlıer ve ark. 2009, Kalay & Türkmen, 2015).

Kişilerin yetişkinlikte olumlu sosyal ilişkiler kurabilmesi sağlıklı bir adölesan dönemi geçirmesi gerekmektedir. Toplumun sağlıklı ruh sağlığına sahip bireylerden oluşmasında kişilerin gençlik dönemlerinin fiziksel/ruhsal yönden sağlıklı geçmesi çok önemlidir. Adölesanların ruh sağlıklarının iyi olması sosyal ilişkilerini, benlik saygılarını, olumlu davranışta bulunma durumlarını, okula devamlılıklarını, akademik başarılarını arttırmaktadır. Ayrıca gençlerin ruhsal yönden iyi olmaları, onların gelecekle ilgili amaçlarının olmasının yanında, olumlu problem çözme becerisine sahip ve sosyal yönden iyi olmalarına da sebep olmaktadır. Bütün bu noktalar göz önüne alındığında, adölesanların sağlıklı gelişimleri (duygusal, sosyal, fiziksel, bilişsel, eğitimle ilgili) için ruhsal yönden iyi olmaları gerekmektedir (Serin & Şanlıer 2018, Yeşilfidan & Adana, 2019, Yılmaz, 2019). Yapılan deneysel bir çalışmada (Ekici & Yıldız, 2018) kilo yönetimi programı uygulanan ergenlerin gelişimlerinin normal olduğu ve kilo almalarının az olduğu belirlenmiştir. Bu amaçla okul yöneticileri, aileler, okul hemşirelerinin birlikte çalışmaları, deneysel programlar, eğitimler yapılması büyük önem taşımaktadır.

## AMAÇ

Bu çalışmada, ortaokul öğrencilerinin beslenme, egzersiz davranışları ve bunlara etkili olan değişkenlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel olarak tasarlanan bu çalışma, 2014 yılında Muğla il merkezinde, bir ortaokulda yapılmıştır (N=400). Örneklemeye yapılmamış, gönüllü/çalışmayı kabul eden 271 öğrenciden veri toplanmıştır. Veri toplamada “Sosyo-demografik Soru Formu” ve “Beslenme Egzersiz Davranışı Ölçeği (BEDÖ)” kullanılmıştır.

**“Sosyo-demografik Soru Formu”:** Araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan bu formda öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerini (yaş, cinsiyet, sınıf, aile tipi, anne mesleği, baba mesleği, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, gelir düzeyi, okul başarısı, sağlık durumu vb.) belirlemeye yönelik sorular yer almıştır.

**“Beslenme Egzersiz Davranış Ölçeği (BEDÖ)”**: “Beslenme Egzersiz Davranış Ölçeği (BEDÖ), öğrencilerin beslenme ile ilgili davranışlarını belirlemek amacı ile Yurt (2008) tarafından geliştirilmiştir. BEDÖ 45 madde ve dört alt faktörden (Faktör 1- Psikolojik/bağımlı yeme davranışı, Faktör 2- Sağlıklı beslenme-egzersiz davranışı, Faktör 3- Sağlıksız beslenme-egzersiz davranışı, Faktör 4- Öğün düzeni) oluşan beşli likert tipi bir ölçektir. Ölçekteki olumlu ifadeler; “Beni tamamen tanımlıyor= 5”, “Beni oldukça tanımlıyor=4”, “Beni biraz tanımlıyor=3”, “Beni çok az tanımlıyor=2” ve “Beni hiç tanımlamıyor=1” şeklinde puanlanmıştır. Ölçekte her soru için verilen puanlar esas alınır Ancak; 7,8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 22, 30, 31, 32, 34, 35,36, 37, 38, 39, 42, 43 numaralı maddeler ifade olarak olumlu olmasına rağmen davranış açısından olumsuzluğu ifade etmektedir. Ölçek puanları ölçek alt boyutlarından alınan puanlar doğrultusunda değerlendirilir”.

**“Faktör 1- Psikolojik/Bağımlı Yeme Davranışı**: 11 madde içerir (7,8,10,20,22,34,35,36,37,38,39), puan dağılımı 11-55 arasındadır. Düşük puan psikolojik/bağımlı yeme davranışının olmadığını, yüksek puan psikolojik/bağımlı yeme davranışının olduğunu gösterir”.

**“ Faktör 2- Sağlıklı Beslenme-Egzersiz Davranışı**: 14 madde içerir (13,16,19,23,24,25,26,27,28,33,40,41,44,45), puan dağılımı 14-70 arasındadır. Düşük puan sağlıklı beslenme-egzersiz davranışının yetersiz olduğunu, yüksek puan sağlıklı beslenme-egzersiz davranışının yeterli olduğunu gösterir”.

**“Faktör 3- Sağlıksız Beslenme-Egzersiz Davranışı**: 14 madde içerir (9,11,12,14,15,17,18,21,29,30,31,32,42,43), puan dağılımı 14-70 arasındadır. Düşük puan sağlıksız beslenme-egzersiz davranışının olmadığını, yüksek puan sağlıksız beslenme-egzersiz davranışının olduğunu gösterir”.

**“Faktör 4- Öğün Düzeni**: 6 madde içerir (1,2,3,4,5,6), puan dağılımı 6-30 arasındadır. Düşük puan öğün düzeninin kötü olduğunu, yüksek puan öğün düzeninin iyi olduğunu gösterir. Ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0,85'tir” (Yurt 2008, Yurt ve ark. 2016). Bu çalışmada ise ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0.81 olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın yürütülebilmesi için, ölçeği geliştiren yazardan ölçeği kullanma izni, “Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu’ndan onay (13.02.2014 tarihli kabul kararı)”, “Muğla Valiliği İl Millî Eğitim Müdürlüğü’nden” kurum izni, öğrenci ve ailelerinden yazılı izin alınmıştır. Öğrencilere araştırmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verilmiştir.

Araştırma verileri sınıf ortamında gözlem altında toplanmıştır. Elde edilen veriler “SPSS 16.0 paket programında, tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma), bağımsız guruplarda t testi ve tek

yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < .05$  olarak kabul edilmiştir”.

## BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması  $12.8 \pm 0.95$  (min:11, max:14), %55’inin cinsiyeti kadındır. Öğrencilerin %36.5’i 7. sınıfta öğrenim görmekte, %89.7’si çekirdek aileye sahip, %45.4’ünün annesi ev hanımı, %57.2’sinin babası memurdur. Ayrıca, öğrencilerin annesinin %46.5’nin, babasının %60.9’unun üniversite mezunu olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun yanı sıra, öğrencilerin %51.3’ünün ailesinin gelir düzeyinin iyi, %46.5’inin okul başarısının çok iyi ve %55.4’ünün sağlık durumunun çok iyi olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrencilerin Sosyo-demografik Özellikleri

Değişkenler	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	149	55
Erkek	122	45
<b>Sınıfı</b>		
5	32	11.8
6	78	28.8
7	99	36.5
8	62	22.9
<b>Aile tipi</b>		
Çekirdek	243	89.7
Geniş	13	4.8
Parçalanmış	15	5.5
<b>Anne mesleği</b>		
Ev hanımı	123	45.4
Memur	123	45.4
İşçi	13	4.8
Emekli	12	4.4
<b>Baba mesleği</b>		
Memur	155	57.2
İşçi	27	10.0
Emekli	27	10.0
Serbest	62	22.9
<b>Anne eğitim düzeyi</b>		
Okuryazar değil	2	0.7
Okuryazar+ilkokul	39	14.4
Ortaokul	29	10.7
Lise	75	27.7
Üniversite	126	46.5
<b>Baba eğitim düzeyi</b>		
Okuryazar+ilkokul	24	8.9
Ortaokul	22	8.1
Lise	60	22.1
Üniversite	165	60.9
<b>Aile gelir düzeyi</b>		
İyi	139	51.3
Orta	127	46.9
Kötü	5	1.8
<b>Okul başarı durumu</b>		
Çok iyi	126	46.5
İyi	103	38.0
Orta	36	13.3
Kötü	6	2.2
<b>Sağlık algısı</b>		
Çok iyi	150	55.4
İyi	94	34.7
Orta	19	7.0
Kötü	4	1.5
Çok kötü	4	1.5
Toplam	271	100



Öğrencilerin “BEDÖ psikolojik/bağımlı yemek yeme alt boyut puan ortalamasının”  $30.08 \pm 0.61$ , “sağlıklı beslenme-egzersiz davranışı alt boyut puan ortalamasının”  $52.97 \pm 0.52$ , olarak saptanmıştır. Ayrıca, araştırmaya dâhil olan öğrencilerin “sağlıksız beslenme-egzersiz davranışı alt boyut puan ortalamasının”  $38.07 \pm 0.51$  ve “öğün düzeni alt boyut puan ortalamasının”  $25.75 \pm 0.23$  olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. “Beslenme Egzersiz Davranış Ölçeği (BEDÖ)” Alt Boyut Puan Ortalamaları

Alt Boyutları	Minimum	Maksimum	Ort±SS
“Psikolojik (Bağımlı) Yemek Yeme”	11	55	$30.08 \pm 0.61$
“Sağlıklı Beslenme-Egzersiz Davranışı”	29	70	$52.97 \pm 0.52$
“Sağlıksız Beslenme-Egzersiz Davranışı”	18	70	$38.07 \pm 0.51$
“Öğün Düzeni”	6	30	$25.75 \pm 0.23$

Öğrencilerin demografik özelliklerine göre “BEDÖ alt boyut puan ortalamaları” incelendiğinde, “psikolojik/bağımlı yemek yeme alt boyut puan ortalamaları” öğrencinin yaşı arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. “Psikolojik/bağımlı yemek yeme davranışının” yaşın artması ile arttığı görülmüştür ( $p < 0.05$ ). “Sağlıklı beslenme-egzersiz davranışı, sağlıksız-beslenme egzersiz davranış alt boyut” puan ortalamalarıyla öğrencinin yaşı arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. Buna göre yaş arttıkça “sağlıklı beslenme egzersiz davranışının” azaldığı saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Cinsiyete göre “sağlıksız beslenme- egzersiz ve öğün düzeni alt boyut” puan ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu; erkek öğrencilerin kız öğrencilerden daha yüksek puan aldığı (erkek öğrencilerin öğün düzeninin daha iyi olduğu) ortaya çıkmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 3).

“Sağlıklı beslenme-egzersiz davranışı alt boyut puan ortalamaları” değerlendirildiğinde, öğrencilerin annesi ortaokul mezunu, gelir düzeyi kötü, sağlık algısı çok iyi, okul başarısı kötü olanların ve beşinci sınıfta öğrenim görenlerin diğerlerine göre daha yüksek puan aldığı “(sağlıklı-beslenme egzersiz davranışını daha çok gösterdiği)” saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). “Öğün düzeni alt boyut puan ortalamalarına” bakılınca, öğrencilerden “babası üniversite mezunu, sağlık algısı çok iyi ve beşinci sınıfta olanların öğün düzeni alt boyut puan ortalamasının diğerlerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu (öğün düzeninin iyi olduğu)” ortaya çıkmıştır ( $p < 0.05$ ). “Psikolojik/bağımlı yemek yeme alt boyut puan ortalamaları” değerlendirildiğinde, “sağlık algısı çok kötü olan” ve sekizinci sınıfta öğrenim gören öğrencilerin “psikolojik/bağımlı yemek yeme alt boyut puan ortalamalarının” diğerlerine göre daha yüksek olduğu “(psikolojik/bağımlı yeme davranışları daha fazladır)” belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). “Sağlıksız beslenme-egzersiz davranışı alt boyut puan ortalamalarına” bakıldığında, “sağlık algısı çok kötü olanların diğerlerine göre sağlıksız beslenme-egzersiz davranışı alt

boyut puan ortalamasının” daha yüksek olduğu “(sağlıksız beslenme davranışını daha çok gösterdiği)” görülmektedir ( $p<0.05$ ) (Tablo 3).

Tablo 3. Öğrencilerin ve Ailelerinin Demografik Özelliklerine Göre “BEDÖ Puan Ortalaması” ve Karşılaştırılması

	“Psikolojik/ bağımlı yemek yeme” Ort±SS	“Sağlıklı beslenme- egzersiz davranışı” Ort±SS	“Sağlıksız beslenme- egzersiz davranışı” Ort±SS	“Öğün düzeni” Ort±SS
<b>Öğrencinin yaşı</b>				
11	25.57±10.65	<b>56.76±7.76</b>	36.73±8.60	<b>27.26±3.19</b>
12	27.54±9.31	54.21±9.35	35.80±7.82	26.09±3.91
13	31.65±10.40	53.32±8.21	38.94±8.43	25.61±3.60
14	<b>31.70±9.81</b>	50.30±8.38	<b>39.31±8.86</b>	25.16±4.46
<i>F testi</i>	4.691	4.873	2.741	2.108
<i>P</i>	<b>0.003</b>	<b>0.003</b>	<b>0.044</b>	0.099
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	29.26±10.97	52.53±8.49	36.74±8.65	25.0±4.56
Erkek	31.09±9.11	53.52±8.94	<b>39.70±8.09</b>	<b>26.68±2.74</b>
<i>t testi</i>	-1.47	-0.936	-2.883	-3.567
<i>P</i>	0.142	0.352	<b>0.004</b>	<b>0.000</b>
<b>Anne Eğitim Düzeyi</b>				
Okuryazar değil	36.50±2.12	53.50±0.70	44.50±12.02	25.50±0.70
İlkokul	28.92±8.48	48.33±8.16	37.38±6.98	23.89±4.41
Ortaokul	30.0±11.93	<b>58.10±7.66</b>	39.20±9.58	25.93±3.25
Lise	31.40±10.19	53.04±9.06	38.54±8.34	25.61±3.93
Üniversite	29.57±10.35	53.19±8.27	37.65±8.81	26.38±3.82
<i>F testi</i>	0.710	5.692	0.608	3.094
<i>P</i>	0.585	<b>0.000</b>	0.657	0.016
<b>Baba Eğitim Düzeyi</b>				
İlkokul	28.45±9.42	51.0±7.68	36.83±7.96	23.91±4.17
Ortaokul	32.45±9.41	55.22±9.47	39.86±8.40	24.86±3.32
Lise	30.81±10.16	52.45±9.11	38.56±8.02	25.53±4.18
Üniversite	29.73±10.43	53.15±8.56	37.84±8.81	<b>26.22±3.81</b>
<i>F testi</i>	0.763	1.002	0.598	3.025
<i>P</i>	0.516	0.393	0.617	<b>0.030</b>
<b>Aile Gelir Düzeyi</b>				
İyi	28.77±10.69	54.41±8.71	37.19±8.51	26.01±4.33
Orta	31.29±9.36	51.23±8.45	38.96±8.43	25.57±3.39
Kötü	35.60±13.20	57.20±6.37	40.0±10.07	23.20±5.06
<i>F testi</i>	2.809	5.198	1.574	1.490
<i>P</i>	0.062	<b>0.006</b>	0.209	0.227

<b>Sağlık Algısı</b>				
Çok iyi	29.66±10.63	<b>54.64±8.21</b>	37.99±8.50	<b>26.44±3.51</b>
İyi	29.42±8.22	51.46±8.12	37.08±7.79	25.57±3.53
Orta	34.94±11.94	49.57±9.77	41.78±8.35	22.63±5.33
Kötü	26.0±14.65	46.75±16.04	36.25±12.63	21.0±6.97
Çok kötü	<b>42.25±13.59</b>	48.50±14.45	<b>48.75±14.45</b>	23.75±7.5
<i>F testi</i>	2.901	3.727	2.918	6.372
<i>P</i>	<b>0.022</b>	<b>0.006</b>	<b>0.022</b>	<b>0.000</b>
<b>Sınıfı</b>				
5	26.15±9.75	<b>56.15±8.39</b>	36.84±7.79	<b>27.18±2.94</b>
6	28.66±10.36	55.14±8.24	36.30±8.14	26.14±4.03
7	31.34±9.92	52.36±8.60	38.79±8.45	25.52±3.58
8	<b>31.88±10.09</b>	49.59±8.40	39.79±9.12	24.90±4.58
<i>F testi</i>	3.314	6.725	2.454	2.790
<i>P</i>	<b>0.021</b>	<b>0.000</b>	0.064	<b>0.041</b>
<b>Okul Başarısı</b>				
İyi	28.77±10.69	54.41±8.71	37.19±8.51	26.01±4.33
Orta	31.29±9.36	51.23±8.45	38.96±8.43	25.57±3.39
Kötü	35.60±13.20	<b>57.20±6.37</b>	40.0±10.07	23.20±5.06
<i>F testi</i>	2.809	5.198	1.574	1.490
<i>P</i>	0.062	<b>0.006</b>	0.209	0.227

## TARTIŞMA

Katılımcıların beslenme egzersiz davranışları ve etkili olabilecek değişkenlerin belirlenmesi amacı ile yapılan bu çalışmada cinsiyetin, anne ve baba eğitim düzeyinin, ailenin gelir düzeyinin, sağlık algısının, sınıfının, okul başarısının etkili değişkenler olduğu belirlenmiştir.

“BEDÖ puan ortalamalarının (psikolojik yemek yeme davranışı= 30.08±0.61, sağlıklı beslenme egzersiz davranışı=52.97±0.52, sağlıklı beslenme egzersiz davranışı= 38.07±0.51, öğün düzeni=25.75±0.23)”. Araştırmada elde edilen sonuçların diğer çalışmaların (Yurt, 2008, Yurt ve ark. 2016, Kalay & Türkmen 2015, Ekici & Yıldız, 2018), bulgularına göre daha iyi düzeyde olduğu görülmüştür. Bu farklılığın okulda sunulan psikolojik ve rehberlik hizmetleri ve okul çevresinin sağlıklı beslenme ve spor olanakları ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Bu araştırmada, psikolojik yemek yeme davranışının yaşın artması ile arttığı görülmüştür. Psikolojik değişime bağlı olarak adolesan döneme yaklaştıkça gereksiniminden fazla yeme davranışı görülebilmektedir (Torres & Nowson, 2007). Kalay & Türkmen (2015)’in çalışmasında da yaş ile psikolojik yeme davranışı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada (Candan & Küçük, 2019) ise, ergenlerde yeme bağımlılığı olduğu, kızların erkeklere oranla daha fazla yeme bağımlılığı göster-

diği saptanmıştır. Aynı araştırmada (Candan & Küçük, 2019) ergenlerin yeme sorunu/aşırı yeme isteği olanların öğünleri tüketirken mutlu olduğu, duygu durum ile beslenme bağlantısı olduğunu ifade edenlerin ve yemek yemediği zaman bazen “hırçın/ keyifsiz” olanlarda yemeyle ilgili problem belirlenmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada (Akar, 2018), kendisini şişman olarak ifade eden adölesanların psikolojik (bağımlı) yeme davranışlarını daha fazla gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarıyla diğer çalışmaların sonuçları uyumlu bulunmuştur.

Araştırmada, sağlıklı beslenme egzersiz davranışı ile yaş, anne eğitim düzeyi, sağlık algısı, sınıfı arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Buna göre yaş arttıkça sağlıklı beslenme egzersiz davranışının azaldığı, annenin eğitim düzeyinin artmasının sağlıklı beslenme egzersiz davranışının arttırdığı, sağlık algısı iyi olanların sağlıklı beslenme egzersiz davranışının arttığı, bulunduğu sınıf büyüdükçe sağlıklı beslenme egzersiz davranışının azalmakta olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada (Akar, 2018), annesi ortaokul mezunu olan adölesanların ilkökul mezunu olan adölesanlara göre sağlıksız beslenme egzersiz davranışlarının daha çok gösterdiği, annesi okur-yazar olmayan adölesanların ise öğünlerinin daha düzensiz, babası okur-yazar olan adölesanların öğünlerinin düzensiz, babası üniversite mezunu adölesanların öğünlerinin daha düzenli olduğu saptanmıştır. Ayrıca ebeveynlerin beslenme tarzları ve şekillerinin çocukların beslenme, hareket davranışlarının oluşmasında çok büyük öneme sahip olduğu ifade edilmektedir (Şanlıer ve ark. 2009). Bu araştırmanın sonuçlarıyla diğer çalışmaların sonucu paralellik göstermekte ve adölesanların olumlu beslenme/egzersiz davranışları geliştirmesinde ebeveyn eğitiminin yüksek olmasının önemli olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada sağlıksız beslenme egzersiz davranışı ile yaş, cinsiyet ve sağlık algısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaşı büyük olanların yaşı küçük olanlara göre sağlıksız beslenme egzersiz davranışını daha çok gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu araştırmanın sonucuna benzer bir sonuç yapılan başka bir çalışmada (Akar, 2018) görülmüştür ve o çalışmada 11 yaşındaki adölesanların kendilerinden büyük olanlara göre daha fazla sağlıklı beslenme egzersiz davranışlarının olduğu saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada (Rakıcioğlu & Akal 2011), ergenlerin sağlıklı ve uygun beslenme davranışlarını oluşturmak ve etkin seçeneklere ulaşmak için gerekli bilgiye ve tecrübeye sahip olmadıkları ortaya çıkmıştır. Adölesan döneme girmenin bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Araştırmada erkeklerin sağlıksız beslenme egzersiz davranışlarının daha fazla olduğu bulunmuştur. Erkekler kızlara göre sağlıksız beslenme davranışını daha çok göstermektedir. Sağlık algısı çok kötü olanların diğerlerine göre sağlıksız beslenme davranışını daha çok gösterdiği belirlenmiştir. Keskin ve ark. (2017)'nin yaptıkları çalışmada kızların beslenme

alışkanlıklarının erkeklere göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. Bir diğer çalışmada (Bebiş ve Ark. 2015), ergenlerin yaklaşık %90'ının fastfood tarzında beslendikleri saptanmıştır. Elde edilen bulgular araştırma bulgularıyla paralellik göstermekte ve öğrencilerin sağlıksız beslenme davranışına açısından önemli risk taşıdıklarını ortaya koymaktadır.

Öğün düzeni ile cinsiyet, baba eğitim düzeyi, sağlık algısı ve sınıf arasında istatistiksel düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Erkeklerin, baba eğitim düzeyi yüksek olanların, sağlık algısı çok iyi olanların ve sınıfı küçük olanların öğün düzeni davranışının iyi düzeyde olduğu görülmüştür. Araştırma sonucumuz ile benzer olarak Kalay ve Türkmen (2015)'nin çalışmasında erkeklerin öğün düzeni konusunda daha iyi olduğu belirlenmiştir.

## SONUÇ

Bu araştırmanın sonucunda, çalışma kapsamına alınan öğrencilerin “sağlıklı beslenme-egzersiz davranışının” iyi düzeyde değerlendirildiği, ancak yaşa paralel “psikolojik-bağımlı yeme davranışı” ve “sağlıksız beslenme-egzersiz davranışı puanının” arttığı söylenebilir.

## ÖNERİLER

Çalışmanın sonuçlarına göre aşağıdaki maddeler önerilmektedir.

Öğrencilere, ailelere, öğretmenlere, belirli plan çerçevesinde aktif katılımı, uzun süreli, düzenli-dengeli beslenme ve egzersiz eğitimi verilmesi.

Okul, aile, öğrenci işbirliğiyle öğrencilerin fiziksel aktivitelerini arttırmaya yönelik girişimler yapılması.

Ergenlerin fiziksel görünüşlerindeki algılarının yeme davranışları üzerinde etkisi olacağı öngörülerek, öğrenci ve ailelerine öz saygı, beden imajı konularında bilgilendirmeler yapılması.

Ruhsal yönden kendini kötü hissetmeyle psikolojik yeme davranışı olduğundan, öğrencilerin ruhsal açıdan gelişimlerini sağlayacak, sorun çözme, iletişim, stres yönetimi gibi konularda eğitimlerin yapılması.

Ülke çapında, okullarda sağlık programlarının ve programlarda hemşirelerin görevlendirilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Akan M. (2018). Adölesanlarda Beslenme Egzersiz Davranışları İle Beden Kitle İndeksi Arasındaki İlişki. Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Melahat Akgün Kostak (Danışman), Edirne.
- Baddou I. El Hamdouchi A. El Harchaoui I. Benjeddou K. Saeid N. Elmezibri M. Aguenou H. (2018). Objectively measured physical activity and sedentary time among children and adolescents in Morocco: A cross-sectional study. *BioMed Research International*;01-07.
- Bebiş H. Akpınar D. Özdemir S. Kılıç S. (2015). Bir ortaöğretim okulundaki adölesanların sağlığı geliştirme davranışlarının incelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*;57: 129-135.
- Candan D. H. & Küçük L. (2019). Lise öğrencilerinde yeme bağımlılığı ve etkileyen faktörler. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*;10(1):12-19.
- Ekici E. & Yıldız A. (2018). Adölesanların kilo yönetiminde 5210 beslenme yönetimi programının etkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*;2(2):72-84.
- Kalay R. Türkmen A. S. (2015). Adölesanlarda beslenme ve egzersiz davranışlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Uluslararası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi*;5(4):1-12.
- Keskin K. Çubuk A. Alpkaya U. Öztürk Y. (2017). 12–14 yaş çocukların fiziksel aktivite düzeyleri ile beslenme davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi. *İstanbul Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi*;7(3):34-43.
- Köksal E. & Küçükdönmez Ö. (2018). Adölesan dönemde beslenme. *Türkiye Klinikleri*;46-52.
- Michels N. Vynckier L. Moreno L.A. et al. (2018). Mediation of psychosocial determinants in the relation between socio-economic status and adolescents' diet quality. *European Journal of Nutrition & Food Safety*;57(3),951-963.
- Musaiger A.O. Al-Khalifa F. Al-Mannai M. (2016). Obesity, unhealthy dietary habits and sedentary behaviors among university students in Sudan: growing risks for chronic diseases in a poor country. *Environmental Health and Preventive Medicine*;21(4),224-230.
- Rakıcıoğlu N. & Akal Y.E. (2011). Energy and nutrient intake and food patterns among Turkish university students. *Nutrition Research and Practice*;5(2):117-123.
- Rezende LFMd, Azeredo CM, Silva KS, Claro RM, França-Junior I, Peres MFT, et al. (2015). The Role of School Environment in Physical Activity among Brazilian Adolescents. *PLoS ONE*;10(6): e0131342.
- Sağlan Y. & Bilge U. (2018). Adölesan ve okul sağlığı. Ü. Aydoğan Ed. Adölesan Sağlığı ve Sorunları- II. *Türkiye Klinikleri*;11-6.

- Schneider BC, Dumith SdC, Lopes C, Severo M, Assunção MCF. (2016). How do tracking and changes in dietary pattern during adolescence relate to the amount of body fat in early adulthood? *PLoS ONE*;11(2):e0149299.
- Serin Y. & Şanlier N. (2018). Duygusal yeme, besin alımını etkileyen faktörler ve temel hemşirelik yaklaşımları. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*;9(2):135-146.
- Şanlier N. Konaklıoğlu E. Güçer E. (2009). Gençlerin beslenme, bilgi, alışkanlık ve davranışları ile beden kütle indeksleri arasındaki ilişki. *Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*;29(2):333-352.
- Torres S.J. & Nowson C.A. (2007). Relationship between stress, eating behavior and obesity. *Nutrition*;23(11-12):887-894.
- Vassigh G. (2012). Üniversite Öğrencilerinin Fiziksel Aktivite Durumları İle Sağlıklı Beslenme İndekslerinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Gülden Pekcan (Danışman). Ankara.
- Yeşilfidan D. & Adana F. (2019). Halk sağlığı hemşireliği bakış açısı ile ergenlerde obezite. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*;2(2):38-44.
- Yılmaz M. (2019). Adölesanda ruh sağlığının korunması ve geliştirilmesi. A. Çelebioğlu Ed. *Türkiye Klinikleri Adölesan Sağlığı ve Hemşirelik Yaklaşımları*;18-22.
- Yurt S. (2008). Fazla Kilolu Adölesanlara Uygulanan Motivasyon Görüşmelerinin Beslenme Tutumu, Davranışları Ve Kilo Üzerine Etkisi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ayşe Yıldız (Danışman), İstanbul.
- Yurt S. Save D. Yıldız A. (2016). Adölesanlar için beslenme egzersiz davranışlarını değerlendirme ölçüm aracının geliştirilmesi, geçerliliği ve güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics*;2(1):19-25.





# Bölüm 61

## EMBRYONİK VE İNDÜKLENMİŞ PLURİPOTENT KÖK HÜCRELERİN ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMALAR



*Leyla BAHAR<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üye. Leyla BAHAR, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp AD



## KÖK HÜCRELER

Farklı hücre tiplerine dönüşebilen ve yenilenebilme gücüne sahip olan hücrelere kök hücre denir. Kök hücreler son yıllarda, tıbbi uygulamalar-daki iyileştirici-yenileştirici potansiyel rollerinin varlığı nedeniyle araş-tırılmaktadır. Bu hücreler, aldıkları sinyal türlerine göre farklı hücrelere dönüşebilirler. Farklı hücrelere dönüşebilme potansiyelindeki en önemli etkenler dış uyaranlar ve genlerdir. Kök hücrelerin, vücudumuzda bulunan herhangi bir hücre topluluğunda hasar ya da ölüm meydana geldiğinde ih-tiyaç duyulan hücreye dönüşebilme potansiyelleri, gelecekte umut verici tedavi uygulamaları için önemlidir (van der Heyden, 3003; Şahin, 2005).

Kök hücreler, iki yavru hücreden yalnızca birinin farklılaştığı bir asi-metrik hücre bölünmesine uğrar. Bu, farklı transkripsiyon faktörlerinin, epigenetik modifikasyonların ve hormonların dahil olduğu karmaşık bir mekanizmadır. Yalnızca gelişimin en erken aşamalarında bulunan emb-riyonik kök hücreler (EKH'ler) ve fetal gelişim sırasında ortaya çıkan ve yaşam boyu kalan somatik (veya yetişkin) kök hücreler dahil olmak üzere iki geniş kök hücre türü vardır (Xie, 2014). EKH'ler, gelişmekte olan blas-tosistin (embriyonik 5. ila 6. günde) iç hücre kütesinden türetilir ve ek-todermal, mezodermal ve endodermal germ katmanlarından hücre tipleri üretme kabiliyetine sahip oldukları için pluripotent olarak sınıflandırılırlar. Mezenkimal Kök Hücre (MKH)'ler mezenkimal doku tiplerinin geliştiril-mesinde rol oynar ve göbek kordonu kanından veya Wharton jölesinden toplanabilir ve ayrıca kemik iliği ve yağ dokusu dahil olmak üzere birçok yetişkin kök hücre nişinde mevcuttur. Çok potansiyelli olarak sınıflandırılı-lan MKH'ler, ortak bir embriyonik kökeni, yani mezodermal germ tabaka-sını paylaşan birden çok hücre türü üretebilirler. Buna rağmen, MKH'lerin fenotipik ekspresyonu ve farklılaşma potansiyeli, köken aldıkları dokuya göre değişebilir (Hass R, 2011). Ayrıca, kanser kök hücreleri (KKH'ler) olarak adlandırılan kanserin başlamasından belirli bir kök benzeri hücre türünün sorumlu olduğu da öne sürülmektedir. KKH'lerin ya farklılaşmış kanser hücrelerinden ya da somatik kök hücrelerden kaynaklandığı düşü-nülmektedir (Xie, 2014).

Kök hücre tedavileriyle ilgili olarak; birkaç klinik öncesi çalışmalardaki tutarsızlıklar, potansiyel kök hücre tedavisinin insan klinik araştırmalarına geçişini engellemiştir. Aksine, hayvan modellerinde MKH tabanlı tedavile-rin kullanım kolaylığı ve izolasyonla birlikte, güvenliği ve etkinliğine iliş-kin kanıtlar, bazı insan klinik denemelerinin onaylanmasını desteklemiştir (Duncan T, 2017). Herhangi bir kök hücre tedavisi geliştirmenin önemli bir adımı, uygun hücre kaynağını seçmektir. Örneğin son Alzheimer Hastalığı çalışmaları en yaygın olarak kullanılan hücreler; embriyonik kök hücre-ler, mezenkimal kök hücreler, beyin kaynaklı nöral kök hücreler (NKH'ler) ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerdir (iPKH'ler) (Hass R, 2011).

Ortaya çıkan son kanıtlar, mikroRNA'ların (miRNA'lar) kök hücre fonksiyonunda yer alan kritik yolları düzenlediğini göstermektedir. MiRNA'lar, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan küçük kodlamayan RNA molekülleri sınıfıdır. Birçok hücre tipinde proliferasyon, farklılaşma, hayatta kalma ve apoptoz gibi temel biyolojik süreçlerin ince ayarına katılırlar. Kök hücrelerin hücre döngüsü ilerlemesini doğrudan veya dolaylı olarak koordine eden transkriptleri hedefleyen birkaç miRNA önerilmiştir. Ayrıca, önceki çalışmalar, miRNA'ların değiştirilmiş ekspresyon seviyelerinin, hücre döngüsü regülasyonunun kaybından dolayı kanser gibi patolojik koşullara katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, kök hücrelerde miRNA aracılı hücre döngüsünün düzenlenmesinin altında yatan kesin mekanizma hala tam olarak anlaşılmamıştır. Spesifik miRNA'ların embriyonik, somatik ve kanser kök hücrelerinde hücre döngüsü ile ilişkili molekülleri ve kontrol noktalarını kontrol edebileceği üzerinde durulmaktadır. MiRNA'ların kendini yenileme, proliferasyon ve farklılaşmadaki rolü hakkındaki son keşiflerin ışığında, bu araştırma alanındaki karmaşık mekanizmaları ve moleküler etkileşimleri ortaya çıkarmak çok önemlidir (Mens, M, 2018). Son 20 yıldır birçok çalışma, miRNA'ların kök hücreler dahil farklı hücre tiplerinde hücre döngüsü düzenlemesindeki önemini göstermiştir (Shim, 2016). MiRNA'ların kök hücre proliferasyonundaki rolü, ilk olarak miRNA biyogenezinin anahtar bileşenleri olan Dicer (ribonükleaz III enzimi) ve Dgcr8'den yoksun knockout farelerde gözlenmiştir (Wang, 2007). Dicer knockout farelerin embriyonik ölümcül olduğu ve Dicer eksikliği olan farelerden alınan EKH'lerin hücre döngüsü ilerlemesinde kusurlar olduğu tespit edilmiştir (Bernstein E, 2003).

Ortalama insan yaşam süresindeki artışa, artan kronik hastalık insidansı eşlik etmiştir (Torella, 2007). Bu kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar, bir dizi risk faktörünün sonucudur ve uzun süreli bir doğal seyir ve gelişimsel engellilik potansiyeli ile karakterizedir. Bu hastalıklar sadece yaygın değil, aynı zamanda agresiftir ve ölüm istatistiklerine hakimdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, örneğin kardiyovasküler hastalıklar (kalp krizi ve felç dahil) yılda 17,5 milyon kişiyle bulaşıcı olmayan hastalıklardan en çok ölümü temsil edip, bunu kanser (8,2 milyon) ve solunum yolu hastalıkları (4 milyon) izlemektedir (Leite, 2015). Canlılar için hayati işlevleri yerine getiren kalp, beyin, karaciğer gibi organlar önemli hasarlarla karşılaştıklarında, doğal olarak yenilenemezler. Bölünebilme ve farklılaşma yeteneklerine sahip olan kök hücrelerin bu özellikleri nedeniyle yaralanma veya hastalık nedeniyle hasara uğrayan organ ve dokuların yenilenebilmesinde kullanılabilirler. Günümüzde organ nakillerinin yerine ve organ nakli imkanı olmayan durumlarda, tedavi için kullanmak amacıyla kök hücrelerin kullanıldığı, hücresel tedaviler ile ilgili çalışmalar yapmaktadırlar. Kalp kasının yenilenmesi, diyabet hastalığı, romatizmal hastalıklar, sinir siste-

minin dejeneratif hastalıkları (Alzheimer, Parkinson), omurilik yaralanmaları, karaciğer hasarları gibi bozukluklarda kök hücreler kullanılmaktadır. Klinik olarak, ortopedik kusurlar, infertilite ve deri hastalıklarında da kök hücre tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Myelodisplastik sendromlar, akut ve kronik lösemiler, lenfoproliferatif, myeloproliferatif, ile fagositoz bozukluklar, kalıtsal bağışıklık sistemi hastalıkları, lizozomal depo hastalıkları gibi durumlarda da kök hücre tedavilerinden faydalanılmaktadır (Sağsöz, 2008; www.babycordturkey, 2006).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kök hücre tedavilerinde en sık kullanılan hücrelerden biri olan MKH'lerin birçok canlı türünün kemik iliğinde yer aldığı, in vitro koşullarda çoğaldığı ve hücrel tedavilerde kullanıldığı bilinmektedir. MKH'ler osteojenik, adipojenik, kondrojenik, kas, sinir v.b. hücrelere farklılaşabilme kapasiteleri olan multipotent özellikte ve kendini yenileyebilen hücrelerdir (Delorme, 2009). Önceki araştırmalar, özellikle mezenkimal kök hücre tedavilerinin etkilerini lokal engraftman ve doku tiplerine farklılaşma kapasitelerine bağlamıştır. Bununla birlikte son araştırmalar, implante olan hücrelerin uzun süre hayatta kalmadığını ve MKH tedavisinin faydalarının, ürettikleri çok çeşitli biyoaktif faktörlerden kaynaklanabileceğini ve önemli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde etkin bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Koşullandırılmış besiyeri veya eksozomlar gibi sekretom türevleri; üretim, depolama, işleme, ürün raf ömrü ve kullanıma hazır biyolojik bir ürün olarak potansiyelleri açısından hücreler için önemli avantajlar sunabilir. Bununla birlikte, bu ürünlerin güvenlik ve etkinlik profilini oluşturmak için üretim ve kalite kontrolünde düzenleyici zorunluluklara ihtiyaç olacaktır (Vizoso, 2017). MKH'lerin multipotent ve hematopoiesi destekleyen özellikleri yanısıra immünmodülatuar etkileri için yapılan birçok çalışma mevcuttur (Uccelli, 2007). Klinik öncesi ve klinik çalışmalarla; MKH'lerin anti- immün privilege (bağışıklık sistemi uyarılması) ve inflamatuvar etkisi olduğu bildirilmiştir (Nauta, 2007). Otoimmün ve kronik enflamatuvar hastalıklarda, MKH'lerin doku ve organ tamirinde immün baskılayıcı etki yaptığı bilinmektedir (Dimarino, 2013). Embriyonik ve uyarılmış pluripotent kök hücrelerden farklılaştırılan MKH'lerde NK hücrelerin ve lenfositlerin proliferasyonunu baskılayarak immünmodülatuar etki yaptığı gösterilmiştir (Tan, 2011). Hücrel tedavi uygulamalarında mezenkimal kök hücrelerin kullanılmasının, kemik iliği nakli yapılan hastalarda Graft Versus Host Hastalığı'nı (GVHH) azalttığı ve immün modülasyon oluşumunda katkı sağladığı gözlenmiştir. MKH'lerin salgıladıkları sitokin ve kemokinler benzeri mediatörler, immün sistem regülasyonunda, diğer hücrelerin çeşitli bölgelere yönelmesinde (homing) ve hücrelerin farklılaşmasında önemli işlevlere sahiptir. MKH'ler ayrıca lokalize hücrel kontakt ile de çevrelerindeki hücreleri etkileyebilmekte, etkilerini bu şekilde de göstermektedirler (Thomson JA,1998; Iliac D, 2011).

## EMBRİYONİK KÖK HÜCRELER (EKH)

Embriyonik Kök Hücreler (EKH); Embriyonik gelişim sırasında, blastosistlerin iç hücre kitlesinde yer alan hücrelerden pre-implantasyon döneminde elde edilirler. Bu hücrelerin özellikleri, kendini sonsuz yenileyebilme ve birçok farklı hücreye dönüşebilme (pluripotent) yeteneğine sahip olmaktır. Kalıcı insan embriyonik kök hücre dizilerinin kurulması ilk kez 1998'de rapor edilmiştir. Pluripotent yapıları ve vücuttaki tüm hücre tiplerine farklılaşma yetenekleri nedeniyle, rejeneratif tıp için bir hücre kaynağı olarak kabul edilmişlerdir. O zamandan beri, pluripotensi ve farklılaşmayı düzenleyen faktörlerle ilgili yoğun çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca çok sayıda genetik ve dejeneratif hastalığın tedavisinde kullanılabilceği ön görülmektedir. (Damdimopoulou, 2016; Avcılar, 2018). Farklı laboratuvarlarda izole edilen EKH'lerin kültür şartlarında, uygun besiyeri ve irradiye edilmiş olan besleyici bir hücre tabakası veya matriks üzerinde koloniler şeklinde büyüme gösterdikleri izlenmiştir. Fare EKH'leriyle kıyaslandığında, insan EKH'lerin düz, kompakt koloniler oluşturdukları ve daha yavaş büyüdükları tespit edilmiştir. İnsan EKH'lerinde ikiye katlanma süresi 36 saat iken, Fare EKH popülasyonunun ikiye katlanma süresinin 12 saat olduğu saptanmıştır (Odorico, 2001). EKH'lerin kültür ortamları değiştirilir ya da çeşitli büyüme faktörleri (Fibroblast Büyüme Faktörü-2) eklenir veya çıkarılırsa farklılaşma olur ve ortamda üç germ tabakasını içeren "embriyoid cisim" oluşturur (Vatansever, 2009). EKH'lerin kullanıldığı çalışmalarda blastosiste müdahale edilmesinden dolayı, insan embriyosu kaynaklı çalışmalar yapılmasında dini, etik, ve politik tartışmalar gündeme gelmiştir. 2006 yılında ülkemizde Sağlık Bakanlığının yayınladığı yönetmeliği ile embriyonik kök hücre çalışmalarında yeniden düzenlemeler yapılmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2014).

Bununla birlikte, embriyonik hücrelerle ilgili birçok etik kaygı, bilim insanlarını kök hücre üretimindeki yeni yönleri araştırmaya yöneltmiştir. Bu nedenle 2003 yılında, fetusu çevreleyen amniyon sıvısından OCT-4 pozitif hücreler üzerinde araştırmalar yapılmıştır (Prusa ve ark. 2003). Bunları üç embriyonik germ katmanına ayırmak mümkün oldu ve immün sistemi baskılanmış bir hayvan modeline aktardıktan sonra hiçbir tümör oluşmadığı gözlemlendi. İlk farklılaşma girişimleri, insan nöronal, karaciğer ve kemik hücrelerinin oluşumuyla sonuçlandı (Hauser ve diğerleri, 2010). Bu araştırma, EKH olmayan ve amniyotik sıvıdan türetilmiş kök hücreler (ASKH) olarak bilinen hattın başlangıcıdır. Bununla birlikte, ASKH'lerin, PKH'ler için tipik olan proteinlerin tamamını üretmediği tespit edildi. Etik tartışmalar ve Adült Kök Hücrelerin eksikliği, bilim insanlarını alternatif PKH kaynakları aramaya zorladı. Seçeneklerden biri, somatik hücre nükleer transferi (SHNT) ile çekirdeği çıkarılmış bir yumurtaya nakledilmesiyle, hücrenin "yeniden programlanma"sının sağlanmasıydı

(Lewandowski,2016). Embriyonik hücrelerin kullanımını atlayan başka bir yaklaşım, Takahashi ve Yamanaka (2006) tarafından bildirilen, Oct4, Sox2, Klf4 ve c-Myc genlerinin ekspresyonunu zorlayan bir transfeksiyon prosedürüdür. Fare fibroblastlarından pluripotent kök hücreleri indükleyerek, bir yıl sonra deneylerinde insan hücreleriyle başarılı olduklarını bildirmişlerdir (Takahashi ve diğ.2007). Kültürde farklılaşmamış bir durumda çoğaltılabilen, ancak özel hücre tiplerine farklılaşmaya neden olan embriyonik kök hücreler ve uyarılmış pluripotent kök hücreler, rejeneratif tıp için büyük umut vaat etmektedir. Dahası, bu hücreler, hücreSEL kimlik ve erken memeli gelişim çalışmaları için güçlü bir model sistemi oluşturmaktadır. Bu hücrelerin incelenmesinden pluripotensi ve hücreSEL yeniden programlamanın altında yatan düzenleyici devreler de dahil olmak üzere, embriyonik kök hücrenin transkripsiyonel kontrolüne dair ayrıntılı görüşler ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalar ayrıca omurgalılarda gen ekspresyonunu kontrol eden, gen ekspresyonunu kromozom yapısına bağlayan ve insan hastalığına katkıda bulunan temel mekanizmaları ortaya çıkarmıştır (Young, 2011). EKH'ler, kendilerini yenilemelerine izin veren, ancak temelde gelişimsel ipuçlarına yanıt olarak tüm hücre tiplerine farklılaşmaya hazır kalmalarını sağlayan bir gen ekspresyon programına sahiptir. Son incelemeler, gelişimsel potensi (Rossant, 2008), EKH'lerin pluripotent temel özelliğini (Silva ve Smith, 2008), EKH transkripsiyonel düzenleyici süreci (Chen, 2008a; Jaenisch ve Young, 2008; Orkin, 2008) ve EKH benzeri durumlar için hücreSEL yeniden programlamayı tartışmaya devam etmektedir (Yamanaka ve Blau, 2010).

Embriyonik kök hücrede uygulamalar; hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, EKH'den elde edilen kardiyomyositlerin, nöron ve nöron öncü hücrelerinin, insülin salgılayan hücreler ve mast hücreleri başarılı bir şekilde nakli sağlanmıştır. Alıcı organizmasında bu hücrelerin fonksiyonlarını sürdürdüğü, dokuda yaşayarak, nakledilen bölgede uyumlu olduğu, yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (Kawasaki, 2000; Soria B, 2000).

### **İNDÜKLENMİŞ PLURİPOTENT KÖK HÜCRELER (iPKH)**

Pluripotent özellik kazanmış somatik hücreler olarak tanımlanmıştır. Bu terim ilk kez 2006'da, Yamanaka ve Takahashi isimli iki bilim adamının araştırmalarıyla gündeme gelmiştir (Takahashi K, 2006). Bunun yanı sıra, çalışılmasında etik sorunlar olan Embriyonik Kök Hücreler yerine, iPKH kullanılabilir tek kaynaktır. Böylece, somatik hücrelerin yeniden programlanmasıyla, bu hücrelerin in vitro olarak istenilen hücre tipine farklılaştırılması ve rejeneratif tıpta kullanılma olasılığını kuvvetlendirmiştir. Pluripotensi özelliği kazandırılan bu hücrelerin tanımlanması; "İndüklenmiş pluripotent kök hücreler" olarak yapılırsa da (Şekil 1), pluripotensi özelliğinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, iPKH teknolojisi, yeni ilaçların geliştirilmesi, insan hastalık modellerinin araştırılması ve hücreSEL tedavilere yönelik yeni yaklaşımlar içermesi ba-

kımından önem taşımaktadır (İskender, 2013). Organizmada bulunan diğer hücrelere farklılaşabilme özellikleri ve geri dönüşümsüz olarak hücrede hasarların oluştuğu hastalık modellerinde hücresel tedavi amacıyla kullanımları uygundur. Bu hücrelerin bir diğer özelliği, elde edildiği organizmaya otolog olarak implante edilme imkanına da sahiptir ve dolayısıyla implantasyonlarda oluşan immün reaksiyon riski de oluşmamaktadır. Bu yüzden ki iPKH; yapılan hücresel tedaviler, hastalık modellerinin araştırılmasına ve ilaç araştırmalarına imkan verecek çok uygun bir kaynaktır. Böylece iPKH'ler; kullanımında etik sorunlar yaşanan EKH'ler için tasarlanan bilimsel çalışmaların gerçekleştirilmesine yönelik durumlarda, blastosiste müdahale edilmeden elde edilebilen pluripotent kök hücrelerin kullanılmasıyla yeni bir fırsat sunmaktadır (Sevim, 2012). iPKH'ler in vitro olarak olgun somatik hücrelerden, genellikle yetişkin dermal fibroblastlardan türetilir ve küçük moleküllü muamele veya viral vektör-iletile transkripsiyon faktörünün yukarı regülasyonu ile genetik olarak modifiye edilerek pluripotent ve EKH benzeri fenotip ve farklılaşma kapasitesine sahip duruma gelir (Takahashi K, 2006). Takahashi ve Yamanaka'nın geliştirdiği tekniğin ardından aralarında insan, fare, sıçan, tavşan, domuz, köpek ve primatların da yer aldığı çok sayıda farklı organizmadan oluşturulan terminal düzeyde farklılaşmasını tamamlayan hücrelerin gen ifadelerinin değiştirilmesiyle indüklenmiş pluripotent kök hücrelere dönüşebildiği bildirilmiştir (Fusaki, 2009; Okita, 2010). İPKH üretiminin etkinliği, tekniğe ve transkripsiyon faktörlerine ve göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin; Nanog ve Oct-4'ün aktivasyonu ve kontrollerinde olan genlerin ekspresyonu sonrası oluşan İPKH'lerin, EKH'lere hem epigenetik açıdan hem de farklılaşma profilleri açısından daha fazla benzedikleri tespit edilmiştir (Maherali, 2007).

Post-transkripsiyonel ve translasyonel düzenlemeler, hücresel yenden programlanma sürecinde ve PKH'ler yenilenme ve farklılaşmasında önemli rol oynar. miRNA'lar EKH'lerin hücre döngüsü, glikoliz, kromatin durumu, hayatta kalma ve pluripotensisini kontrol eder. Benzer şekilde, birçok miRNA, indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin üretilmesine yardımcı olur veya bariyer görevi görür. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, saf ve hazırlanmış pluripotent durumlar arasındaki geçişi ve totipotent benzeri durumun oluşmasını düzenlemede miRNA işlevleri hakkında heyecan verici yeni yönler ortaya koymaktadır. Ayrıca, pluripotensi ile ilgili miRNA'ların biyogenezi ve işlevi, farklı seviyelerde çeşitli RNA bağlayıcı proteinler (RBP'ler) tarafından düzenlenir. RBP'ler ve miRNA'lar arasındaki etkileşimi ortaya çıkarmak, pluripotensiyi kontrol eden moleküler mekanizmalarla ilgili anlayışımızı geliştirecek ve klinik uygulamalar için PKH'leri manipüle etmek için daha iyi araçlar sağlayacaktır. Ek olarak, farklı pluripotent durumlar arasındaki geçişi düzenlemede miRNA'nın işlevleriyle ilgili yeni yönleri ve miRNA biyogenezinin RBP aracılı regülasyonu ve pluripotensi kontrolündeki işlevi, tartışılan önemli konular arasındadır (Hao, 2017).



## İPKH'lerin Eldesi Ve Karakterizasyonu

### Somatik Hücre Nükleer Transferi

İlk deneyler, büyük boyutları ve sınırsız kaynakları nedeniyle balıklar ve amfibi yumurtaları üzerinde yapılmıştır (Spemann, 1938). Birkaç on yıl sonra, bu yöntem, Ian Wilmut ve Keith Campbell tarafından memeli somatik hücre çekirdeği transferi için başarıyla kullanıldı (Wilmut ve diğ.1997). Somatik hücre nükleer transferi (SHNT) iki primat türü olan makaklar (Byrne, 2007) ve insanlar (French, 2008) için bildirildiği gibi blastosist aşamasında çekirdeklerle de gerçekleştirilebilir. Fibroblast çekirdekleri ile somatik hücre nükleer transferi gerçekleştirilip, blastosist aşamasına kadar kültüre edilmiştir. Bugüne kadar, fare modelinde EKH araştırmalarında çok ilerleme sağlanmıştır, oysa insanlarda yeniden programlama ve somatik hücre çekirdeklerinin epigenetik durumu ile ilgili beklenmedik zorluklar ortaya çıkmıştır (Yu ve diğerleri, 2009b). SHNT'nin EKH'lere (embriyo kökenli) göre ana avantajı, donörde aynı genlerin varlığı ve terapötik klonlama için bir temel oluşturan, çekirdeğinden türetilen pluripotent hücrelerin varlığı olmuştur. Hedef, sağlıklı doku ve organlar üretmek için somatik hücrelerin çekirdeğinin hastaya / donöre nakledilmesi esasına dayanır. Bu yöntem, bağışıklık reddi ve organ bağışısı sorununu ortadan kaldırabilir. Bir fare modelindeki bazı deneyler, SHNT tarafından üretilen EKH'lerin gelişimsel potansiyelini ve bunların DNA mikroarray profilleri, DNA metillenmiş bölgeler, gen ekspresyonu ve transkripsiyonel profillemeye, mikroRNA ve protein ekspresyonu açısından fertilize embriyolardan alınan EKH'lere benzerliğini desteklemiştir (Brambrink, 2006; Ding, 2009). Ayrıca, iPSC'lere kıyasla, donör hücre tipinin epigenetik belleğinin SHNT'den türetilmiş pluripotent hücrelerde hiçbir etkisi rapor edilmiştir ve ebeveyn hücrelerden metilasyonu promotörlerdeki daha az CpG bölgesi korur (Ma, 2014). SHNT, ilaçları test etmek ve hücre büyümesi ve metabolizmasını incelemek için hücre dizilerini kullanarak Huntington hastalığı gibi insan genetik hastalıkları için bir model oluşturmak için de yararlı olabilir. Bununla birlikte, SHNT tarafından yaşlı nükleer donörler kullanılarak insan EKH'lerin oluşturulması hala sorundur. Ancak transgen kodlayan telomeraz aktivitesinin dahil edilmesi, telomer uzunluğunu eski haline getirebilir ve hücre sağkalımını iyileştirebilir (Lewandowski, 2016). Son zamanlarda, Chung ve ark. (2014), Tachibana'nın protokolünü (Tachibana, 2013) kullanarak, çekirdeği 35 ve 75 yaşındaki erkeklerin dermal fibroblastlarından alan SHNT-hESC'leri elde etmişlerdir ve yaş etkene olmasına rağmen insan hücrelerinin nükleer yeniden programlanmasının mümkün olduğu gösterilmiştir.

## Somatik Hücrelerin Aşırı Gen İfadesi ile Yeniden Programlanması

Hücreyi yeniden programlamadaki dönüm noktası, embriyoları kullanmadan iPKH'ler oluşturmaktır. Takahashi ve Yamanaka (2006), fare embriyonik fibroblastlarına ve yetişkin kuyruk ucu fibroblastlarına pluripotens durumu (Oct4, Sox2, Klf4 ve c-Myc) için aşırı ekspresyonu kritik olan 4 seçilmiş geni tanıtmışlardır. Yetişkin somatik hücrelerden alınan iPKH'ler morfoloji, proliferasyon, pluripotent gen ekspresyonu, epigenetik desenler, yüzey antijenleri ve telomeraz aktivitesi açısından EKH'lere benziyordu (Lewandowski, 2016). OCT4 ve SOX2, pluripotensi korumak için çok önemlidir (Loh,2006), KLF4 ve c-MYC ise proto-onkojenik faktörlerdir. Ek olarak, c-MYC histonun global asetilasyonunu indüklemektedir. İnsan 21. ve 22. kromozomları üzerinde gerçekleştirilen yüksek yoğunluklu oligonükleotid dizileri, bu “ana regülatör” için 25.000 kadar transkripsiyon faktörü bağlama bölgesi ortaya çıkarmıştır (Cawley, 2004). Bu nedenle c-MYC, büyük ölçüde OCT4 ve SOX2'nin spesifik DNA fragmentlarına bağlanmasını desteklemektedir (Fernandez, 2003). KLF4'ün, EKH farklılaşması sırasında NANOG ekspresyonunu azaltan p53 proteininin inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (Rowland, 2005). Daha ileri çalışmalar, NANOG'un en önemli pluripotens faktörlerinden biri olduğunu ve Takahashi ve Yamanaka (2006) tarafından keşfedilen gen setinin, başarılı pluripotensi için ekstra molekül takviyesi ile OCT4 aşırı ekspresyonunu bile indirgeyebileceğini göstermiştir. Yeniden programlamada kullanılan faktörlere ek olarak SV40 large T ve hTERT antijeninin de ilave edilmesiyle, yetişkinlere ait fibroblastların %0.25'inin yeniden programlanmasına olanak tanımıştır. iPKH eldesinde bu ve benzeri çok sayıda farklı stratejiler denenmiştir ve birçok farklı yaklaşım ile başarılı sonuçlar açıklanmıştır. Ancak bugün genel anlamda hedeflenen, özellikle kontrol edilemeyen büyümeyle ilişkili olabilecek moleküllerin en az seviyede kullanılması ile güvenliliğin artırılması, buna ek olarak en fazla verimlilikle ve en az sürede iPKH elde edilmesine olanak tanıyacak optimum metodların geliştirilebilmesidir (Şanlıoğlu, 2019). iPKH eldesinde kullanılan birçok metodolojinin güvenlilik ve verimlilik açısından birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları olduğu bilinmektedir (Şekil 2). Viral yöntemlerden, en sık tercih edilen Lentiviral (LV) ve Retroviral (RV) vektörlerin etkin transdüksiyon yeteneklerinin olması en önemli avantajları arasındadır. Ancak genomlarının konakçı genomuyla entegrasyonu güvenlilik bakımından dezavantaj olarak tanımlanmaktadır (Yu, 2007). Bu sebeple, bu süreçte Adenovirüsler (AdV) ve Sendai virüsler (SV) gibi entegrasyon göstermeyen vektörlerin de etkileri araştırılmıştır (Goh, 2013). Hedef hücrede genomlarının epizomal kalması dolayısıyla Adenovirüsler avantajlı görünse de, yeniden programlama etkinliği bu yöntemle oldukça düşüktür: Sendai virüsler içinse, RNA virüsleri olmaları sebebiyle nükleusa girmelerine gerek yoktur ve enfeksiyon sonrasında hücrelerden temizlenebilmeleri mümkün olmaktadır. Bu virüslerle yeniden programlama faktörlerinin aktarılmasıyla, yaklaşık 25 günde, %1 etkinlikle de fibrob-

lastları, %0.1 etkinlikle kan hücrelerini yeniden programlayabildikleri açıklanmıştır (Fusaki, 2009).

### **İPKH'lerin Kullanım Alanları ve Terapötik Yaklaşımlar**

Embriyonik kök hücre izolasyonunda ve iPKH oluşumunda başarılar bildirilmiş olmasına rağmen, iPKH'ler ve EKH'ler arasında hala farklılıklar görülmektedir. EKH'lere kıyasla iPKH'ler, daha düşük gelişimsel potansiyel ve farklılaşma kapasitesi, hücre hattı gelişiminin farklı koşulları, doku kaynağından orijin alan epigenetik durum (Kim et al. 2010) ve hücre içi büyüme faktörlerinin üretimi için farklı yeterlilikler sergilemektedir. Hu ve ark. (2010), iPKH'lerin EKH'lere göre, insan nöronlarına farklılaşma kapasitelerinin önemli ölçüde daha düşük verimlilikte olduğunu göstermişlerdir ve bu durumun nedeni, özel somatik hücrelerin genetik açıdan yeniden programlanmasının etkisi olabilir. EKH'leri ve iPKH'leri özdeş DNA ile karşılaştıran başka bir çalışmada, kimerik farelerde birleşmede belirgin bir verimlilik ve kromozom 12 üzerinde oldukça farklı gen aktivitesi gösterilmiştir. İPKH üretiminin moleküler temeli ile ilgili yetersiz bilgi, bu tekniğin dezavantajlarından biridir. Örneğin, iPKH'lerden türetilen bazı dokulara karşı, bilinmeyen genetik ve epigenetik kusurlardan kaynaklanan immünojenik reaksiyon gelişmiştir (Cao ve ark. 2014). İleride iPKH tabanlı hücre replasman tedavileri olasılığına ek olarak, iPKH'leri hastaların hücrelerinden türetme yeteneği, insan hastalık modellemesi üzerinde çarpıcı bir etkiye sahiptir. En dikkat çekici ilerlemelerden bazıları, sadece kısmen hayvan modellerinde özetlenen nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıklarda kaydedilmiştir. İPKH teknolojisi, daha önce deneysel araştırma için hazır olmayan, hastadan türetilen nöronlar ve doku sistemleri anlamında ailesel monoallel hastalıkların yanı sıra karmaşık idiyopatik hastalıkların etkilerini incelemeyi mümkün kıldığı için, özellikle dönüştürücü olmuştur. Örneğin, hastadan türetilen iPKH'lerden farklılaştırılmış dopaminerjik nöronların incelenmesi, hastalığın moleküler nedenlerine ve fenotipi şiddetlendirebilecek hücrel stresörlerin tanımlanmasını kavramayı kolaylaştırmıştır (Soldner, 2011; 2012). Otolog iPKH tedavilerinin potansiyel faydalarına rağmen, konuyla ilişkili bazı sınırlamalar vardır. Birincisi, her hastadan otolog iPKH'lerin hazırlanması yüksek bir tıbbi maliyet taşımaktadır. Ek olarak, iPKH'leri oluşturmak için üç aydan fazla zaman gerektiğinden, omurilik yaralanmaları gibi bazı rahatsızlıkların etkili tedavileri için uygun tarihi karşılamak mümkün değildir. Bu nedenle, rejeneratif tıpta allojenik iPKH'lerin kullanımına gerçekçi bir yaklaşım benimsemek önemlidir. Neyse ki, iPKH teknolojisinin çarpıcı avantajı, dünyada her yaşta bağışçı adaylarının kaynak olma esnekliği ve kökenlerine erişim kolaylığıdır. Klinik sınıf iPKH klonları oluşturulmadan önce, donörlerin sağlık koşulları ve insan lökosit antijen (HLA) tipi gibi tüm yönlerini yakından inceleyebilmek önemlidir. Ek olarak, donör

bilgilerine dayalı olarak tek nükleotid ve kopya sayısı varyasyonunu titizlikle değerlendirmek mümkündür. Bir diğer güç, her donörden birçok klonun mevcudiyetidir. Çünkü insan pluripotent kök hücreleri genel olarak farklılaşma eğilimleri gibi klonal çeşitlilikler gösterir ve araştırmacıların her uygulamasının amacına göre seçimler yapmasına izin verir (Osafune, 2008; Kajiwara, 2012).

Yakın gelecekte, genom düzenlemenin kök hücre teknolojisi ile birleşmesinden doğan etik tartışmalarda gezinmek önemli olacaktır. Bu, teknolojinin rasyonel bir risk- fayda değerlendirmesine önyargılı olacak özel ilgi gruplarından bağımsızolarak, bilimsel ilerlemeyi destekleyen bir politika çerçevesi gerekecektir. Son birkaç yılda genom düzenleme teknolojilerini iyileştirmek ve bölgeye özgü nükleazların hedef dışı potansiyellerini tespit etmek ve azaltmak için kaydedilen aşırı ilerleme, halihazırda HIV için gerekli düzenleyici engelleri aşarak ilk klinik denemelerin yapılmasına yol açmıştır (Tebas, 2014). Transplantasyonla birlikte somatik hücre düzenleme ve hPKH'lerde in vivo ve/veya ex vivo düzenlemeler, standart bir klinik uygulama haline gelecektir. Bu çalışmalar, erken insan embriyosunun germ hücrelerini veya totipotent hücrelerini düzenlemekten açıkça ayırt edilmelidir. Gerçekten de, CRISPR/Cas9 RNA veya DNA'yı döllenmiş yumurtaya enjekte ederek memelilerin genomunu değiştirmenin etkinliği, bu teknolojinin insan germ hattını değiştirmek için kullanılıp kullanılmayacağı konusunda tartışmalara yol açmaya devam edecektir (Wang, 2013).

## KAYNAKÇA

- Avcılar, H., Saraymen, B., Özturan, OÖ., Köker, MY. (2018). Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells. *Asthma Allergy Immunol*, 16: 1-10.
- Bernstein E, et al. Dicer is essential for mouse development. *Nature Genetics*. 2003;35(3):215–217.
- Brambrink T, Hochedlinger K, Bell G, Jaenisch R. (2006). ES cells derived from cloned and fertilized blastocysts are transcriptionally and functionally indistinguishable. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24; 103(4): 933-938.
- Byrne JA, Pedersen DA, Clepper LL, Nelson M, Sanger WG, Gokhale S, Wolf DP, Mitalipov SM (2007). Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature*. 22; 450(7169):497-502.
- Cao J, Li X, Lu X, Zhang C, Yu H, Zhao T. (2014). Cells derived from iPKH can be immunogenic - yes or no? *Protein Cell*. 5 (1):1-3.
- Cawley S, Bekiranov S, Ng HH, et al. (2004). Unbiased mapping of transcription factor binding sites along human chromosomes 21 and 22 points to widespread regulation of noncoding RNAs. *Cell*. 116:499–509.
- Chen X, Vega VB, Ng HH. (2008). Transcriptional regulatory networks in embryonic stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 73():203-209.
- Chung YG, Eum JH, Lee JE, et al. (2014). Human somatic cell nuclear transfer using adult cells. *Cell Stem Cell*. 14: 777–780.
- Damdimpoulou P, Rodin S, Stenfelt S, Antonsson L, Tryggvason K, Hovatta O. Human embryonic stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Feb;31:2-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.08.010. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26602389.
- Delorme B, Ringe J, Pontikoglou C, Gaillard J, Langonne A, Sensebe L, et al. (2009). Specific lineage-priming of bone marrow mesenchymal stem cells provides the molecular framework for their plasticity. *Stem cells*. 27(5):1142-1151.
- Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. (2013). Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Frontiers in immunology*. 4:201.
- Ding J, Guo Y, Liu S, et al. (2009). Embryonic stem cells derived from somatic cloned and fertilized blastocysts are post-transcriptionally indistinguishable: A microRNA and protein profile comparison. *Proteomics*. 9: 2711–2721.
- Duncan, T., & Valenzuela, M. (2017). Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem cell research & therapy*, 8(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0567-5>.

- Fernandez PC, Frank SR, Wang L, et al. (2003). Genomic targets of the human c-Myc protein. *Genes Dev.* 17: 1115–1129.
- French AJ, Adams CA, Anderson LS, et al. (2008). Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. *Stem Cells.* 26: 485–493.
- Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, et al. (2009). Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 85: 348-462.
- Goh PA, Caxaria S, Casper C, Rosales C, Warner TT, Coffey PJ, et al. (2013). A systematic evaluation of integration free reprogramming methods for deriving clinically relevant patient specific induced pluripotent stem (iPS) cells. *PLoS One* 8(11): e81622.
- Gülen Esken. Griscelli Sendromu Uyarılmış Pluripotent Kök Hücre Geliştirilmesi, Karakterizasyonu ve İn Vitro Hematopoetik Farklılaşması. Kök Hücre Programı Doktora Tezi, 2018, Ankara.
- Hao J, Duan FF, Wang Y. MicroRNAs and RNA binding protein regulators of microRNAs in the control of pluripotency and reprogramming. *Curr Opin Genet Dev.* 2017 Oct; 46: 95-103. doi: 10. 1016/j.gde.2017.07.001. Epub 2017 Jul 25.
- Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal.* 2011 May 14; 9: 12.
- Hauser PV, De Fazio R, Bruno S, Sdei S, Grange C, Bussolati B, Benedetto C, Camussi G. (2010). Stem cells derived from human amniotic fluid contribute to acute kidney injury recovery. *Am J Pathol.* 177(4): 2011-2021.
- Hu BY, Weick JP, Yu J, Ma LX, Zhang XQ, Thomson JA, Zhang SC. (2010). Neural differentiation of human induced pluripotent stem cells follows developmental principles but with variable potency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2; 107(9):4335-4340.
- Ilic D, Polak JM. Stem cells in regenerative medicine: Introduction. *Br Med bull* 2011;98:117-26.
- İskender B, Canatan H. (2013). İndüklenmiş pluripotent kök hücreler ve hücre tedavisi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 4 (4): 550-561.
- Jaenisch R, Young R. (2008). Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell.* 22; 132(4): 567-582.
- Kajiwara M et al. (2012). Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109: 12538 – 12543.

- Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, Kaneko S, Kuwana Y, Nakanishi S, Nishikawa SI, Sasai Y. (2000). Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell derived inducing activity. *Neuron*, 1(28):31-40.
- Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, Zhao R, Cahan P, Kim J, Aryee MJ, Ji H, Ehrlich LI, Yabuuchi A, Takeuchi A, Cunniff KC, Hongguang H, McKinney-Freeman S, Naveiras O, Yoon TJ, Irizarry RA, Jung N, Seita J, Hanna J, Murakami P, Jaenisch R, Weissleder R, Orkin SH, Weissman IL, Feinberg AP, Daley GQ. (2010). Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2010 Sep 16; 467(7313): 285-290.
- Kök Hücre İle İlgili İşlemler. Erişim: <http://www.babycordturkey.com>. Erişim Tarihi: 27.10.2006
- Leite, C. F., Almeida, T. R., Lopes, C. S., & Dias da Silva, V. J. (2015). Multipotent stem cells of the heart-do they have therapeutic promise? *Frontiers in physiology*, 6, 123. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00123>
- Lewandowski, J., & Kurpisz, M. (2016). Techniques of Human Embryonic Stem Cell and Induced Pluripotent Stem Cell Derivation. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 64(5): 349–370. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0385-y>
- Lewandowski, J., & Kurpisz, M. (2016). Techniques of Human Embryonic Stem Cell and Induced Pluripotent Stem Cell Derivation. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 64(5), 349–370.
- Loh YH, Wu Q, Chew JL, et al. (2006). The Oct4 and Nanog transcription network regulates pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Nat Genet*. 38:431–440.
- Ma H, Morey R, O’Neil RC, et al. (2014). Abnormalities in human pluripotent cells due to reprogramming mechanisms. *Nature*;511: 177–183.
- Mens, M., & Ghanbari, M. (2018). Cell Cycle Regulation of Stem Cells by MicroRNAs. *Stem cell reviews and reports*, 14(3), 309–322. <https://doi.org/10.1007/s12015-018-9808-y>
- Nauta AJ, Fibbe WE. (2007). Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*. 110(10): 3499-506.
- Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. (2001). Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem cells*. 19(3): 193-204.
- Orkin SH, Wang J, Kim J, Chu J, Rao S, Theunissen TW, Shen X, Levasseur DN. (2008). The Transcriptional Network Controlling Pluripotency in ES Cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 73:195-202.
- Osafune K, Caron L, Borowiak M, Martinez RJ, Fitz-Gerald CS, Sato Y, Cowan CA, Chien KR, Melton DA. (2008). Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nat. Biotechnol*. 26: 313– 315.



- Prusa AR, Marton E, Rosner M, Bernaschek G, Hengstschläger M. (2003). Oct-4-expressing cells in human amniotic fluid: a new source for stem cell research? *Hum Reprod.* 18(7):1489-1493.
- Rossant J. (2008). Stem cells and early lineage development. *Cell.* 22; 132(4): 527-531.
- Rowland BD, Bernards R, Peeper DS. (2005). The KLF4 tumour suppressor is a transcriptional repressor of p53 that acts as a context-dependent oncogene. *Nat Cell Biol.* 7:1074–1082.
- Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi:13-11-2014 Available from: <http://www.ttb.org.tr>
- Sağsöz, H., Ketani, MA. (2008). Kök Hücreler. *Dicle Üniv Vet Fak Derg:* 1 (2): 29 – 33.
- Sevim H, Gürpınar ÖA. İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler ve Uygulamaları Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;25: 5-9.
- Shi D, Lu F, Wei Y, Cui K, Yang S, Wei J, Liu Q. (2007). Buffalos (*Bubalus bubalis*) cloned by nuclear transfer of somatic cells. *Biol Reprod.* 77(2): 285-291.
- Shim J, Nam JW. (2016). The expression and functional roles of microRNAs in stem cell differentiation. *BMB Reports.* 49(1): 3–10.
- Silva J, Smith A. Capturing pluripotency. *Cell.* 22; 132(4): 532-536.
- Soldner F, Jaenisch R. (2012). iPKH disease modeling. *Science Medicine.* (New York, NY). 338: 1155–1156.
- Soldner F, Laganière J, Cheng AW, Hockemeyer D, Gao Q, Alagappan R, Khurana V, Golbe LI, Myers RH, Lindquist S, et al. (2011). Generation of isogenic pluripotent stem cells differing exclusively at two early onset Parkinson point mutations. *Cell.* 146:318–331.
- Soria B, Roche E, Berna G, Leon Quinto T, Reig JA, Martin F. (2000). Insulin secreting cells derived from embryonic stem cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin induced diabetic mice. *Diabetes,* 49:157-62.
- Spemann H. Embryonic development and induction. New Haven: Yale University Press; 1938.
- Şahin F, Saydam G, Omay SB. (2005). Kök Hücre Plastisitesi ve Klinik Pratikte Kök Hücre Tedavisi. *The Turkish Journal of Hematology and Oncology,* 1(15): 48-56.
- Şanlıoğlu AD. (2019). Diyabette uyarılmış pluripotent kök hücre (uPKH) teknolojisi: Hastalık modeli olarak potansiyeli ve terapötik yaklaşımlardaki yeri. Gürol AO, editör. Kök Hücre ve Transplantasyon İmmünolojisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. p.1-8.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, et al. (2013). Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell.* 153: 1228–1238.



- Takahashi K, Yamanaka S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 126(4): 663–676. doi 10. 1016/j.cell.2006.07.024
- Takahashi K, Yamanaka S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 25; 126(4): 663-676.
- Tan Z, Su ZY, Wu RR, Gu B, Liu YK, Zhao XL, et al. (2011). Immunomodulative effects of mesenchymal stem cells derived from human embryonic stem cells in vivo and in vitro. *Journal of Zhejiang University Science B*. 12(1):18-27.
- Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, Spratt SK, Surosky RT, Giedlin MA, Nichol G, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med*. 2014; 370:901–910.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 282:1145-1147.
- Torella D, Ellison GM, Karakikes I, Nadal-Ginard B. (2007). *Cell Mol Life Sci.*; 64(6): 661-673.
- Uccelli A, Pistoia V, Moretta L. (2007). Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? *Trends in immunology*. 28(5): 219-226.
- Ulusal I. Klinik Pratikte Kök Hücre ve Gen Tedavisi Kongresi.
- van der Heyden MA, HEKHheler J, Mummery CL. (2003). Spotlight on stem cells-makes old hearts fresh. *Cardiovasc Res*. 58(2): 241-245.
- Vatansever HS. Embriyonik kök hücreler. (2009). *Sağlıkta Birikim*.1:25-44.
- Vizoso, F. J., Eiro, N., Cid, S., Schneider, J., & Perez-Fernandez, R. (2017). Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *International journal of molecular sciences*, 18(9): 1809-1852.
- Wang H, Yang H, Shivalila CS, Dawlaty MM, Cheng AW, Zhang F, Jaenisch R. Onestep generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Cell*. 2013; 153:910–918.
- Wang Y, et al. (2007). DGCR8 is essential for microRNA biogenesis and silencing of embryonic stem cell self-renewal. *Nature Genetics*. 39(3): 380–385.
- Wilmot I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 27; 385(6619): 810-813.
- Xie X, Teknos TN, Pan Q. (2014). Are all cancer stem cells created equal? *Stem Cells Translational Medicine*. 3(10):1111–1115.
- Yamanaka S, Blau HM. (2010). Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature*. 10; 465(7299):704-712.

- Young RA. (2011). Control of the embryonic stem cell state. *Cell*. 18;144(6): 940-954. doi: 10.1016/j.cell.2011.01.032. PMID: 21414485.
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz- Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 318 (5858): 1917-1920.
- Yu Y, Mai Q, Chen X, et al. (2009). Assessment of the developmental competence of human somatic cell nuclear transfer embryos by oocyte morphology classification. *Hum Reprod*. 24: 649–657.

# Bölüm 62

## COVID-19 VE KOAGÜLASYON ÜZERİNDEKİ ETKİSİ



*Bilge BAL ÖZKAPTAN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi Bilge BAL ÖZKAPTAN, Sinop Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Sinop



## Giriş

Çin’de 2019 yılının sonunda ortaya çıkan ilk vaka ile birlikte hızla tüm dünyaya yayılım gösteren ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir pandemi olarak tanımlanan Coronavirüs Hastalığı (COVID-19) tüm dünyada mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir sağlık sorunudur (Cucinotta ve Vanelli., 2020). COVID-19 pandemisi milyonlarca insanın yaşamını tehdit etmektedir. Yeni tip virüs “International Committee on Taxonomy of Viruses” tarafından resmi olarak “SARS CoV-2” olarak adlandırılmış ve virüse bağlı ortaya çıkan enfeksiyona ise “COVID-19” adı verilmiştir (Zu ve ark., 2020). En son verilere göre 21 Aralık 2020 itibariyle tüm dünyada görülen vaka sayısı 76.948.621, ölen hasta sayısı 1.695.606 olup, ülkemizde ise görülen vaka sayısı 2.024.601, ölen hasta sayısı ise 18.097’dir (<https://google.com/covid19-map/?hl=tr>). Enfeksiyon solunum damlacıkları, aerosoller ve temas yoluyla bulaşarak, kişide ateş, yorgunluk, kuru öksürük, myalji ve dispne gibi semptomların görülmesine neden olmaktadır (Gao ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020). Hastalığın ağır ya da hafif seyrine göre ortaya çıkan semptomlar değerlendirildiğinde her iki seyrinde de sırasıyla ateş, öksürük ve halsizlik en sık görülen semptomlar olarak sıralanmaktadır (Carfi ve ark., 2020).

Sağlıklı bireylerde ve her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte bazı yaş gruplarında ve komorbidite durumlarında hastalığın daha ağır seyrettiği bilinmektedir (Carfi ve ark., 2020; Struyf ve ark., 2020). Özellikle Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) gibi solunum sistemi hastalığı olanlar, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler sistem hastalıkları, diyabetes mellitus, kanser, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik sağlık sorunlarına sahip olan bireylerde hastalık süreci ağır seyretmekte ve mortaliteye neden olmaktadır (Sandalcı ve ark., 2020). Ayrıca karaciğer yetmezliği, immün yetmezlik, obezite ve sigara kullanımı hastalık prognozunu kötüleştiren faktörler arasında yer alır (Liu ve ark., 2020). COVID-19’a bağlı ölüm oranlarına bakıldığında erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda ölümlerin gerçekleştiği ve yaş ilerledikçe mortalitenin arttığı belirtilmektedir (Altın, 2020).

Ciddi bir solunum yetmezliği tablosuna yol açan hastalıkta solunum sistemi semptomları başta olmak üzere nörolojik, gastrointestinal ve diğer atipik semptomlar görülmekle birlikte en öne çıkan semptomlar akciğerlerle ilgilidir. Bunun yanı sıra COVID-19 pnömonisi gelişen hastalarda pıhtılaşma eğilimi ile ilgili farklı klinik durumlarda artış gözlemlenmiştir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, Amerikan Hematoloji Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Derneği COVID-19 hastalarında koagülopatinin önlenmesi ve yönetimine rehberlik edecek bilgiler yayınlamıştır (Toshiaki ve ark., 2020).

COVID-19 hastalarında bildirilen trombotik olayların yüksek sıklığı hastalığın protrombotik bir durumu tetiklediğini düşündürmektedir. Hem akut çerçevede hem de ağır hastalığı takip eden haftalarda hastalarda trombozlar tespit edilmiştir ve bu durum protrombotik durumun hastanede kaldıktan sonra birkaç hafta veya hatta daha uzun sürebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda asemptomatik hastalarda da trombotik olayların geliştiği bildirilmektedir (Hanf ve ark., 2020). COVID-19 hastalarında kandaki fibrin yıkım ürünleri düzeyi yüksek seyretmektedir. Nanshan ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında COVID-19 hastalarının pıhtılaşma ile ilgili parametrelerinde değişiklik olduğu saptanmıştır (Nanshan ve ark., 2020). Bu çalışmaya göre COVID-19 tanılı hastaların %36'sının D-dimer düzeyinin yüksek olduğu, %5'inde protrombin zamanının arttığı ve %6'sının aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) düzeyinin arttığı belirlenmiştir (Nanshan ve ark., 2020). Dawei ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 tanılı hastaların %36'sında D-dimer düzeyinin yüksek seyrettiği görülmüştür (Dawei ve ark., 2020). Yapılan son çalışmalar, COVID-19 ile hiperkoagülabilité arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Hastalığa bağlı D-dimer seviyelerinde yükselme ve hafif trombositopeni dikkati çekmektedir. Pulmoner embolizm ve derin ven trombozu, COVID-19'da en sık gelişen trombotik olaylardır ve yoğun bakımda takip edilen ağır hastalarda %20-%30'luk bir insidansa sahiptir. COVID-19'a bağlı akciğerlerde venöz mikrokapiller damarlarda başlayan koagülasyon sonrasında küçük venülleri ve ardından daha büyük venleri etkileyerek pulmoner intravasküler koagülasyon olarak adlandırılan bir tablo ile başlamaktadır (Singhania ve ark., 2020). COVID-19'da laboratuvar bulgularında D-Dimer düzeyi yüksekliği saptanmasının, organizmada yaygın şekilde mikrotrombüs oluşmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. D-dimer; herhangi bir neden bağlı olarak koagülasyon sisteminin aktive olması sonucu çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucunda oluşmaktadır (Hajra ve ark., 2020).

Yaşanan bu pıhtılaşma sorunları mortaliteyle yakından ilişkili olduğundan hastalığın seyrinde hiperkoagülabilitéye bağlı venöz tromboembolizm, pulmoner embolizm, derin ven trombozu, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi sorunların önlenmesi, erken tanı ve tedavisinin yanı sıra kısa ve uzun dönem komplikasyonları açısından bu sorunların değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

### **COVID-19'da Hiperkoagülasyon Fizyopatolojisi**

COVID-19'da hiperkoagülasyon patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak Virchow triadı olarak adlandırılan, venöz staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarının COVID-19 enfeksiyonuna bağlı tromboz gelişme sürecine katkı sağladığı söylenebilir (Şekil 1) (Singhania ve ark., 2020);

*-Endotel Hasarı:* Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) virüsü tarafından endotel hücrelerinin doğrudan istila edildiğine ve potansiyel olarak hücre hasarına yol açtığına dair kanıtlar vardır. Bazı uzmanlar, şiddetli COVID-19 hastalarında akut solunum sıkıntısı sendromu ve organ yetmezliğinin patogenezinde endotel hasarı, mikrovasküler inflamasyon, endotelial ekzositoz ve /veya endotelitin merkezi bir rol oynadığını varsayımlardır (Singhania ve ark., 2020; Hajra ve ark., 2020).

Diğer bir görüşe göre ise COVID-19'da ortaya çıkan protrombotik durumda, ölü veya ölmekte olan nötrofiller tarafından ekstrüde edilen bir de-kondensed kromatin formu olan nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET'ler) rol oynadığını öne sürülmektedir. Nötrofiller ve hücre dışı tuzak yapıları pıhtılaşma faktörleri ve damar endoteli ile etkileşime girmektedir (Singhania ve ark., 2020; Hajra ve ark., 2020).

Endotel hasarının diğer kaynakları arasında intravasküler kateterler ve sitokinler (örn., İnterlökin-6) ve diğer akut faz reaktanları gibi akut sistemik inflamatuvar yanıtın araçları yer almaktadır. Kompleman aracılı endotel hasarının katkısı öne sürülmüştür ve in vitro bir çalışma SARS-CoV-2 diken proteininin alternatif kompleman yolunu aktive edebileceğini bulmuştur. Sitokinlere bağlı olarak ortaya çıkan enflamatuvar etki, vasküler endotelial hücreleri aktive ederek endotel yapının hasarlanmasına sebep olur ve sonuçta ortaya protrombotik özelliklerde bir endotel yapısı oluşur (Gökgöz ve Arslan, 2020).

Koronavirüs, pnömositler ve endotel hücreleri üzerinde yüksek düzeyde ekspresye edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 aracılığıyla vasküler endotel hücrelerini enfekte eder (Iba ve ark., 2020).

*-Venöz Staz:* COVID-19 tanısı olan ve olmayan tüm yoğun bakım hastalarında hareketsizliğe bağlı olarak ortaya çıkan venöz staz koagülasyona neden olan faktörler arasında yer almaktadır (Singhania ve ark., 2020; Hajra ve ark., 2020).

*-Hiperkoagülabilité Durumu:* Şiddetli COVID-19 hastalarında dolaşımdaki protrombotik faktörlerde bir dizi değişiklik bildirilmiş veya öne sürülmüştür. Bunlar (Singhania ve ark., 2020; Hajra ve ark., 2020);

- Yüksek faktör VIII
- Yüksek fibrinojen
- Dolaşımdaki protrombotik mikropartiküller
- Nötrofil hücre dışı tuzakları (NET'ler)
- Hiperviskozite

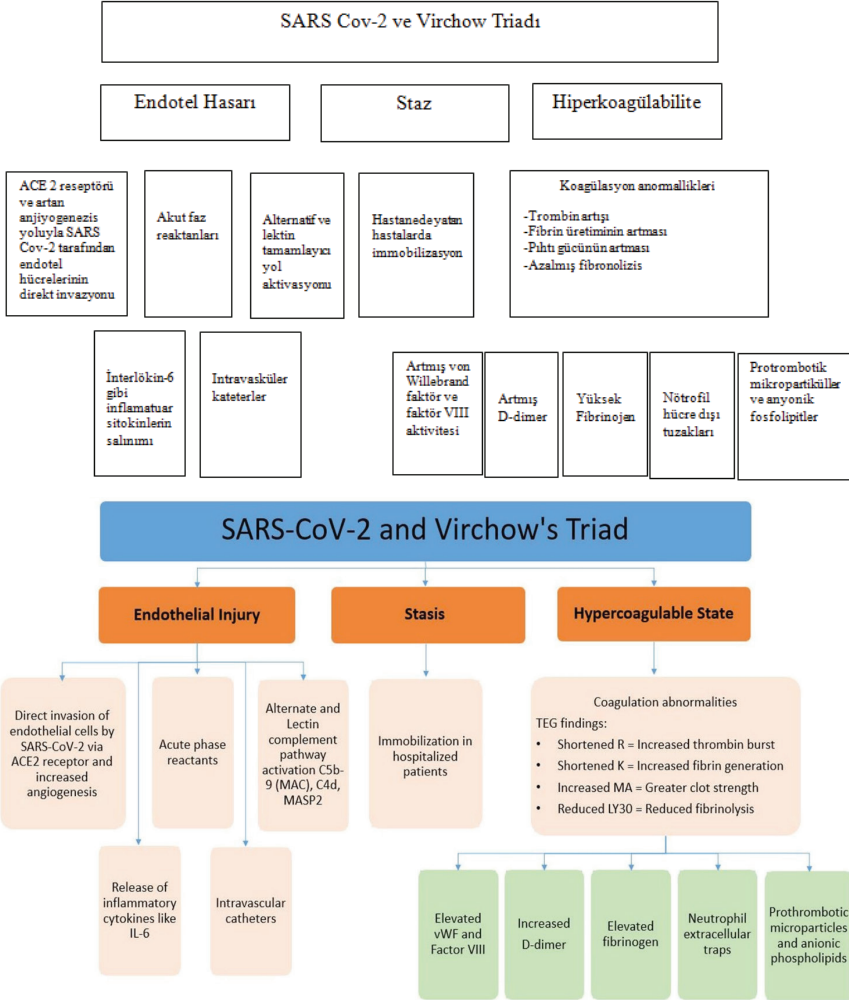
Tüm bu faktörlerin COVID-19'da hiperkoagülasyon durumunu teşvik ettiği düşünülmektedir.

SARS-CoV-2 proteini akciğer alveollerinde, arteriyel endotel hücrelerinde, immün dokularda ve ince barsak hücrelerinde bulunan anjiyotensin konverting enzim 2 (ACE 2) aracılığıyla insan hücrelerini enfekte etmektedir. Damar endotel hücrelerine doğrudan saldırarak vasküler endotelial hasar oluşturan SARS-CoV-2 sonuç olarak koagülasyon sistemini aktive eder. SARS-CoV-2 organizmaya girdikten sonra bireyin doğal bağışıklık sistemi virüsü yok etmek için aktive olduğundan aşırı aktivasyon sonucu sitokin fırtınası olarak isimlendirilen tablonun ortaya çıkması mikrovasküler sisteme zarar verir. Bu durum fibrinoliz ve antikoagülasyon sistemlerini inhibe eder ve pıhtılaşma sisteminin aktive olmasına neden olur. Sitokinlerden İnterlökin -6, SARS-CoV-2'ye bağlı olarak gelişen sitokin fırtınasının ortaya çıkmasında etkili olan önemli bir faktör olmasının yanı sıra karaciğerde daha fazla trombopoetin ve fibrinojen üretimine neden olur (Yazici ve ark., 2020).

Ayrıca hastalığa bağlı akciğer fonksiyonlarının bozulması sonucu gelişen hipoksi, doku perfüzyonunun bozulması ve kullanılan ilaçların COVID-19 ile ilişkili hiperkoagülabiliteden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Doku hipoksisi kan vizkozitesini artırarak tromboz oluşumunu tetiklemektedir.

COVID-19'da hiperkoagülasyon durumuna bağlı gelişebilecek venöz tromboembolinin tanısında klinik bulgular, laboratuvar verileri ve görüntüleme yöntemleri kullanılır (Hajra ve ark., 2020). İnterlökin 2R, İnterlökin -6, İnterlökin -8, İnterlökin -10, Tümör Nekrotizan Faktör  $-\alpha$ , Ferritin, Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ , Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein COVID-19 ile ilgili inflamasyon biyomarkerları, Protrombin zamanı, Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-dimer, Plazminojen aktivatör inhibitörü 1, Trombosit sayısı, Fibrinojen ( $\uparrow$  ya da  $\downarrow$ ), Fibrin yıkım ürünleri, Von Willebrand faktör, Faktör VIII koagülopati ise koagülasyon biyomarkerları ve anjiyotensin II ile anjiyotensin konverting enzim renin anjiyotensin sistem aktivitesi biyomarkerlarıdır (Hanf ve ark., 2020) (Tablo 1).





**Şekil 1.** COVID-19 ile ilişkili hiperkoagülabiliteden sorumlu faktörler

(Kaynak: Singhania, N., Bansal, S., Nimmatoori, D.P., Ejaz, A.A., McCullough, P.A., & Singhania, G. (2020). Current overview on hypercoagulability in COVID-19. American Journal of Cardiovascular Drugs, 20(5), 393-403.)

COVID-19'a bağlı koagülasyon aktivasyon mekanizmaları aşağıdaki gibidir (Hajra ve ark., 2020);

-Endotel hasarı, doku faktörü ve trombositlerin aktivasyonuna yol açar.

-Doku faktörlerinin aktivasyonu trombin ve fibrin oluşumunu indükleyebilir.

-Doğrudan endotelial hasar, mikroanjiyopati ve mikrovasküler pıhtı oluşumu riskini artırır.

-Proinflatuar sitokinler mikrovasküler yaralanma ve trombüs oluşumunu aşırı derecede artırabilir.

-Hipoksiye neden olan akut solunum distress sendromlu hastalarda hipoksiye bağlı endotel hasarı gelişme riskinde artış vardır.

-Makrofajların aktivasyonu da rol oynayabilir.

-Renin anjiyotensin yolaklarındaki bozukluklar COVID-19'un hiperkoagülasyon durumuna katkıda bulunur.

**Tablo 1.** COVID-19 ile ilgili inflamasyon, koagülopati ve renin-anjiyotensin sistem aktivitesi biyomarkerları

İnflamasyon	Koagülopati	Renin-Anjiyotensin Sistem Aktivitesi
İnterlökin 2R	Protrombin zamanı	Anjiyotensin II
İnterlökin -6	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	Anjiyotensin konverting enzim
İnterlökin -8	D-dimer	
İnterlökin -10	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1	
Tümör Nekrotizan Faktör - $\alpha$	Trombosit sayısı	
Ferritin	Fibrinojen( $\uparrow$ ya da $\downarrow$ )*	
Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$	Fibrin yıkım ürünleri	
Eritrosit sedimentasyon hızı	Von Willebrand faktör	
C-reaktif protein	Faköt VIII	

\*Biyomarkerlerin, aksi belirtilmediği sürece şiddetli COVID-19'da artması bekleniyor.

(Kaynak: Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. American journal of hematology, 95(12), 1578-1589.)

COVID-19 ile ilişkili koagülopati ile akut yaygın intravasküler koagülasyon arasındaki bazı ayırt edici özellikler bulunmaktadır (Tablo 2) (Singhania ve ark., 2020). Yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) kritik hastalıklarda yaygındır. Tipik olarak, pıhtılaşma kademesinin doku faktörü yolunun aktivasyonunu ve trombosit-fibrin trombüsünün mikrovasküler sistemi içinde aktivasyona neden olur. Bu sonunda tüketime yol açar

trombositler ve prokoagülan faktörler damar içi pıhtı oluşumunda kullanıldığından bununla ilişkili bir kanama diyatezi ile sonuçlanır (Hanf ve ark., 2020).. DIC’de hiperkoagülasyon, hipoksi, dehidratasyon ve göreceli hareketsizlik dahil olmak üzere kritik hastalığın kendisinin özellikleriyle şiddetlenebilir. Ciddi durumlarda, DIC mikrovasküler sistemde hasara ve ardından organ işlev bozukluğuna neden olabilir. DIC’nin teşhisi için spesifik bir belirteci olmasa da, genellikle COVID-19’da görüldüğü gibi belirgin şekilde yüksek fibrin bozunma ürünlerinin varlığı ile karakterize edilir. Öte yandan, DIC klasik olarak, trombotik trombositopenik purpura veya katastrofik antifosfolipid antikor sendromu gibi diğer trombotik mikroangiopatilerde yaygın olmayan bir özellik olan fibrinolizin ikincil aktivasyonundan sonra ilişkili bir kanama diyatezine sahiptir (Hanf ve ark., 2020).

Trombositopeni, COVID-19’un ölüm riski ile doğrusal olarak ilişkili bir başka özelliğidir, ancak COVID-19’un geç aşamalarında gözlenen trombositopeni derecesi, tipik olarak DIC’de görülen daha düşüktür (Hanf ve ark., 2020)..

**Tablo 1.** COVID-19 ile ilişkili koagülopati ile akut yaygın intravasküler koagülasyon arasındaki ayırt edici özellikler\*

	COVID-19 İle İlişkili Koagülopati	Akut Dissemine (Yaygın) İntravasküler Koagülasyon
Başlıca Klinik Bulgu	Tromboz	Kanama
Protrombin Zamanı	Normal/Artmış	Artmış
Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı	Normal/Artmış	Artmış
Trombosit Sayısı	Normal/Artmış/ Azalmış	Azalmış
Fibrinojen	Artmış	Azalmış
D-dimer	Artmış	Artmış
von Willebrand faktör ve Faktör VIII aktivitesi	Artmış	Artmış
Antitrombin	Artmış	Azalmış
Antikardiyolipin Antikor	Pozitif	Normal
Protein C	Artmış	Azalmış

\* Singhania, N., Bansal, S., Nimmatoori, D.P., Ejaz, A.A., McCullough, P.A., & Singhania, G. (2020). Current overview on hypercoagulability in COVID-19. American Journal of Cardiovascular Drugs, 20(5), 393-403.

### COVID-19 İle İlişkili Koagülopati Epidemiyolojisi

COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyonların görülme sıklığı ve yaygınlığı hakkında kesin bilgilerin literatüre kazandırılması özelliklerde tromboembolik komplikasyonların gelişme riski yüksek olan yoğun

bakımda yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında tromboprofilaksi yoğunluğuna karar vermede oldukça önemlidir (Klok ve ark., 2020).

COVID-19'un özellikle KOAH, hipertansiyon, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus gibi kronik hastalığı olan bireylerde ve özellikle de bu hastalıkların yaygın olarak görüldüğü 65 yaş ve üzeri bireylerde ağır seyretmesi yoğun bakım gereksinimini artırmaktadır. Hastalığın vasküler endotel hücreleri üzerindeki inflamatuvar etkilerinin yanı sıra yoğun bakımda yatmaya bağlı hareketsizlik sürecinin uzaması hiperkoagülasyon gelişme sürecini hızlandırmaktadır. Literatürde yoğun bakımda tedavi görev COVID-19 hastalarının %25-43'ünde derin ven trombozu ve pulmoner emboli ve venöz tromboemboli geliştiği belirtilmektedir. Yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarının %14-20'sinde ise pulmoner emboli geliştiği belirlenmiştir (Middeldorp ve ark., 2020; Helms ve ark., 2020). Bilateral periferik venöz doppler ultrasonografi ile venöz tromboemboli gelişme durumunu belirlemeye yönelik yapılan tarama çalışmalarında ise %65-69 oranında olduğu görülmüştür (Nahum ve ark., 2020; Litjos ve ark., 2020).

COVID-19 hastalarında bildirilen çeşitli trombotik olayların insidansı %7.7-%49 olarak bildirilmektedir ve COVID-19 hastaları arasında koagülopatinin en önde gelen klinik tipi venöz tromboembolidir (Hajra ve ark., 2020).

Klok ve arkadaşları (2020), Hollanda'daki 3 yoğun bakım ünitesinde COVID-19 tanısı ile tedavi gören 184 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında 25 pulmoner emboli, 1 derin ven trombozu, 2 kateterle ilişkili tromboz ve 3 arteriyel tromboz olmak üzere trombotik komplikasyonlar için %31'lik bir kümülatif insidans bulmuşlardır (Klok ve ark., 2020).

COVID-19'a bağlı tromboembolik durumlar sadece yoğun bakım hastalarında değil tüm hastalarda gelişebilmektedir. Ancak oran açısından bakıldığında yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında oran daha yüksektir. Yoğun bakım dışında hastanenin diğer birimlerinde yatarak tedavi edilen COVID-19 tanılı hastalarda venöz tromboemboli gelişme oranı %3-6,4 arasında değişmektedir. (Lodigiani ve ar., 2020; Middeldorp ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalar venöz tromboembolinin, COVID-19'un ağır seyirli olmaması ve hastanın yoğun bakım dışında yatıyor olmasına rağmen ve profilaktik antikoagülan tedavi verilse bile çoğu zaman asemptomatik seyrettiğini düşündürmüştür. COVID-19'a bağlı sadece venöz tromboembolik olaylar değil aynı zamanda arteriyel trombozlar ve buna bağlı iskemik durumlarda gelişmektedir (Akpınar, 2020). Zhang ve arkadaşları (2020)'nin çalışmasında COVID-19'a bağlı ağır iskemik durumların yaşandığı belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2020).

Venöz tromboembolizm (pulmoner embolizm ve/veya derin ven trombozu), COVID-19 hastalarında profilaktik antikoagülasyon kullanıldığında bile yaygındır ve yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarının üçte ikisinde görülebilir (Singhania ve ark., 2020).

*Tablo COVID-19 ile ilişkili trombotik olayların epidemiyolojisi üzerine çalışmaların özellikleri*

Çalışma	Hasta Sayısı	Yaş Ortalaması	Komorbidite	Birim	Trombotik olayların kümülatif insidansı	Trombotik olay tipi	Mortalite
Lodigiani et al., 2020	388	66	-Diyabetes Mellitus (%22.7) -Dislipidemi (%19.6) -Kronik Böbrek Yetmezliği (%15.7) -Daha önce geçirilmiş Venöz Tromboemboli (%3.1)	Yoğun bakım ve diğer birimler	28 (%7.7)	-Pulmoner Emboli -Derin Ven Trombozu -İskemik İnme -Akut koroner Sendrom/ Myokard İnfarktüsü	%26
Helms et al., 2020	150	63	-Kardiyovasküler hastalık (%48) -Diyabetes Mellitus (%20) -Solunum sistemi hastalığı/Respiratory disease (%14) -Daha önce geçirilmiş Venöz Tromboemboli (%5.3)	Sadece yoğun bakım	64 (%42.6)	-Pulmoner Emboli -Renal replasman tedavisi dolaşım pıhtısı -Derin Ven Trombozu -İskemik İnme -ECMO pompası tıkanıklıkları	%8.7
Klok et al., 2020	184	64	-Kanser (%2.7)	Sadece yoğun bakım	%49	-Pulmoner Emboli -Derin Ven Trombozu -İskemik İnme -Sistemik arterial emboli	%22
Middeldorp et al., 2020	198	61	-Kanser (%3.5) -Daha önce geçirilmiş Venöz Tromboemboli (%5.6)	Yoğun bakım ve diğer birimler	39 (%20)	-Pulmoner Emboli -Derin Ven Trombozu	%19

Grillet et al., 2020	100	66	-Kardiyovasküler hastalık (%39) -Diyabetes Mellitus (%20) -Kanser (%20)	Yoğun bakım ve diğer birimler	23 (%23)	-Pulmoner Emboli	Yok
Cui et al., 2020	81	59.9	Hipertansiyon (%25) -Koroner kalp hastalığı (%12) -Diyabetes Mellitus (%10)	Sadece yoğun bakım	20 (%25)	Yok	%10
Thomas et al., 2020	63	59	Yok	Sadece yoğun bakım	%27	-Pulmoner Emboli -Derin Ven Trombozu -Myokard İnfarktüsü	%16

## COVID-19'a Bağlı Koagülopatinin Yönetimi

### *Proflaktik Antikoagülasyon*

Bir tromboembolik olay geçirmiş veya yüksek bir tromboembolik hastalık şüphesi olan COVID-19 hastalarında terapötik antikoagülan tedaviye başlanması önerilmektedir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, eğer bir kontrendikasyon yoksa hastanede yatan tüm COVID-19 tanılı hastalar için düşük molekül ağırlıklı heparin ile antitrombotik profilaksi kullanımını önermiştir. Heparine bağlı trombositopeni durumunda fondaparinux önerilir. Akut tıbbi hastalığı veya solunum semptomları olan ayaktan tedavi gören hastalarda ise rutin tromboprofilaksi önerilmemektedir (Hajra ve ark., 2020). İlginç bir şekilde, heparin kullanımı yalnızca antikoagülan etkisi için değil, aynı zamanda COVID-19 hastalarında anti-enflamatuvar etkisi için de yararlıdır. Heparinin ayrıca endotel üzerinde bazı koruyucu etkileri vardır. Nebülize heparin yoluyla akciğer dokusuna doğrudan ilaç verilmesi, endotel üzerindeki etkilerini araştırmak için ilginç bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir. Koronavirüs enfeksiyonunun in vivo modelleri, fraksiyonel olmayan heparinin anti-viral etkisini göstermiştir (Singhania ve ark., 2020).

Düşük moleküler ağırlıklı heparine göre heparin seçimi, altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klinik olarak önemlidir. COVID-19'lu ve kritik hastalığı olan hastalarda, koagülopatinin kötüleşmesine neden olan karaciğer disfonksiyonu da gelişebilir. Bu hastalar yüksek kanama riski altındadır. Bu nedenlerle antikoagülanın tipi ve dozu klinik tablolarına göre kişiselleştirilmelidir. Vücut kitle indeksi 40 kg /m<sup>2</sup> olan hastalarda, daha yüksek bir tromboprofilaksi dozunun semptomatik venöz tromboemboli olasılığını %50 azalttığı gösterilmiştir. Bu strateji, obez COVID-19 hastalarını tedavi ederken de faydalı olabilir (Hajra ve ark., 2020; Singhania ve ark., 2020).

Akut tıbbi hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar taburcu olduktan sonra 90 güne kadar artmış venöz tromboemboli riskine sahiptir. COVID-19 hastaları için de benzer bir risk düşünülmelidir. Hastaneden taburcu olduktan sonra tromboembolik olayları önlemek için uzun süreli tedaviyi düşünmek gerekmektedir. Tedavi planlanırken hastanın klinik durumuna ve komorbiditesine bağlı olarak artan kanama riski de düşünülmalıdır (Hajra ve ark., 2020; Singhania ve ark., 2020).

#### *Antikoagülan İlaç Tedavisi*

Tam doz antikoagülan ile tedavi, belirgin şekilde yüksek D-dimer seviyesine sahip hastalar için faydalı olmaktadır. Tang ve ark. tarafından (2020) yapılan ağır COVID-19'lu 449 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada D-dimer seviyesi  $> 3.0 \mu\text{g} / \text{mL}$  olan ve heparin (hem düşük moleküler ağırlıklı heparin hem de fraksiyone olmayan heparin profilaktik dozu) ile tedavi edilen hastalarda 28 günlük mortalite daha düşük görülmüştür (Tang ve ark., 2020).

#### *Doku Plazminojen Aktivatörü*

Yapılan birkaç prelinik ve klinik çalışmada, fibrinolitik tedavinin akut akciğer hasarı ve ARDS'li hastalarda sağkalımı iyileştirmede yararlı olabileceğini öne sürmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir vaka çalışmasında, akut respiratuvar distres sendromu ve solunum yetmezliği yaşayan COVID-19 hastalarında doku plazminojen aktivatörünün kısmi oksijen basınçlarında solunan oksijen oranının fraksiyonunda başlangıçta bir iyileşme sağladığını göstermiş olsa da etkinin geçici olduğunu belirtmiştir. Doku plazminojen aktivatörünün COVID-19'lu bireylerin hayatta kalması üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla kanıt gereklidir (Hajra ve ark., 2020; Singhania ve ark., 2020).

#### *Oral Antikoagülasyon*

Varfarin alan hastalar ve ağızdan ilaç alabilenler endikasyona göre aynı tedaviye geçmelidir. Doğrudan oral antikoagülanlara geçiş seçeneği varsa, bu yapılmalıdır, çünkü COVID-19 için izolasyon sırasında, düzenli olarak INR (international normalized ratio-uluslararası normalleştirilmiş oran) izlemine yapılması muhtemelen zor olacaktır. Doğrudan oral antikoagülanlar, COVID-19 hastalarında olağan endikasyonlara göre kullanılabilir. Bugüne kadar bir hastaneye kabul edilen COVID-19 hastalarında Doğrudan oral antikoagülan kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Doğrudan oral antikoagülanlar anti-IL-6 (tocilizumab) ve anti-viral (lopinavir, ritonavir veya darunavir) ilaçlarla ilaç-ilaç etkileşimlerine sahiptir. Ayrıca, böbrek yetmezliği durumunda, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında ilacın vücuttan atılımını azaltarak kanama riskini artırabilir (Hajra ve ark., 2020).

## **Sonuç**

COVID-19 pandemisi halen devam etmekte olan uluslararası bir halk sağlığı sorunudur. COVID-19'un en çarpıcı özelliklerinden biri, asemptomatikten çeşitli derecelerde organ işlev bozukluğuna ve hatta ölüme sebep olacak kadar geniş yelpazede klinik belirtiler ve sonuçlara neden olmasıdır.

Viral enfeksiyona ikincil trombotik komplikasyonların ortaya çıkması, COVID-19 hastalık spektrumuna çoklu sistem sorunlarının eklenmesine neden olmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu endotel hasarı ve proinflamatuvar sitokinler ile pıhtılaşma kademesinin aktivasyonunu tetikleyerek tromboembolik olaylara yol açar. Tahmine dayalı puanlama modellerinin ve uygun görüntüleme yöntemlerinin kullanımı, tromboembolik olayların erken teşhisi için oldukça önemlidir. Heparin ile terapötik antikoagülasyon, gerektiği gibi ve gerektiğinde derhal başlatılmalıdır. Gelecekteki çalışmalar, COVID-19 koagülopatisinin patofizyolojisinin ayrıntılarını araştırmalı ve akut ortamda laboratuvar biyobelirteçlerinin kullanımı ve doğrudan oral antikoagülanların kullanımı hakkında kılavuzlar oluşturmaya yardımcı olmalıdır.



## Kaynaklar

- Akpınar, S. (2020). Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) İle İlişkili Koagülopati. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 8(3): 564-569.
- Altın, Z. (2020). COVID-19. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi*, 30 (Ek sayı): 49-57.
- Carfı, A., Bernabei, R., Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 324(6): 603-605.
- Coronavirus (COVID-19) World Map, Erişim Tarihi:21.12.2020, <https://google.com/covid19-map/?hl=tr>
- Cucinotta, D., Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 91(1): 157.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.*
- Dawei W, Bo H, Chang H, Fangfang Z, Xing L, Jing Z, et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel corona virüs infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323(11): 1061-1069.
- Gao J, Dai J, Zheng P, Chen H, Mao Y, Chen S, Whang Y, Fu H, Jia Y. (2020). Mental Health Problems and Social Media Exposure During COVID-19 Outbreak. *The Lancet*.
- Gökgöz, Z., Arslan, A.İ. (2020). COVID-19 ve Koagülopati. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1: 65-68.
- Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. (2020). Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology*.
- Hajra, A., Mathai, S.V., Ball, S., Bandyopadhyay, D., Veyseh, M., Chakraborty, S., ... & Aronow, W.S. (2020). Management of thrombotic complications in COVID-19: an update. *DRUGS*, 1-10.
- Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *American Journal of Hematology*, 95(12), 1578-1589.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.*, 46: 1089.
- Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., Thachil, J. (2020). Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2103-2109.
- Klok, F.A., Kruip, M. J.H.A., Van der Meer, N J.M., Arbous, M.S., Gommers, D.A.M.P.J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of

thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*.

- Liu, H., Chen, S., Liu, M., Nie, H., & Lu, H. (2020). Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging and Disease*, 11(3), 668.
- Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. (2020). High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.*, 18: 1743.
- Lodigiani, C, Iapichino, G, Carenzo, L, Cecconi, M, Ferrazzi, P, Sebastian, T., et al. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.*, 191: 9.
- Middeldorp, S, Coppens, M, van Haaps, TF, Foppen, M, Vlaar, AP, Müller, MCA, et al. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.*
- Nahum, J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, et al. (2020). Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 3:e2010478.
- Nanshan, C, Min, Z, Xuan, D, Jieming, Q, Fengyun, G, Yang, H, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 395(10223):507-513.
- Sandalcı, B., Uyaroğlu, O. A., Güven, G. S. (2020). COVID-19'da Kronik Hastalıkların Rolü, Önemi ve Öneriler. *Flora*, 25(5).
- Singhania, N., Bansal, S., Nimmatoori, D.P., Ejaz, A.A., McCullough, P.A., & Singhania, G. (2020). Current overview on hypercoagulability in COVID-19. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 20(5), 393-403.
- Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeflang, M. M., ... & Domen, J. (2020). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
- Tang, N, Bai, H, Chen, X, Gong, J, Li, D, Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.*; 18(5):1094-9.
- Thomas, W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. (2020). Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res.*, 191: 76-7.
- Toshiaki, I., Jerrold, H. L., Marcel, L., & Jecko, T. Coagulopathy in COVID-19. (2020). *J Thromb Haemost.* 18(9): 2103-2109.

- Wang, D., Hu, B., Hu, C, Zhu, F., Liu, X, Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11): 1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Yazici, O., Bozkuş, F., Demirci, N., Gülhan, P.Y, Coşkun, F. (2020). Coagulopathy and COVID-19. *Eurasian J Pulmonol* 22: S67-69.
- Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. (2020). Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 41:E006.
- Zu, Z.Y., Jiang, M.D., Xu, P.P., Chen, W., Ni, Q.Q. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology*.



# Bölüm 63

## COVID 19 ENFEKSİYONU VE ORAL SAĞLIK



*Mehtap Bilgin Çetin<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr.Öğretim Üyesi Mehtap Bilgin Çetin, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı



## I. GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsünün sebep olduğu Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ilk olarak 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilmiş ve sonrasında 185'den fazla ülkeye yayılmıştır. Yirmi beş Nisan 2020'de 2,8 milyondan fazla vaka doğrulanmıştır ve yaklaşık 0,2 milyon ölü ile, hastalık pandemik özellikler kazanmıştır.<sup>1</sup>

COVID-19'lu hastaların çoğu ateş, miyalji veya yorgunluk ve kuru öksürük gibi ana semptomlarla hafif düzeyde hastalık gösterirken;<sup>2</sup> hastaların yaklaşık %14'ü hastaneye yatırılmakta ve oksijen desteği gerektiren ciddi bir hastalığın belirti ve semptomlarını göstermektedir. Hastaların %5'inin ise yoğun bakım ünitelerine yatırılması gerekmektedir.<sup>3</sup> SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ciddi vakalarda akut böbrek hasarı, kalp hasarı ve karaciğer disfonksiyonu gibi farklı organların işlevlerinin bozulması ve şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS), sepsis ve septik şok gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir.<sup>4</sup>

Literatürde COVID-19 enfeksiyonunun çeşitli komplikasyonlarının oral kavitede de görülebileceği veya oral kavitede de bulgu verebileceği belirtilmektedir. Bunun yanında antimikrobiyal gargara kullanımının virüs yükü üzerine etkisi ve COVID-19 enfeksiyonunun kontrolündeki olası etkileri de hem klinisyenler hem hastalığın tehdit ettiği tüm bireyler için merak konusudur. Ağız boşluğunun hem virüsün vücuda giriş kapısı olarak hem de virüs rezervuarı olarak görev yapabilme potansiyeli nedeniyle oral kavite ve COVID-19 ilişkisi oldukça güncel, ilgi çekici ve tartışmalıdır. Bu nedenle, bu bölümde COVID-19 enfeksiyonu ile oral kavite arasındaki ilişki ele alınarak; "COVID-19 enfeksiyonu oral kavitede bulgu veriyor mu?", "Viral yükü azaltmak adına gargara kullanımı önerilmeli midir?" sorularına cevap aranacak ve ilgili konu güncel literatür ışığında tartışılacaktır.

## II. COVID-19 ENFEKSİYONUN ORAL KAVİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

SARS-CoV-2'nin bulaşıcılığı, bu virüsün hücrelere girme yeteneğine bağlıdır. Transmembran proteini olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE2), bu virüsün hücreye girişinin birincil reseptörüdür ve portalıdır. Akciğerler, bağırsaklar, kalp ve böbrekler ACE2 ekspresyonu göstermektedirler. Son kanıtlara göre, ağız boşluğunda özellikle dil mukozası olmak üzere farklı mukozalardaki epitel hücreleri de yüksek ACE2 ekspresyonu göstermektedir. Ağız boşluğu dış çevre ve vücut arasındaki ilk arayüzlerden biri olduğu için, ağız boşluğu viral kolonizasyon ve enfeksiyon yolağı olarak görülmektedir ve bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunun başlangıcı için kritik öneme sahiptir.<sup>5,6,7</sup>

Bulaşmadan sonraki ilk 10 günde, hasta genellikle asemptomatiktir fakat buna rağmen hastalık oldukça bulaşıcıdır. Bu süreçte virüs öncelikle nazal, oral ve faringeal mukozada birikmekte ve daha sonra akciğerlerde birikim göstermektedir.<sup>8</sup> Tükürük bezlerindeki ACE2 reseptörlerinin sayısının akciğerlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, tükürük bezlerinin asemptomatik hastalarda SARS-CoV-2 için bir rezervuar alanı olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>6,7,9</sup> ACE2 reseptör dağılımına sahip hücreler, virüs için konakçı hücreler haline gelebilmekte ve dolayısıyla virüs dil mukozası ve tükürük bezleri gibi ilgili organ ve dokularda enflamatuvar yanıtı neden olabilmektedir.<sup>5,6,10</sup>

Mevcut kanıtlar henüz COVID-19'a karşı etkili ve güvenli bir farmakolojik tedavi sağlamamıştır ve potansiyel olanların ise pek çok yan etkisinden bahsedilmektedir.<sup>11,12</sup> Bu nedenle, COVID-19 akut enfeksiyonunun enfeksiyonla ilişkili terapötik önlemlerle birlikte, ağız sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği sıklıkla literatürde vurgulanmaktadır. Literatürde rapor edilen COVID-19 ile ilgili oral belirti ve semptomlar; tat bozuklukları, spesifik olmayan oral ülserler, deskvamatif dış eti iltihabı, peteşi ve kandidiyazis gibi koenfeksiyonlardır.<sup>13,14</sup> Bununla birlikte, bu belirtilerin doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan tipik bir klinik bulgu olup olmadığı veya koenfeksiyon olasılığı, bozulmuş bağışıklık sistemi ve tıbbi tedavinin yan etkileri göz önüne alındığında sistemik bir sonuç olup olmadığı hala belirsizdir.<sup>15,16</sup> Literatürde Covid-19'un belirtileri olabileceği düşünülen oral bulgular aşağıda sıralanmıştır:

#### **Tat alma bozuklukları:**

Tat ve koku kaybı COVID-19'un bir semptomu olarak görülmektedir. COVID-19'un oral kavitedeki semptomlarıyla ilgili az sayıdaki çalışmaya göre, COVID-19'lu bireylerde bildirilen en yaygın oral belirtiler tat değişiklikleridir. Küresel olarak COVID-19 hastalarının yaklaşık %50'sinde tat kaybı olduğu bildirilmiştir.<sup>17,18</sup> Bu hastaların %91'inde hastalığın erken evresinde hastaneye yatıştan önce tat kaybının meydana geldiği ve bu semptomun kalıcı olduğu gözlenmiştir.<sup>18</sup> Pozitif bir COVID-19 teşhisini tahmin etmede, kişinin bildirdiği tat ve koku kaybının, hastanın kendisinin bildirdiği ateşten çok daha güçlü bir kriter olduğu vurgulanmaktadır.<sup>19</sup> Başka bir deyişle tat bozuklukları, hafif/orta derecede COVID-19 vakalarının önemli ve spesifik bir semptomu olabilir. Kolay ve erken tespit edilebilen semptomlar olarak tat bozuklukları, hafif/orta düzeyde vaka tanımlamasına ve kendi kendine izolasyon yönelimine olanak tanıyarak; özellikle test kapasitesi sınırlı olan ülkelerde, rahatsızlığın hızla yayılmasını engelleme çabalarına doğrudan katkıda bulunacaktır.<sup>20</sup> Ateş ve diğer semptomlar ortaya çıkmadan önce COVID-19'un erken bir semptomu olarak tat kaybının gözlenmesi, ağız boşluğunun, özellikle de



dil mukozasının SARS-CoV-2'nin neden olduğu ilk enfeksiyon bölgesi olabileceği hipotezini desteklemektedir.

COVID-19 hastalarında tat bozukluğunun patogenezi tam olarak anlaşılmamakla beraber; ACE2 reseptörleri ile SARS-CoV-2 etkileşiminin, tat tomurcuğu duyarlılığını bozabileceği ve bunun da disfonksiyonel tat tepkilerine neden olabileceği düşünülmektedir.<sup>21</sup> Periferik sinir sistemi virüsten etkilenmektedir ve tat tomurcukları kranial sinirler tarafından innerve edildiğinden, ilgili işlevler bozulabilmekte ve bu da tat bozukluklarına neden olabilmektedir.<sup>22</sup> SARS-CoV-2, sialik asit gibi temel tükürük maddesinin bileşenlerini bağlayabildiği için, tat partikül bozulmasını hızlandırabilir ve tat alma hissini bozabilir.<sup>23</sup> Ek olarak, tat bozukluğunun COVID-19 tedavisi için kullanılan ilaçların bir yan etkisi olarak ortaya çıkabileceği yönünde de şüpheler mevcuttur. ACE inhibitörleri ve ACE2 blokerleri sıklıkla tat duyusunun bozulmasıyla ilişkilendirilir.<sup>24,25</sup> Bu ilaçlar G proteinine bağlı ve sodyum kanalı inaktivasyonu ile tat bozukluklarında rol oynayabilmektedirler.<sup>26</sup>

Tat alma bozukluğunun prevalansı çeşitli populasyonlarda farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika popülasyonunun %53'ünde, Avrupalıların %50'sinde ve Asyalıların %27'sinde tat bozukluğu rapor edilmiştir. Batılı hastalar (Kuzey Amerika ve Avrupa), Asya popülasyonuna göre tat bozukluklarına daha duyarlı görünmektedir.<sup>27</sup> Bu farklılıklarla ilgili olarak, Zhao ve ark. (2020),<sup>28</sup> Asyalıların Amerikalılara kıyasla farklı bir ACE2 reseptörü ekspresyonu sunduğunu öne sürmüştür. Bu görüşün tersine, Cai (2020)<sup>29</sup> akciğer dokularındaki ACE2 ekspresyonunda etnik köken farklılığı bildirmemiştir. Aynı çalışmacılar akciğerlerde ACE2 gen ekspresyonunun cinsiyete göre önemli bir farklılık göstermediğini de raporlamıştır. Bununla birlikte, hormonal modülasyon ve viral enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin kadınlarda daha şiddetli görüldüğü ve bunun da kadınlarda tat sistemi üzerinde daha yüksek disfonksiyona katkıda bulunabileceği vurgulanmaktadır.<sup>27</sup> Konuyla ilgili etnik ve cinsiyete dayalı farklılıkları doğrulamak için daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

### **Ağız kuruluğu:**

SARS-CoV-2, hastalığın erken bir aşamasında tüm tükürükte<sup>30</sup> ve geç aşamada tükürük bezlerinin kanal açıklığından toplanan tükürükte tespit edilmiştir.<sup>17</sup> ACE2-pozitif tükürük bezi epitel hücrelerinin insan dışı primatlarda SARS-CoV'un erken hedefleri olduğu ve tükürük bezi fonksiyonlarının hastalığın erken bir aşamasında etkilenebileceği gösterilmiştir.<sup>31</sup> Bu bulgular, bu hastalarda tükürük akışının engellenmesine bağlı olarak oral semptomların ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Wuhan'da COVID-19 ile enfekte olan 108 hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada, hastaların % 46'sında ağız kuruluğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Özetle, ampirik, biyolojik ve klinik kanıtlar, oral mukozanın SARS-CoV-2 için ilk giriş yeri olduğunu ve tat/koku kaybı ve ağız kuruluğu gibi oral semptomların ateş, kuru öksürük, yorgunluk, nefes darlığı ve diğer tipik semptomlardan daha önce ortaya çıkan COVID-19'un erken semptomları olabileceğini desteklemektedir. COVID-19'un oral semptomlarının mekanizması ve prognozu net değildir.<sup>37</sup>

### **Oral Mukozal lezyonlar:**

COVID-19 hastalığının oral belirtilerini tanımlayan sadece bir sistematik derleme vardır; ancak bu derlemede çoğunlukla tat bozukluğuna odaklanılmıştır. Bu sistematik derlemeden sonra Behzat ve ark. 2019 Aralık ve 2020 Eylül tarihleri arasında yayınlanmış toplam 35 makaleyi (vaka raporları, vaka serileri ve editöre yazılmış mektuplar) inceleyerek; COVID-19'un oral kavitedeki bulgularını bir derlemede raporlamışlardır.<sup>32</sup> Bu derlemeye göre ülser, erozyon, bül, vezikül, püstül, fissürlü dil, makül, papül, plak, pigmentasyon, ağız kokusu, beyazımsı alanlar, hemorajik kabuk, nekroz, peteşi, şişlik, eritem ve kanama COVID-19'un oral belirtileri arasında yer almaktadır. Bu lezyonların en yaygın tutulum gösterdiği bölgeler; dil (%38), dudak mukozası (%26) ve damaktır (%22). Oral kavitede gözlenen bu lezyonlar; aftöz stomatit, herpetiform lezyonlar, kandidiyazis, vaskülit, Kawasaki ve Eritema multiforme benzeri lezyonlar, mukozit, ilaca bağlı lezyonlar, nekrotizan periodontal hastalık, anjina bülloza benzeri, açısız keilit, atipik Sweet sendromu ve Melkerson-Rosenthal sendromu gibi tanımlarla değerlendirilmiştir. Vakaların %68'inde oral lezyonların semptomatik olduğu, her iki cinsiyette de neredeyse eşit oranda gözleendiği (%49 kadın, %51 erkek) ve daha ileri yaşta ve daha şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalarda daha yaygın ve şiddetli oral lezyonların gözleendiği raporlanmıştır.<sup>32</sup>

Hafif enfeksiyonu olan genç hastalarda nekroze olmayan aft benzeri lezyonlar görülürken, nekrozlu ve hemorajik kabuklu aft benzeri lezyonlar immüno-supresyon gelişmiş ve şiddetli enfeksiyonu olan yaşlı hastalarda daha sık görülmüştür. Oral lezyonların gerilemesinin, sistemik hastalığın iyileşmesi ile paralel bir ilişki içinde olduğu bildirilmektedir. COVID-19 enfeksiyonu ve aftöz lezyonlar arasında çeşitli mekanizmalarla ilişki olabileceği vurgulanmaktadır. Bu mekanizmalardan birinde, COVID-19 enfeksiyonu sırasında tümör nekroz faktörü (TNF)-a'nın artmasının, nötrofillerin oral mukozaya kemotaksisini artırdığı ve aft benzeri lezyonların gelişmesine neden olabileceği ifade edilirken; diğer mekanizmada COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen sekonder stres ve immüno-supresyonun lezyonlardan sorumlu olabileceği belirtilmiştir.<sup>33</sup>

Herpetiform lezyonlar da Covid 19'lu bireylerde gözlenen oral bulgulardandır ve hem keratinize hem de keratinize olmayan mukozada eritematöz kenarlı, çok sayıda ağrılı, tek taraflı, yuvarlak sarımsı-

gri ülserler olarak gözlenebilmektedir. Bu lezyonların oral kavitedeki tezahürlerinin sistemik semptomlardan önce gelişebileceği veya semptomları takip edebileceği gözlenmiştir. COVID-19 ile ilişkili stres ve immünosupresyonun, sekonder herpetik gingivostomatitin nedeni olabileceği düşünülmektedir.<sup>33-37</sup>

Covid-19'lu bazı bireylerde dilde, sert damakta ve labial mukozada düzensiz sınırları olan, ülseratif veya eroziv, ağrılı lezyonlar da rapor edilmiştir. Ülseratif ve eroziv lezyonların nedeni olarak ilaç kullanımı (bir vakada NSAID'ye), vaskülit veya COVID-19'a bağlı sekonder trombotik vaskülopati gibi farklı faktörlerin varlığı tartışılmaktadır.<sup>38-43</sup> COVID-19 tanısı almış veya şüphe duyulan bazı hastaların dil dorsumunda, diş etinde ve damakta beyaz ve kırmızı lekeler veya plaklar bildirilmiştir. Uzun süreli antibiyotik tedavisine bağlı mantar enfeksiyonlarının, genel sistemik durumun bozulmasının ve yetersiz ağız hijyeninin bu tip lezyonlara neden olabileceği vurgulanmaktadır.<sup>33,44,45</sup> Birkaç çalışmada, alt dudak, damak ve orofarenks mukozasında peteşi bildirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu veya kullanılan ilaca bağlı olarak gelişen trombositopeni, peteşinin olası nedenleri olarak gösterilmiştir.<sup>45,46,47,13</sup> Birkaç çalışmada da dilde, dudak mukozasında, sert damakta ve orofarenkste eritemli maküller, papüller ve plaklar bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında gözlenen mukozitin trombotik vaskülopati, vaskülit ve COVID-19 ile ilişkili aşırı duyarlılığa bağlı olarak ortaya çıkabileceği vurgulanmaktadır.<sup>13,39,46-49</sup>

Özetle, COVID-19 ilişkili olabilecek oral mukozal lezyonlar sadece birkaç vaka raporunda tanımlanmıştır. Ortaya çıkan bu lezyonların etiopatogenezi ve hatta bu durumun doğrudan SARS-CoV-2'den kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda literatür net değildir. Esas olarak SARS-CoV-2'nin neden olduğu gerçek bir oral mukoza enfeksiyonundan ziyade; koenfeksiyonlar, immünosupresyon gibi tetikleyiciler neticesinde lezyonların oluşabileceği de düşünülmektedir.<sup>27</sup>

### **III. COVID-19 Enfeksiyonunun Kontrolünde Oral Antiseptik Kullanımı**

Ağız boşluğu dış çevre ve vücut arasındaki ilk arayüzlerden biri olduğundan, viral kolonizasyon ve enfeksiyon yolağının başlangıcı için oral kavitenin kritik önemi olduğu düşünülmektedir.<sup>5,6</sup> Virus öncelikle nazal, oral ve faringeal mukozada, daha sonra akciğerlerde birikimini sürdürmektedir.<sup>8</sup> Tükürük bezlerindeki ACE2 reseptörlerinin sayısı akciğerlerden daha yüksektir ve bu nedenle tükürük bezlerinin SARS-CoV-2 için bir rezervuar alanı olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>6</sup> Virüsün 2 farklı yolla bulaşma yolu tanımlanmıştır: İlk yolda Flügge damlacıkları (>5 µm boyutunda) üzerinden nefes alırken, konuşurken, hapşırırken, öksürürken virüs farklı yüzeylere veya zemine yerleşebilmekte ve oradan indirekt olarak, elle veya kontamine nesnelere yoluyla söz konusu

mukozaya temas ederek bulaşabilmektedir. Diğer rotada virüsler, Wells damlacık çekirdekleri ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ) aracılığıyla doğrudan insandan insana bulaşabilmektedir. Virüsler nefes alma, konuşma, hapşırma, öksürmeyle dışarı atılabilmekte ve önemli süreler boyunca havada asılı kaldıkları için 1 metreden daha uzak mesafelere iletilebilmektedir.<sup>6,50</sup> Ağız boşluğunun hem virüsün vücuda giriş kapısı olarak hem de virüs rezervuarı olarak görev yaparak hastalığın şiddetini ve bulaşını etkilediği düşünülmektedir. Oral kavitenin bu olası rolünün viral yükü azaltarak<sup>51</sup> değiştirilebileceği vurgulanmaktadır. Viral yük azaltıldığında taşıyıcı tarafından atılan virüs miktarı geçici olarak azaltılabilecek ve bulaşma riski daha az olabilecektir. Bu görüş, aşağıdaki gerekçelere dayanmaktadır: (i) İlk 10 gün boyunca, virüs esas olarak nazal, oral ve faringeal bölgede birikmektedir,<sup>8</sup> (ii) ACE2 reseptör sayısı, akciğerlere kıyasla tükürük bezlerinde daha fazla bulunmaktadır<sup>6</sup> ve (iii) Tükürük damlacıkları en etkili bulaş yollarından biridir.<sup>6,50</sup>

Dental prosedür öncesi gargara olarak kullanılan bazı oral antiseptikler, aerosollerdeki bakteri miktarını azaltmada etkinlik göstermiş, dolayısıyla çapraz enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Dental işlemler sırasında aerosollerin ürettiği mikroorganizma sayısının azaltılmasında ağız gargaralarının etkinliğini değerlendiren bir meta-analiz ve sistematik incelemede, klorheksidin diğlukonat (CHX) ve setilpiridinyum klorür içeren ağız gargaralarının aerosollerdeki bakteri yükünü azaltmak için etkili olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>52</sup> Ancak, işlem öncesi antiseptiklerle gargara yapmanın SARS-CoV-2'nin viral yükü üzerindeki olası etkisine dair doğrudan bir kanıt olmadığı gibi, bu antiseptiklerin sınırlı bir süre boyunca günlük kullanımının (örneğin, virüsün bir taşıyıcısı olduğunda) viral bulaşıcılık üzerindeki olası etkisi de araştırılmamıştır. Bu nedenle literatürde COVID-19 enfeksiyonu sırasında oral antiseptik kullanılmasının olası yararlı etkileri ile ilgili bilgiler, en yaygın aktif ajanların in vitro antiviral aktivitesi dikkate alınarak dolaylı olarak değerlendirilmektedir.

### **Povidon-iyot**

SARS-CoV-2'nin kontrolünde dental işlemler öncesinde, özel olarak uygulanan protokollerde povidon-iyot ile prosedür öncesi çalkalama sıklıkla önerilmektedir.<sup>53</sup> Bununla birlikte, uzun süreli kullanımda alerjik reaksiyonlar veya tiroid disfonksiyonu dahil olmak üzere bazı riskleri olabilir.<sup>54</sup> COVID-19 bağlamında povidon-iyot ile ağız çalkalama/gargara önerisi, povidin iyodinin ebola, Orta Doğu solunum sendromu (MERS) ve SARS koronavirüsü, influenza ve el, ayak ve ağız hastalığı (HFMD) virüsleri (Enterovirus 71 ve Coxsackievirus A16)<sup>54</sup> gibi zarflı ve zarfsız virüsler üzerine olan etkisine dayanmaktadır. Bir in vitro çalışmada<sup>55</sup> %1'lik povidon-iyotun 15 saniye içinde MERS-CoV'a karşı virüsidal

aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada %7.5 povidon-iyotun %4 CHX'e kıyasla daha iyi virüsidal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>56</sup> Povidon-iyot (%0,23)'un in-vitro olarak SARS-CoV, MERS-CoV, influenza virüsü A (H1N1) ve rotavirüsü 15 saniye içinde inaktive ettiği gösterilmiştir.<sup>57</sup>

Povidon-iyotun virüsidal aktivitesini in-vitro olarak değerlendiren bir çalışmada adenovirüs, kabakulak, rotavirüs, poliovirüs (tip 1 ve 3), coxsackievirus, rinovirüs, herpes simpleks virüs, kızamıkçık, kızamık ve insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) povidin iyodin uygulamasıyla inaktif duruma geldiği raporlanmıştır.<sup>58</sup> Başka çalışmalarda povidin iyodinle 2 dakikalık maruziyetten sonra virüsün inaktif hale geldiği ve dolayısıyla SARS koronavirüs suşuna karşı etkili olduğu,<sup>59,60</sup> povidin iyotun kuş gribi virüslerine karşı virüsidal aktivite<sup>61</sup> gösterdiği ve gargara olarak kullanıldığında swine influenza virüslerine karşı virusidial etkinlik sergilediği belirtilmiştir.<sup>68</sup>

### **Setilpiridinyum klorür**

N-heksadesil piridinyum klorür veya setilpiridinyum klorür (CPC), suda ve sulu çözeltilerde, oksidan olmayan veya aşındırıcı çözünebilen katyonik bir kuaterner amonyum bileşiğidir ve nötr pH'ta oldukça katyoniktir. Antiseptik olarak; antibakteriyel, antiplak ve antigingivitis özellikleri farklı randomize klinik çalışmalarda gösterilmiş<sup>62</sup> ve etkinliği birkaç sistematik derlemede özetlenmiştir.<sup>63-65</sup>

In vitro çalışmalar, CPC'nin farklı influenza virüs suşlarını (AH3N2, A H1N1, B, oseltamivire dirençli A) ortadan kaldırdığını/inaktive edebildiğini göstermiştir. CPC'nin antiviral etki mekanizması, lipid zarfını bozma, dolayısıyla virüsün hücreye girme kapasitesine müdahale etme kabiliyetinde yatmaktadır. Bu etki mekanizması nedeniyle, CPC'nin respiratuar sensitivite virüsü (RSV), parainfluenza virüsü ve koronavirüs gibi zarflı diğer virüslere karşı da etki gösterebileceği öne sürülmüştür.<sup>66</sup>

İnsanlarda, üst solunum yolu enfeksiyonlarının (genellikle influenza virüsü, RSV, rinovirüs ve adenovirüs, insan metapnömovirüs (hMPV) ile ilişkili) önlenmesi amacıyla inhalasyon için CPC içerikli bir formülasyonu değerlendiren pilot, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışmada, test grubundaki hastaların plasebo grubuna kıyasla, daha az şiddet ve sürede viral enfeksiyonlara maruz kaldığı gözlenmiştir.<sup>67</sup>

Koronavirüslerin geniş spektrumlu inhibitörlerini tanımlamayı amaçlayan bir çalışmada, MERS-CoV dahil olmak üzere test edilen dört virüse karşı 36 inhibitör içinde en etkili 9. ajanın setil piridinyum klorür olduğu tespit edilmiştir.<sup>68</sup>

### **Klorheksidin diglukonat (CHX)**

CHX, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere, aeroblara, fakültatif anaeroblara ve mantarlara karşı, hücre duvarının geçirgenliğini artırarak lizise neden olan; geniş spektrumlu biguanidik antiseptik ve dezenfektandır. Antiseptik olarak, antibakteriyel, anti-plak ve anti-gingivitis özellikleri, sistematik derlemelerde açıkça belirtilmiştir.<sup>63-65</sup> CHX kullanımının, aerosoller yoluyla viral bulaşmayı azalttığı öne sürülmesine rağmen<sup>69,70</sup>, antiviral etkinliği tartışmalıdır. Sistematik bir incelemede, CHX'in lipofilik virüsleri (örneğin, herpes simpleks virüsü, HIV, influenza virüsü, sitomegalovirüs) hızla inaktive ettiği, ancak küçük zarfsız virüsleri (enterovirüsler, çocuk felci virüsleri, papilloma virüsleri) veya zarflı insan koronavirüsüne etkisinin olmadığı bildirilmiştir.<sup>71</sup> %0.12 CHX'in koronavirüslere karşı çok az etkisi olduğu veya hiç etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır.<sup>72,73</sup> Bununla birlikte, Yoon ve ark.<sup>74</sup> bir kez 15 ml, %0.12'lik CHX kullanımından sonra iki saat boyunca SARS-CoV-2'nin baskılandığını rapor etmişlerdir ve bu gargaranın COVID-19 bulaşımın kontrolü için faydalı olabileceğini bildirmişlerdir.

### **Hidrojen Peroksit**

Yüzyılın başından beri hidrojen peroksit diş hekimliğinde tek başına veya tuzlarla kombine olarak kullanılmaktadır.<sup>75</sup> Kokusuz, berrak ve renksiz bir sıvıdır. Birçok çalışmada iki yıllık takipte günlük %1-%1,5 oranındaki hidrojen peroksit ile gargaranın yumuşak doku üzerine olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir.<sup>76,77</sup> Bir in vitro çalışmada, %3 hidrojen peroksitin adenovirüs tip 3 ve 6'yı, adeno ile ilişkili virüs tip 4'ü, rinovirüsleri, miksovirusleri, influenza A ve B'yi, respiratuvar sinsitiyal virüsünü, uzun suşu ve Koronavirüs 229E suşu 1–30 dakika içinde inaktive edebildiği tespit edilmiştir. Ayrıca tüm değerlendirilen bu patojenler içinde hidrojen peroksit karşı en duyarlı olanların koronavirüsler ve influenza virüslerin olduğu keşfedilmiştir.<sup>78</sup> SARS-CoV2 oksidasyona karşı savunmasız olduğundan, %1 konsantrasyonundaki hidrojen peroksit gibi oksidatif ajanların işlem öncesi uygulanmasının tükürükteki viral yükü azaltmak için kullanılabileceği önerilmektedir.<sup>72,79</sup>

Solunum cihazı ve cansız yüzeylerdeki SARS-CoV-2'in inaktivasyonunda hidrojen peroksitin yarattığı başarılı sonuçlar bu ajanın oral mukozada da benzer etkiler gösterebileceğini düşündürmüştür. Tüm bu bilgiler ve ayrıca kısa süreli kullanımlarda hidrojen peroksitin bir yan etkisinin olmayışı, dental uygulamalar öncesinde hidrojen peroksitle gargara yapılması önerisini doğurmuştur. Hidrojen peroksit,<sup>53</sup> sınırlı kanıt, veya dental biyofilmler üzerindeki sınırlı etkisine rağmen; COVID-19'un kontrolüne yönelik önlemlerin bir parçası olarak sıklıkla önerilmektedir.<sup>7</sup> Bunun yanında hidrojen peroksitin COVID-19 enfeksiyonunun semptomlarını azaltma konusundaki etkinliği bilinmemektedir. Konuyla

İlgili kanıtların eksikliği ve uzun süreli kullanımlarda olası kanserojenik etkileri sebebiyle hidrojen peroksitin bir ağız gargarası olarak uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Güncel kanıtlar göz önünde tutulduğunda diş kliniklerinde işlem öncesinde öncelikle 15ml ve %0,12 konsantrasyonundaki CHX ile 30 saniye boyunca gargara yapılması ve sonrasında %1 konsantrasyondaki hidrojen peroksit ile 30 saniye süresince gargara yapılması tavsiye edilmektedir.<sup>80</sup>

Sonuç olarak, ağız gargaraları, ağız boşluğundaki mikroorganizma<sup>81,82</sup> ve dental aerosollerde koloni oluşturan birimlerin sayısını azaltma kabiliyetleri nedeniyle, özellikle ağız cerrahisinden önce yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>83</sup> Ağız gargaralarının kullanılmasının SARS-CoV-2 bulaşmasını önleyebileceğine dair klinik bir kanıt olmasa da; viral yükü azaltmak ve hastaları tedavi ederken çapraz enfeksiyon riskini azaltmak için Amerikan Dişhekimleri Birliği (ADA)<sup>79</sup> ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC),<sup>84</sup> oral prosedürlerden önce ağız gargaralarının kullanılmasını tavsiye etmektedir. Antiseptik gargaraların SARS-CoV-2 üzerine etkinliğini değerlendirmek için, kontrol deneklerini de içeren kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



## REFERANSLAR

1. World Health Organization (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 99
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395(10223):497– 506.
3. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020) The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 41(2):145–151.
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS- CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8:475–481.
5. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q (2020) High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12(1):8.
6. Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y (2020) Salivary glands: potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection. *J Dent Res.* 99(8):989.
7. Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. (2020). Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clinical oral investigations*, 24(8), 2925-2930.
8. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brunink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581:465– 469.
9. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B (2020) Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 12(1):9.
10. Wang C, Wu H, Ding X, Ji H, Jiao P, Song H, Li S, Dua H (2020). Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Med Hypotheses.* 140:109789.
11. Godinho GV, Paz ALLM, de Araújo Gomes EPA, Garcia CL, Volpato LER (2020). Extensive hard palate hyperpigmentation associated with chloroquine use. *Br J Clin Pharmacol* [epub ahead of print 20 Apr 2020].
12. National Center for Biotechnology Information. PubChem database. Ritonavir, CID=392622 [accessed 2020 May 22]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ritonavir>.



- 13.Cebeci Kahraman F, Çaşkurlu H (2020). Mucosal involmentin a COVID-19-positive patient: a case report. *Dermatol Ther*.3: e13797.
14. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML (2020). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.*; Ahead of print
15. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O’Grady J (2020). Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe*. 1(1):e11.
- 16.Dziedzic A, Wojtyczka R (2020). The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Dis* [epub ahead of print 18 Apr 2020].
- 17.Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng<sup>SEP</sup>Z, Shen Z, Guo F, Zhang Q, Jin Y, et al. 2020. Detection of 2019-nCoV in saliva and characterization of oral symptoms in COVID- 19 patients [epub ahead of print 19 Mar 2020]. <https://ssrn.com/abstract=3557140>.
- 18.Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, et al (2020). Self- reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* [epub ahead of print 26 Mar 2020] in press.
- 19.King’s College London. 2020. Loss of smell and taste a key symptom for COVID-19 cases [accessed 2020 Apr 3]. <https://www.kcl.ac.uk/news/loss-of-smell-and-taste-a-key-symptom-for-covid-19-cases>.
- 20.Kucharski AJ, Klepac P, Conlan AJK, Kissler SM, Tang ML, Fry H, Gog JR, Edmunds WJ, CMMID COVID-19 Working Group (2020). Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* [epub ahead of print 15 Jun 2020].
- 21.Mariz BALA, Brandão TB, Ribeiro ACP, Lopes MA, Santos-Silva AR (2020). New insights for the pathogenesis of COVID-19-related dysgeusia. *J Dent Res* [epub ahead of print 12 Jun 2020].
- 22.Finsterer J, Stollberger C (2020). Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol* [epub ahead of print 20 Apr 2020].
- 23.Milanetti E, Miotto M, Rienzo LD, Monti M, Gosti G, Ruocco G (2020). In-silico evidence for two receptors based strategy of SARS-CoV-2. *bioRxiv* [epub ahead of print 27 Mar 2020].
- 24.Tsuruoka S, Wakaumi M, Nishiki K, Araki N, Harada K, Sugimoto K, Fujimura A (2004). Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 57(6):807–812.
- 25.Unnikrishnan D, Murakonda P, Dharmarajan TS (2004). If it is not cough, it must be dysgeusia: differing adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the same individual. *J Am Med Dir Assoc*. 5(2):107–110.

26. Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M, Deiana G, Salzano FA, De Riu G (2020). Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine [epub ahead of print 1 May 2020]. *Head Neck*.
27. Amorim dos Santos J, Normando AG, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, Santos-Silva AR, Guerra EN (2020). Oral Manifestations in Patients with COVID- 19: A Living Systematic Review. *J Dent Res*.
28. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W (2020). Single- cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *bioRxiv* [epub ahead of print Feb 2020].
29. Cai G (2020). Tobacco-use disparity in gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov [epub ahead of print 5 Feb 2020]. *Preprints*.
30. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, et al (2020). Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* [epub ahead of print 12 Feb 2020] in press.
31. Liu L, Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H, Jiang H, Zhou J, Lam P, Zhang L, et al. (2011). Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol*. 85(8):4025–4030.
32. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M (2020). Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatologic therapy*.
33. dos Santos JA, Normando AG, da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, Guerra EN (2020). Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: new signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis*.
34. Aghazadeh N, Homayouni M, Sartori-Valinotti JC (2020). Oral vesicles and acral erythema: report of a cutaneous manifestation of COVID-19. *Int J Dermatol. Sep; 59(9):1153- 4*.
35. Kämmerer T, Walch J, Flaig M, French LE (2020). COVID-19 associated herpetic gingivostomatitis. *Clin Exp Dermatol*.
36. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML (2020). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 3
7. Indu S (2020). Multiple oral ulcerations—An initial manifestation of COVID 19 infection: A personal experience! *J Oral Maxillofac Pathol*. May 1; 24(2):227
38. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A (2020). Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom?. *J Oral Med Oral Surg*.; 26(2):18.

39. Soares CD, de Carvalho RA, de Carvalho KA, de Carvalho MG, de Almeida OP (2020). Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Jul; 25(4): e563.
40. Sakaida T, Isao T, Matsubara A, Nakamura M, Morita A (2020). Unique skin manifestations of COVID-19: Is drug eruption specific to COVID-19?. *J Dermatol Sci*. May 16.
41. Ciccicarese G, Drago F, Boatti M, Porro A, Muzic SI, Parodi A (2020). Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. Jan 1.
42. Ansari R, Gheitani M, Heidari F, Heidari F (2020). Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19): a letter-to-editor. *Oral Dis*. Jun 8.
43. Singh C, Tay J, Shoqirat N (2020). Skin and Mucosal Damage in Patients Diagnosed with COVID-19: A Case Report. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. Sep 1; 47(5):435-8.
44. Sakaida T, Isao T, Matsubara A, Nakamura M, Morita A (2020). Unique skin manifestations of COVID-19: Is drug eruption specific to COVID-19?. *J Dermatol Sci*. May 16.
45. Corchuelo J, Ulloa FC (2020). Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19. Case Report. *Int J Infect Dis*. Sep 1.
46. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, Suarez-Valle A, Saceda-Corralo D, Moreno-Garcia del Real C, Fernandez-Nieto D (2020). Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol* May 9.
47. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, de Perosanz-Lobo D, Burgos-Blasco P, Vañó-Galván S, Fernandez-Guarino M, Fernandez-Nieto D (2020). Enanthem in Patients with COVID-19 and Skin Rash. *JAMA Dermatol*. Jan 1.
48. Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH (2020). Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease?. *Spec Care Dentist*. Sep 3.
49. Tomo S, Miyahara GI, Simonato LE (2020). Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: Secondary or truly associated condition?. *Oral Dis*. Jul 29.
50. Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q (2020) Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci* 12(1):11.
51. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W (2020) Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 20:656–657.
52. Marui VC, Souto MLS, Rovai ES, Romito GA, Chambrone L, Pannuti CM (2019) Efficacy of preprocedural mouthrinses in the reduction

- of microorganisms in aerosol: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 150(12):1015–1026 e1011.
53. Ren YF, Rasubala L, Malmstrom H, Eliav E (2020) Dental care and oral health under the clouds of COVID-19. *JDR Clin Trans Res*: 2380084420924385.
  54. Eggers M (2019) Infectious disease management and control with povidone iodine. *Infect Dis Ther* 8(4):581–593.
  55. Eggers M, Eickmann M, Zorn J (2015) Rapid and effective virucidal activity of povidone-iodine products against Middle East re- spiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and modified vac- cinia virus Ankara (MVA). *Infect Dis Ther* 4(4):491–501.
  56. Eggers M, Koburger-Janssen T, Ward LS, Newby C, Muller S (2018) Bactericidal and virucidal activity of povidone-iodine and chlorhexidine gluconate cleansers in an in vivo hand hygiene clin- ical simulation study. *Infect Dis Ther* 7(2):235–247.
  57. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J (2018) In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther* 7(2):249–259.
  58. Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, Matsumoto I, Arita M, Yoshihara N, Yanagi K, Yamada A, Morita O, Yoshida Y, Furuya Y, Chiba S (1997). Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. *Dermatology* 195(Suppl 2):29–35.
  59. Kariwa H, Fujii N, Takashima I (2006) Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatology* 212(Suppl 1):119–123.
  60. Kariwa H, Fujii N, Takashima I (2004) Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions, and chemical reagents. *Jpn J Vet Res* 52(3):105–112
  61. Ito H, Ito T, Hikida M, Yashiro J, Otsuka A, Kida H, Otsuki K (2006) Outbreak of highly pathogenic avian influenza in Japan and anti-influenza virus activity of povidone-iodine products. *Dermatology* 212(Suppl 1):115–118.
  62. Costa X, Laguna E, Herrera D, Serrano J, Alonso B, Sanz M (2013) Efficacy of a new mouth rinse formulation based on 0.07% cetylpyridinium chloride in the control of plaque and gingivitis: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 40(11):1007– 1015.
  63. Figuero E, Herrera D, Tobias A, Serrano J, Roldan S, Escribano M, Martin C (2019) Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and network meta-anal- yses. *J Clin Periodontol* 46(7):723–739.
  64. Escribano M, Figuero E, Martin C, Tobias A, Serrano J, Roldan S, Herrera D (2016) Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic

- review and network meta-analyses of the Turesky modification of the Quigley and Hein plaque index. *J Clin Periodontol* 43(12):1059–1073.
- 65.Serrano J, Escribano M, Roldan S, Martin C, Herrera D (2015) Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 42(Suppl 16):S106–S138.
- 66.Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, Fujioka H, Rackley C, Salata R, Griffith A, Mukherjee PK, Ghannoum MA, Esper F (2017) Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun* 2(2): 252–269.
- 67.Mukherjee PK, Esper F, Buchheit K, Arters K, Adkins I, Ghannoum MA, Salata RA (2017) Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effective- ness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis* 17(1):74.
- 68.Shen L, Niu J, Wang C, Huang B, Wang W, Zhu N, Deng Y, Wang H, Ye F, Cen S, Tan W (2019) High-throughput screening and identification of potent broad-spectrum inhibitors of coronaviruses. *J Virol* 93(12).
- 69.An N, Yue L, Zhao B (2020) Droplets and aerosols in dental clinics and prevention and control measures of infection. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 55(0):E004.
- 70.Su J (2020) Aerosol transmission risk and comprehensive preven- tion and control strategy in dental treatment. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 55(0):E006.
- 71.Karpinski TM, Szkaradkiewicz AK (2015) Chlorhexidine– pharmacological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19(7):1321–1326
- 72.Peng X, Xu X, Li Y, et al. (2020). Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 12:9.
- 73.Fehr AR, Perlman S (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 1282:1–23. [SEP]24.
- 74.Yoon JG, Yoon J, Song JY, et al. (2020) Clinical significance of a high SARS-CoV-2 viral load in the saliva. *J Korean Med Sci* 35:e195.
- 75.Marshall MV, Cancro LP, Fischman SL (1995). Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol* 66:786–96
- 76.RoslingBG, Slots J,Webber RL,et al. (1983) Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. *J Clin Periodontol*;10:487–514. [SEP]
- 77.Gusberty FA, Sampathkumar P, Siegrist BE, et al (1988). Microbiological and clinical effects of chlorhexidine digluconate and hydrogen peroxide mouthrinses on developing plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 15:60–7.

78. Mentel R, Shirrmakher R, Kevich A, et al (1977). Virus inactivation by hydrogen peroxide. *Vopr Virusol*:731–3
79. American Dental Association. ADA interim guidance for minimizing risk of COVID-19 transmission; 2020. Available from URL: <https://www.kavo.com/en-us/resource-center/ada-interim-guidance-minimizing-risk-covid-19-transmission>.
80. Pinto Filho, Jorge Moreira, Juliana Cassol Spanemberg, and Juliana Andrade Cardoso (2020). “Coronavirus pandemic: is H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mouthwash going to overcome the chlorhexidine in dental practices?” *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*
81. Kosutic D, Uglesic V, Perkovic D, et al (2009). Preoperative antiseptics in clean/contaminated maxillofacial and oral surgery: prospective randomized study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38:160–5.
82. Dominiak M, Shuleva S, Silvestros S, et al (2020). A prospective observational study on perioperative use of antibacterial agents in implant surgery. *Adv Clin Exp Med* 29:355–63.
83. Marui VC, Souto MLS, Rovai ES, et al (2019). Efficacy of preprocedural mouthrinses in the reduction of microorganisms in aerosol: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 150:1015–26, e1.
84. Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control guidance for dental settings during the COVID-19 response. Available from URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dental-settings.html>.

# Bölüm 64

## DENTAL İMPLANT KOMPLİKASYONLAR<sup>1</sup>



*Rabianur BALTACI*  
*Mehtap BILGIN ÇETİN*

---

1 Dt.Rabianur Baltacı, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,Periodontoloji Anabilim Dalı

Dr.Öğretim Üyesi Mehtap Bilgin Çetin, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı





## GİRİŞ

Dental implantlar, tam veya kısmi dişsiz hastalar için ağız sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştiren önemli bir tedavi seçeneğidir. Yüksek sağkalım oranları bildirilen implantlarda yerleştirdikleri andan itibaren farklı zamanlarda kayıplar olabileceği gibi implant tedavisi sırasında, implant kaybına yol açmayan komplikasyonlar da gözlenebilmektedir.<sup>1</sup> İmplant uygulamaları esnasında veya sonrasında meydana gelen komplikasyonlarla ilgili bilgi sahibi olmak, gerektiğinde bu komplikasyonların üstesinden gelinebilmesi açısından oldukça önemlidir. Tedavi öncesinde karşılaşılma ihtimali olan komplikasyonların dikkatle değerlendirilmesi, gerektiğinde ilave tetkiklerin ve değerlendirmelerin yapılması ve tedavi planının buna göre şekillendirilmesi hastanın ve klinisyenin tedaviyle ilgili memnuniyetini artıracaktır. Bu nedenle bu bölümde implant komplikasyonları başlıklar altında sınıflandırılacak ve komplikasyonların nedenleri güncel literatür bilgisi eşliğinde ele alınacaktır.

### 1- HASTAYA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

#### 1.1- YAŞ

Mevcut demografik veriler, diş kaybının daha çok yaşamın ilerleyen dönemlerinde meydana geldiğini ve ileri yaşlarda diş replasman tedavisi gerekecek hastaların artacağını göstermektedir.<sup>2,3</sup> İmplant başarısı ve sağkalımı, genç yaş gruplarında daha fazladır.<sup>4</sup> Sistemik hastalıkların yaşla birlikte arttığı ve bunun implantın sağkalımını etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.<sup>5</sup>

Yaşla birlikte hastalarda daha fazla sistemik hastalık gözlenebileceği gibi yara yeri iyileşmesi de yaşla birlikte değişebilmektedir. Yara yeri iyileşmesindeki bu farklılık genç yaş grubunda implant başarısının daha fazla olmasını kısmen açıklayan bir faktör olabilir.

#### 1.2- SİSTEMİK DURUM

Bazı sistemik hastalık ve durumların mevcut olduğu vakalarda, cerrahi işlem sırasında, osseointegrasyon sürecinde, yumuşak doku iyileşmesinde ve ayrıca implantın uzun vadeli sağkalımında problemler yaşanabilmektedir.<sup>6</sup> Bazı hastalıklar, hastaların etkili oral hijyen sağlamasını engelleyebilir ve yeterli implant bakımını sekteye uğratabilir. Örneğin, demans hastalarının bilişsel ve el becerilerinin azaldığı, romatoid artrit veya felçli hastaların motor becerilerinin bozulduğu ve bu hastaların oral hijyen prosedürlerini yeterince gerçekleştiremedikleri bilinmektedir.<sup>7</sup>

Pek çok çalışma, diyabetik hastalardaki hiperglisemi ve osteoporoz gibi spesifik tıbbi durumları hem osseointegrasyon hem de uzun vadeli implant sağkalımı için olumsuz faktörler olarak tanımlamıştır.<sup>8,9</sup> Hiperg-

lisemik bireylerde periodontitis ve gingivitis insidansı fazladır ve daha çok dental enfeksiyon gözlenmektedir.<sup>10</sup> Bazı çalışmalar bu hastalarda erken dönemde implant başarısızlığının arttığını veya osseointegrasyon için normalden daha fazla sürenin gerekli olduğunu göstermiştir.<sup>11</sup> Kontrollü diyabetin ise geç implant başarısızlık oranını önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür.<sup>12</sup> Glisemik kontrolü sağlanmış diyabetik deneklerin, diyabetik olmayan deneklerinkine benzer implant başarı oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>13,14,15</sup> hiperglisemik / diyabetli hastalarla implant tedavisi planlanıyorsa, yüksek seviyedeki glikozillenmiş hemoglobinin peri-implantitis gelişme riskini artırabileceği akılda tutulmalıdır.<sup>16</sup>

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalmaya sebep olan, düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik kırıklarına yatkınlık oluşturan yaygın bir kemik hastalığıdır.<sup>17</sup> Kemiğin remodelingindeki dengesizlikler, kemik hacmi ve miktarında sürekli bir azalmaya neden olmaktadır.<sup>18,19,20</sup>

Alendronat, risedronat, ibandronat ve klodronat gibi bifosfonatlar güçlü osteoklast inhibitörü ilaçlardır ve osteoporoz, multipl miyelom, paget hastalığı, malign hiperkalsemi gibi kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklarda kullanılmaktadır.<sup>21</sup> oral veya intravenöz (IV) bifosfonat kullanılan hastalarda implant tedavisi gibi invaziv dental tedavi uygulamalarından sonra, klinik olarak ağrılı, çene osteonekrozu (Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ))

(MRONJ) gözlenebilmektedir.<sup>22</sup> Bazı sistematik derlemeler, bifosfonat tedavisi alan hastalarda implantlar için yüksek sağkalım oranları bildirirken<sup>23</sup> diğerleri, implant başarısızlığı ve MRONJ arasında bir ilişki gözlemlemiştir.<sup>24</sup> Konuyla ilgili bir çok sistematik derleme olmasına rağmen, literatürde bifosfonatların implantların performansı üzerindeki etkisi konusunda hala bir fikir birliği yoktur.<sup>25</sup>

Literatürde oral bifosfonat alan hastaların, risk değerlendirmesinin kapsamlı bir şekilde yapılması şartıyla implant tedavisi uygulanabileceği ifade edilmektedir. 3 yıldan fazla oral bifosfonat kullanımı da MRONJ riskini arttırmaktadır. Hastanın sağlığı uygun görülürse cerrahi öncesi 3 ay ve cerrahi sonrası 3 ay bifosfonat tedavisinin kesilmesi MRONJ riskini azaltır. Intravenöz bifosfonat kullanan ve daha önce MRONJ öyküsü bulunan hastalarda ise kemiğe yönelik cerrahi uygulamalar kontrendikedir.<sup>26</sup>

Sigaranın ağız sağlığı üzerindeki zararlı etkileri kanıtlanmıştır.<sup>27</sup> Oral prekanseröz lezyonlar, oral kanserler ve periodontal hastalıklar sigaranın oral kavite üzerindeki etkilerinden bazılarıdır.<sup>28</sup> Sigara içmenin peri-implantitis için bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir.<sup>29</sup> Sigara içenlerde, sigara içmeyenlere kıyasla daha fazla miktarda marjinal kemik kaybı gözlenmektedir.<sup>30</sup> Bu nedenle implant tedavisi öncesi mevcut sigara içme durumu bilinmelidir, içilen sigara sayısı ile implant başarısızlığı arasındaki

ilişki hala bilinmemektedir, ancak aşırı sigara içenler daha yüksek bir insidans gösterebilir.<sup>31</sup>

### 1.3- PARAFONKSİYON

Oklüzal parafonksiyon, bruksizm (sıkma, gıcırdatma), dudak ısırma, başparmak emme ve çenenin anormal pozisyonunu içermektedir. Çiğneme, yutma veya konuşma gibi işlevsel davranışların aksine, “parafonksiyonlar” olarak sınıflandırılan faaliyetlerin hiçbir işlevsel amacı yoktur.<sup>32</sup> Parafonksiyon, implant kırığı ile ilişkili en önemli etiyolojik faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır.<sup>33</sup> Bruksizm, tekrarlayan çene kas aktivitesi ve dişlerin işlevsel olmayan temasıyla çiğneme sisteminin hareket bozukluğudur.

Parafonksiyonel alışkanlıklardan özellikle uyku bruxismi çok yaygın olarak gözlendiğinden parafonksiyonel alışkanlıkları olan hastalara sıklıkla implant uygulamaları yapmak gerekebilmektedir.<sup>34</sup> Literatürde bruksizmin implantlar üzerinde yarattığı stres nedeniyle implant tedavisinin kontrendike olabileceği vurgulansa da bruksizm ile implant başarısızlığı arasındaki nedensel ilişki hala tartışmalıdır.<sup>35</sup> Bu nedenle bruksizm genellikle, sadece klinisyenlerin deneyimlerine dayanarak implant uygulamaları için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. İmplantlarda periodontal ligamentin bulunmaması nedeniyle implantların etrafındaki proprioepsiyon ve kasların proprioseptif geri bildirim mekanizmaları sınırlıdır.<sup>36</sup> Bu nedenle, bruxism hastalarında çiğneme sırasında implantlara ve üst yapılarına aşırı yüklemenin meydana gelmesi olasıdır. Bu durumda, porselen kırılma, vida / implant gevşemesi, vida / implant kırılması ve tutuculuğu / implant kaybı gibi teknik komplikasyonlara neden olabilir.<sup>37</sup> Ayrıca bruksizmi olan hastaların protezlerinde bruksizmi olmayan hastalara göre daha yüksek başarısızlık oranı olduğu bildirilmiş ve bu protez komplikasyonlarından en yaygınının veneer kırıklar olduğu gösterilmiştir.<sup>35</sup> Bazı yazarlar bruksizmi implantlar için bir kontrendikasyon olarak görmezken, tedavi planlamasının buna göre düzenlenmesini önermektedirler.<sup>36</sup> Sadece uzmanların deneyimlerine dayanan bu önerilere göre; öncelikle klinisyenlerin doğru bruksizm tanısını koymas ve bruksizmi ciddiyle değerlendirilmesi gerekmektedir. İkinci olarak, klinisyenler uygun bir preoperatif planlama yapmalıdır. Bu aşamada bazı araştırmacılar, aşırı yüklemeyi azaltmak için daha fazla sayıda implantın uygun konuma yerleştirilmesini önermektedir.<sup>37</sup> Daha büyük çaplı ve daha uzun implantların kullanılması da implant-kemik yüzey alanını arttırdığından kemik ve implant çevresindeki stresin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir.<sup>38</sup> Üçüncüsü, implantlar ile desteklenen protezler, tedavi prosedürleri sırasında dikkatlice tasarlanmalıdır. Fonksiyonel tüberküller, kantilever uzunluğu ve protez kron boyu doğru ayarlanmalı ve mümkünse metal oklüzal yüzeyler kullanılmalıdır.<sup>38</sup> Son olarak, implant sonrası bakımın da uygun şekilde yapılması gerek-

lidir.<sup>38</sup> Hasta uyku bruksizminden muzdaripse, yapılacak bir gece plağı, bruksizm hastaları için implant komplikasyonlarının oluşumunu azaltmada yardımcı olabilir.<sup>39</sup> Kısacası, klinisyenler implant tedavisini planlarken bruksizimli hastalara daha fazla dikkat etmelidir.<sup>35</sup>

#### **1.4- KEMİK MİKTARI/ KALİTESİ**

Kemik kalitesi, kortikal ve kansellöz kemiğin miktarı ve densitesiyle ilişkilidir.<sup>40, 41</sup> Yetersiz kemik miktarı ve kalitesi, implant başarısızlığı için ana risk faktörleri arasında yer almaktadır.<sup>42</sup> Klinik çalışmalar, özellikle posterior maksillada olmak üzere maksillaya kıyasla mandibuladaki implantlar için daha yüksek sağkalım oranları bildirmiştir.<sup>43</sup> Posterior maksillada genellikle daha ince kortikal kemik ve daha kalın trabeküler kemik bulunur.<sup>30</sup> Düşük kan akımına sahip bu sert kortikal kemik ve düşük yoğunluklu trabeküler kemik, implantların prognozunu olumsuz etkiler.<sup>44</sup> Bu nedenle, implant yerleştirmeden önce implant bölgesinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir.<sup>45</sup> Literatürde kemik kalitesini değerlendirmek için kullanılan birkaç sınıflandırma bulunmaktadır ve bu sınıflandırmalar içinde Misch sınıflandırması implant cerrahisinde kemik kalitesini değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>46</sup>

#### **1.5- ORAL HİJYEN VE HASTA BEKLENTİSİ**

İmplantlar etrafında oluşan enflamatuar yanıt multifaktöriyeldir, ancak implant çevresinde oluşan enfeksiyon en yaygın olarak bakteriyel biyofilm birikiminden kaynaklanmaktadır.<sup>47,48</sup> Aşırı konturlu restorasyonlar, implant malpozisyonu oral hijyen uygulamalarının etkin bir şekilde sağlanmasını engelleyebilmektedir. Bu nedenle kişiselleştirilmiş oral hijyen uygulamaları ve düzenli aralıklarla yapılan profesyonel plak kontrolü implant uygulaması yapılan her hasta için önerilmelidir.<sup>47</sup>

Hastaların tedavi sonuçlarından tatmin olmaları ilgili tedaviden beklentileriyle yakından ilişkilidir. Hastaların tedavileri ile ilgili karar verme sürecine aktif olarak katılmaları gerekir. Tedaviden önce hastaların beklentilerini anlamak ve ölçmek, hasta tarafından bildirilen başarılı klinik sonuçlara ulaşmak için temel bir ön koşuldur.<sup>49,50</sup> Hastaların karşılanmamış beklentilerinin tedavi sonucundan memnuniyetlerini olumsuz etkileyeceği görüşüne dayanarak, hastaların tedaviden önce beklentilerinin belirlenmesi ve hastaya yapılacak uygulamayla ilgili bilginin verilmesinin hastanın nihai tedavi sonuçlarıyla ilgili hayal kırıklığının önlenmesi için gereklidir.<sup>51</sup>

## **2- HEKİME BAĞLI KOMPLİKASYONLAR**

### **2.1- HEKİM TECRÜBESİ**

Deneyimsiz cerrahların yaptığı implant uygulamalarının daha deneyimli cerrahlara kıyasla iki kat daha fazla başarısız olduğu rapor edilmiş-

tir. İmplant yerleştirmeye başlayan birçok genel diş hekiminin deneyimli uzmanlara kıyasla daha fazla başarısızlık ve komplikasyon yaşayabileceği de öngörülmektedir.<sup>52</sup>

## 2.2- İMPLANTIN KONUMLANMASI

Horizontal kemik kaybını önlemek ve estetiği korumak için komşu dişler ve implant arasında en az 1,5 mm ve komşu implantlar arasında ise en az 3-4 mm mesafe olmalıdır.<sup>53</sup> Tarnow ve ark.<sup>53</sup> 36 hastayı değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada, komşu implanttan <3 mm uzağa yerleştirilen bir implantın yeterli stabilite ve fonksiyona sahip olabileceğini ancak daha sonra lateral kemik kaybına neden olabileceğini göstermiştir.

İmplant yerleştirilirken akılda tutulması gereken bir diğer konu, protez kontak noktası ve krestal kemik arasındaki vertikal mesafenin ölçülmesidir. Tarnow ve ark.<sup>54</sup> protez kontak noktası ve krestal kemik arasındaki vertikal mesafe 5 mm veya daha az ise, embrasürlerin dolma oranı % 98; ancak mesafe 6 ve 7 mm'e çıktıkça bu oranın sırasıyla % 56'ya ve % 27'ye düştüğünü bulmuşlardır. De Oliveira ve ark.<sup>55</sup> kontak noktası ile alveolar kemik kreti arasında 5 mm'lik bir mesafe korunduğu sürece, komşu implantların birbirine olan uzaklığının 1, 2 veya 3 mm olmasının papilla oluşumunda veya kemik kaybında bir fark yaratmadığını belirtmişlerdir.

## 3- İMPLANT İLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

### 3.1- MEKANİK KOMPLİKASYONLAR

Vida gevşemesi, implant ile ilgili komplikasyonlar içerisinde en sık görülen komplikasyonlardan biridir.<sup>56</sup> İmplantların aşırı yüklenmesi genellikle implant bileşeninin gevşemesine veya kırılmasına neden olabilmektedir.<sup>57</sup> Tek üye restore edilen implantlarda, birden fazla üyeli implantlara kıyasla ve mandibular molar implant restorasyonlarında, maksiller molarlara kıyasla daha fazla vida gevşemesi görülmektedir.<sup>33</sup> Bir çalışmada 15 yıllık takipte abutment vidası veya abutmentin gevşeme insidansı % 59,6 olarak bulunmuştur.<sup>58</sup> Sadid-Zadeh ve ark, bu tür komplikasyonların önlenmesi için abutmentin üretici tarafından önerilen kuvvet ile 2 kez torklanması ve her iki torklama arasında 5 dakika beklenilmesini tavsiye etmiştir.<sup>59</sup>

İmplant kırılmasının iki ana nedeni vardır: biyomekanik olarak aşırı yüklenme ve periimplant vertikal kemik kaybının bulunması.<sup>56</sup> Vertikal kemik kaybı vidanın apikal ucuna ulaşacak kadar şiddetli olduğunda implantın kırılma riski çok fazla artar.<sup>56</sup> İmplant kırıkları, implantın tasarımındaki ve üretimindeki kusurlardan da kaynaklanabilir.<sup>56</sup> Ayrıca fark edilmeyen ve tekrarlayan vida gevşemeleri de implant kırığı için bir risk faktörüdür.<sup>60</sup> Daha küçük çaplı implantlar, daha büyük çaplı olanlara göre kırılmaya daha çok meyillidir.<sup>33</sup> Çapı sahip 5 mm olan bir implantın 3.75 mm çaplı bir implanttan üç kat daha güçlü olduğu, 6 mm çaplı bir implantın ise 3.75

mm'lik bir implanttan 6 kat daha güçlü olduğu bildirilmiştir.<sup>61</sup> Abutment vidası kırılması ve gevşemesi belirli stratejiler izlenirse azaltılabilir. Bunlar arasında dikkatli tedavi planlaması, implantın önerilen torkta sıkılması ve rutin kontrol bulunmaktır.<sup>56</sup>

### 3.2- BİYOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

İmplantın çevresinde görünür bir klinik inflamasyon belirtisi yoksa implant sağlıklı kabul edilir. Sağlıklı bir implantta peri-implant yumuşak dokular mercan pembesi renginde ve sıkı bir kıvamdadır, sondlamada kanama ve/ veya süpürasyon yoktur ve marjinal kemik kaybı (yüklemeden sonraki ilk 1 yılda görülen 2 mm kemik kaybı hariç) yoktur.<sup>62</sup> Öte yandan, peri-implant mukozitinde, yumuşak doku eritematöz ve ödemlidir, sondlamada kanama veya süpürasyon ve sondlamada cebin derinleşmesi gibi klinik iltihap belirtileri görülür. Marginal kemik kaybı ise protez yüklemesinden sonra 2 mm'den azdır. Peri-implant mukozitis tedavi edilmezse, marjinal yumuşak doku iltihabı ilerleyerek peri-implantitise neden olabilir. Peri-implantitis varlığında, peri-implant yumuşak dokuda sondalama sırasında kanama ve/ veya süpürasyonun da eşlik edebileceği enflamasyon gözlenir, sondalamada 6 mm veya daha derine uzanan cep derinlikleri söz konusudur ve implant yüklemesinden sonra fizyolojik kemiğin remodelinjinin (2 mm) ötesinde peri-implant marjinal kemik kaybı gözlenmektedir.<sup>63</sup> Yakın tarihli bir meta-analizde, peri-implant mukozitis ve peri-implantitisin ortalama prevalansının Avrupa ve Güney-Kuzey Amerika'da sırasıyla %43 ve %22 olduğu belirtilmiştir.<sup>64</sup>

İnsanlarda deneysel peri-implant mukozitis çalışmalarında, bakteriyel plağın, peri-implant hastalıklara neden olan etiyolojik ajan olduğunu ve uzaklaştırılmasının, peri-implant doku sağlığının yeniden oluşmasına katkı sağladığı tespit edilmiştir.<sup>65</sup> Yakın zamanda yapılan bir derleme, zayıf plak kontrolü, düzenli periodontal bakımın yapılmaması, periodontitis öyküsü, implantın yanlış konumu, aşırı konturlu üst yapılar ve fazla siman varlığının peri-implantitisin gelişmesinde rol oynadığını göstermiştir. İmplant tedavisinden sonraki ilk 5 yılda hiç kontrol muayenesi yapılmayan hastalarda peri-implantitis prevalansı, her yıl en az bir kez kontrol edilenlere göre iki kat fazladır.<sup>66</sup> İdame programına uymayan hastalarda Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola ve Fusobacterium nucleatum'un genel bakteri yükü ve oranlarının arttığı rapor edilmiştir.<sup>67</sup> Ayrıca, yakın tarihli bir klinik çalışma, yüksek riskli hastalara yerleştirilen implantların prognozunun, düzenli idame programının izlenmesi durumunda sağlıklı hastalara yerleştirilen implantlar kadar iyi olduğunu göstermiştir.<sup>68</sup> Bu nedenle, implant restorasyonu olan tüm hastalarda peri-implantitisi önlemek için düzenli kontrolün gerekliliği aşikardır.<sup>69</sup>

### 3.3- İMPLANT SEÇİMİYLE ALAKALI KOMPLİKASYONLAR

İmplant destekli protetik restorasyonların planlanmasında, implantların sayısı, çapı, uzunlukları ve dağılımı dikkate alınması gereken faktörlerdendir.<sup>70</sup>

#### 3.3.1 İMPLANTIN SAYISI

İmplantların sağkalım oranı ile implant sayısı arasında güçlü bir bağlantı bulunmuştur.<sup>70</sup> İmplant sayısı kemik miktarına ve kalitesine bağlıdır. Çoğunlukla daha az yoğun kemiğin bulunduğu maksillada her diş için bir implant yerleştirmek tercih edilir. İmplantlardan herhangi biri başarısız olursa, protez planlaması ona göre şekillendirilir. Anterior veya posterior implantlardan biri başarısız olursa, kantilever kullanılarak protez yapılabilir.<sup>71</sup> Yerleştirilecek implant sayısına karar vermede kemiğin kalitesi, şekli ve karşıt ark belirleyici faktörlerdir. Bugüne kadar, literatür, mandibular overdentürü desteklemek için gerekli implantların sayısı konusunda bir fikir birliği sağlarken, maksilla için fikir birliği yoktur.<sup>72</sup> Dişsiz bir mandibulayı tedavi etmek için iki implantla yapılan protez yeterli olacaktır.<sup>73</sup>

#### 3.3.2 İMPLANTIN ÇAPI

Literatürde implant çapının implant sağkalımında önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir.<sup>74</sup> Alsaadi ve arkadaşları, normal (4 mm) ve küçük çaplı ( $\leq 3,75$  mm) implantlara kıyasla geniş platformlu implant (5 mm) uygulamalarında geç başarısızlığın daha az olduğunu göstermiştir.<sup>75</sup> Goiato ve arkadaşları, bir sistematik derlemede, en yüksek kırık insidansının (% 20), küçük çaplı implant olarak kabul edilen 3.25 mm çapındaki implantlarda meydana geldiğini göstermişlerdir.<sup>76</sup> Yakın tarihli başka bir sistematik derlemede, Klein ve arkadaşları (29),  $< 3$  mm çaplı implantlar için %90.9 ile % 100 arasında sağkalım oranları gösterirken, 3.0 ile 3.25 mm arasındaki çaplar için sağkalım oranlarının % 93.8 ile % 100 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (30,31).<sup>77</sup> 2018 ITI konsensusuna göre bir implantın uzunluğunun seçimi bölgeye özgüdür ve kısa implantlarda 4 mm veya daha büyük çaplar kullanılmalıdır.<sup>78</sup> İmplant çapının azalmasının, osseointegrasyon yüzeyini azaltabileceği ve implant gövdesi, dayanak ve vida bileşenlerindeki mekanik koşulları tehlikeye atabileceği gösterilmiştir.<sup>79</sup> Dahası, dar çaplı implantlar kullanıldığında, kuvvetin büyüklüğünün ve açılarının etkileri daha büyük klinik öneme sahip olmakta ve bu implantlarda daha sık mekanik komplikasyon gözlenmektedir.<sup>80</sup> Tüm bu bilgilere rağmen dar çaplı implant kullanımının bazı avantajları da bulunmaktadır. Dar çaplı implantlar mesio-distal genişliği azalmış bölgelerde yeterli diş-implant ve implant-implant mesafelerinin sağlanması önemli olduğunda kullanılabilir, lateral kemik ogmentasyonu prosedürlerinin ihtiyacını azaltır, eşzamanlı kemik ogumentasyonu prosedürlerine izin verir,



belirli klinik durumlarda protez esnekliğini artırabilir.<sup>76</sup>

Kullanılan implant sayısı iyi planlanmış protezleri desteklemek için yeterli olduğu sürece, küçük çaplı implantlarda da sağkalım süresinin uzun olabileceği vurgulanmaktadır.<sup>76</sup> Dar çaplı implantlarda kemikle temas eden implant yüzey alanı az olduğundan, klinik duruma bağlı olarak splintli restorasyonların kullanılması tavsiye edilmektedir.<sup>78</sup>

### 3.3.3 İMPLANTIN BOYU

Bir implantın başarısı doğrudan osseointegrasyon süreciyle ilgilidir ve standart boydaki implantların kullanılması kemik dokusuyla daha geniş bir temas alanı sağlayarak osseointegrasyon sürecini desteklemektedir.<sup>81</sup> Bir implantın uzunluğunun seçimi, bölgeye özgü anatomik koşullara bağlıdır. Yeterli kemik yüksekliğinin olduğu durumlarda 6 mm'den uzun implantların tercih edilmesi önerilmektedir.<sup>78</sup>

Posterior bölgedeki diş kayıplarından sonra inferior alveolar sinir ve maksiller sinüse yakınlık artabilmekte ve bu durum nedeniyle uzun implantların kullanımı sınırlanabilmektedir.<sup>82</sup> Çeşitli cerrahi tekniklerle, kemik greftleri kullanarak veya maksiller sinüs yükseltmesi ile kemik dokusunun yüksekliği yeniden sağlanarak standart implantların yerleştirilmesi sağlanabilir. Fakat bu teknikler, hasta rehabilitasyonu sırasında artmış postoperatif morbidite, daha yüksek maliyetler ve daha yüksek komplikasyon riskleri ile ilişkilidir.<sup>83</sup> (5-7) Bu nedenle bu tür vakaları rehabilite etmek için daha basit ve daha etkili olduğu düşünülen kısa implantlar tercih edilebilir.<sup>84</sup>

Kısa implantların tanımı konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar 10 mm'den daha kısa olan implantları olarak kabul ederken, bazıları da 8 mm'den kısa olan implantları "kısa implant" olarak kabul etmektedir.<sup>85,86</sup> Kısa implantlarda kron-implant oranındaki tutarsızlığın mekanik problem oluşturabileceği bildirilmektedir.<sup>87</sup> Kısa implantların sağ kalım ve başarı oranları çeşitli çalışmacılar tarafından rapor edilmiştir. Vazouras ve ark. yaptığı meta-analizin sonuçlarında, >3 yıldır işlev gören kısa dental implantların ( $\leq 6$  mm)  $\leq 3$  yıllık işlevdeki implantlara kıyasla daha yüksek başarısızlık oranları sunduğunu göstermiştir.<sup>89,90</sup> Birçok çalışma kısa implantlar için daha yüksek başarısızlık oranları göstermesine rağmen, son raporlar bu implantların daha uzun implantlara benzer sağkalım oranları olduğunu göstermektedir.<sup>91</sup> Misch ve arkadaşları 12 yıl süresince takip ettikleri parsiyel dişsiz hastalarda, posterior bölgeye yerleştirilen, uzunluğu <10 mm olan dental implantların başarısızlık oranlarını incelemişlerdir. Yazarlar değerlendirilen 2837 kısa implantı için hayatta kalma oranının %85,3 olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, başarısızlıkların implant uzunluğundan bağımsız olduğunu ve uzunluk ile implant sağkalımı arasında net doğrusal bir ilişki olmadığını göstermişlerdir.<sup>76</sup> Bu nedenle kemik mikta-



rının yeterli olmadığı durumlarda, morbiditeyi ve tedavi süresini artıran invaziv kemik ogümentasyonu yerine kısa implantların kullanılması iyi bir alternatif olabilir.<sup>88</sup>

### 3.3.4 İMPLANTIN YÜZEY ÖZELLİKLERİ / ŞEKLİ

Bir biyomateryalin yüzey özelliklerinin osseointegrasyon sürecinde temel rol oynadığı bilinmektedir.<sup>92</sup> İmplant malzemesinin bileşimi ve yüzey topografisi, yara iyileşme süreçlerini ve ardından osseointegrasyonu etkiler.<sup>93</sup> Orta derecede pürüzlü bir implant yüzeyinin, doku reaksiyonunu olumlu yönde etkilediği bilinmektedir.<sup>94</sup> Bu nedenle, osseointegrasyonu geliştirmek ve başarı oranlarını iyileştirmek için çok sayıda yüzey modifikasyon yöntemi önerilmiştir. Bu tür yaklaşımlar temel olarak yüzey mikro pürüzlülüğünün optimizasyonunu, biyoaktif kaplamaların uygulanmasını, nanoteknolojiyi ve lazer teknolojisini içerir.<sup>92</sup> İmplant yüzey tedavisi ile geç başarısızlık arasında önemli bir ilişki bulunmazken, tornalanmış implant yüzeyi geç başarısızlığa daha yatkındır.<sup>95</sup> Bunun tersine, Kermalli ve arkadaşları, sinterlenmiş gözenekli yüzeye (SPS) sahip implant tasarımının, kumlanmış asitle aşındırılmış (SLA) yüzeye sahip implant tasarımına göre önemli ölçüde daha yüksek geç başarısızlığa neden olduğunu bildirdi.<sup>96</sup>

Dental implantların osseointegrasyonunu ve sağkalımını artırmak için çeşitli implant tasarımları önerilmiştir.<sup>97</sup> Paralel duvarlı yivsiz implantların kullanımı, artan implant başarısızlık oranıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>74</sup> Bunun aksine, konik implantların doğal kök formunu taklit ederek implantı çevreleyen kemikte yük dağılımını desteklediği öne sürülmüştür.<sup>98, 99</sup> O'Sullivan ve arkadaşlarının sonuçları, konik implantların, herhangi bir advers kemik dokusu reaksiyonu olmaksızın diğer implant tiplerine kıyasla tip 4 kemikte (posterior maksillada olduğu gibi) bile yüksek primer stabiliteyi koruduğunu göstermiştir.<sup>100</sup>

## 4- CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

İmplant yerleştirilmesi sırasında cerrahi komplikasyonların görülme insidansını değerlendiren McDermott ve arkadaşlarının 1 retrospektif bir çalışmasına göre implant prosedürlerinde %13.9 oranında komplikasyon görülebilmektedir. Bu komplikasyonların %1'ini operatif komplikasyonlar, %10.2'sini enflamatuvar, % 2.7'sini ise protetik komplikasyonlar oluşturmaktadır.<sup>101</sup>

### 4.1- ÇENE FRAKTÜRÜ

Mandibula kırığının kondiler bölgesinde kırık insidansı yüksektir ve tüm maksillofasial kırıkların %10-40'ını oluşturmaktadır.<sup>102</sup> İmplantların yerleştirilmesinden sonra mandibulada kırık insidansı ise yaklaşık %0,2'dir. Böyle bir durum, osteomyelit, parestezi, uzun süreli fonksiyo-

nel bozukluklar ve beslenme bozukluklarına yol açabilir.<sup>103</sup> Özellikle yaşlı bireylerde aşırı rezorbe ve atrofik mandibula kırığı yatkindir ve çeşitli kemik hastalıklarının varlığı da kırığa yatkınlığı arttırmaktadır. Osteotomi boyundan daha uzun implant yerleştirmek ve vida tipli implantların aşırı sıkıştırılması kırık riskini arttırmaktadır.<sup>102</sup>

#### **4.2- PRİMER STABİLİTE**

Primer stabilite, iyileşmenin ilk aşamasında implantların hareketsiz hale getirilmesidir. Bir implantın başarısı ve sağkalım oranı doğrudan primer stabilite ile ilişkilidir.<sup>104</sup>

Yerleştirmeden sonra implantın mobilitesi, implant yataklarının büyük yük hazırlandığını gösterir. Ameliyat sırasında bir implantın mobilite dereceleri, A) mobil olmayan implant, B) direnç hissi ile hafif rotasyon, C) dirençsiz rotasyon ve, D) rotasyon ve lateral veya vertikal hareketler olarak sınıflandırılabilir. Primer stabilizasyon olmadan ve rotasyonel mobilite ile yerleştirilen implantların, 4 hafta içinde mobil olmayan implantlara eşdeğer derecede osseointegrasyon sağladığı rapor edilmiştir, ayrıca primer stabilite yeterince sağlanamasa bile yeterli osseointegrasyonun gerçekleşebileceği de öne sürülmüştür.<sup>104</sup>

Dental implantlarda primer stabilite sağlanması için atravmatik cerrahi tekniğinin uygulanması gerekir. Enflamatuvar tepkiyi en aza indirmek için implantların biyoyumlulukları, tasarımları ve yüzey özelliklerine dikkat edilmelidir, böylece sekonder stabiliteye de olumlu katkı sağlanmış olur.<sup>105</sup>

#### **4.3- KOMŞU DIŞLERDE GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR**

Kısmi dişsizliğin tedavisi sırasında, komşu dişlerin köklerinde doğrudan veya dolaylı (termal) olarak hasara yol açılabilmektedir.<sup>106</sup> Yaralanmanın ciddiyetine bağlı olarak dişte hassasiyet, perküsyonda ağrı ve çiğneme de hafif rahatsızlık olabilir, fakat hasar görmüş diş vitalite testlerine normal yanıt verebilir. Bu durumda yapılacak tedavi, ekstraksiyon veya endodontik tedavi olabilir. Bir implant, komşu diş ile doğrudan temas halinde olduğunda, implantın derhal çıkarılması, dişte önemli komplikasyonları önleyebilmektedir. Bazı durumlarda, implantın çıkarılması saat yönünün tersine hareketle gerçekleştirilebilir.<sup>103</sup> Uygun olmayan açılanmalardan ve gizli dilaserasyonlu köklerden kaçınmak için uygun bir cerrahi kılavuz ve dikkatli bir radyografik analiz gereklidir.<sup>52</sup>

#### **4.4- ALET YUTULMASI- ASPİRASYONU**

İmplantın parçaları oldukça küçüktür ve bunları kullanırken son derece dikkatli olunmalıdır. Çoğu alet, vidaların doğrudan cerrahi tabladan hastanın ağızına aktarılmasına yardımcı olan özel bir uca sahip olsa da istenmeyen bazı durumlarla karşılaşılabilir.<sup>52</sup> Tiwana ve arkadaşları,

10 yılı aşkın retrospektif bir çalışmada, 36 yutulma vakası ve bir aspirasyon vakası bildirmiştir.<sup>107</sup> Yutma vakalarına en çok sabit protetik tedavilerin sebep olduğu bildirilmiştir.<sup>52</sup>

Yabancı cisimlerin aspirasyonunu ve yutulmasını önlemek için, tüm oral kavite, yeterli ışık kaynağı ve yüksek vakumlu aspirasyon ile net bir şekilde görülmelidir. Bu güvenlik önlemini tolere edemeyen güçlü öğürme refleksleri olan hastalarda, koltuğun dik konumlandırılması ekstraksiyon veya implant prosedürleri sırasında çok önemlidir. İmplant aletleri gibi tüm küçük cihazlar, yerinden çıkma durumunda hızlıca geri almak için ağızdan sarkan uzun bir diş ipi ile bağlanmalıdır. Ağız boşluğunda alet kırılmasını ve kaybını en aza indirmek için tüm aletlerin bakımı yapılmalıdır.<sup>103</sup>

#### **4.5- KORTİKAL KEMİĞİN PERFORASYONU**

Bukkal kortikal kemiğin kalınlığı her yerde aynı değildir ve travmatik diş çekimleri, belirgin şekilde kemiğin incelmeye veya içbükeyliklere neden olabilir. Osteotomi bölgelerini hazırlarken, dar labial kalınlığına sahip alanlara implant yerleştirirken veya implantın bukkale doğru yerleştirilmesi durumunda, fenestrasyon veya dehisens yaygın görülen bulgulardandır.<sup>52</sup> Lingual kortikal kemiğin perforasyonu veya implant yerleştirilmesi sırasında hasarı, kanama riskinin de artması anlamına gelir.<sup>108</sup> Bukkal veya lingual kemiğin potansiyel perforasyonu olan bölgelerde “flepsiz” implant ameliyatlarından kaçınılmalıdır.<sup>52</sup>

#### **4.6- ANATOMİK BOŞLUKLARA İMPLANT KAÇMASI**

Bir diğer komplikasyon; operasyon sırasında veya operasyondan kısa bir süre sonra implantın konumlandırıldığı bölgeden yer değiştirmesidir. Bu komplikasyon sıklıkla, kemiğin miktarı ve kalitesinin düşük olduğu durumlarda, ince kortikal kemik varlığında, hatalı cerrahi teknik veya anatomik farklılıklar nedeniyle gerçekleşebilir.

İmplantın mandibulanın medullar boşluğuna yer değiştirmesi nadiren karşılaşılan bir komplikasyondur.<sup>109</sup> Bir vaka raporunda Bayram ve Aladdinoğlu tarafından İmplantın mandibulada yerleştirme sırasındaki yer değiştirmesi bildirilmiştir.<sup>110</sup> İlgili vakanın posterior mandibulasının dişsiz kretinde tip IV kemik kalitesinin olduğunu rapor edilmiştir.<sup>103</sup>

Maksillada ise dental implantların yer değiştirmesinin maksiller sinüs, sfenoid sinüs ve etmoid sinüste meydana geldiği bildirilmiştir.<sup>103</sup> İmplantın sinüse göçü; sinüs ve burun basıncındaki değişiklikler, implanta karşı meydana gelen otoimmün reaksiyonlar ve okluzal kuvvetlerin uygun olmayan dağılımı gibi faktörlere bağlanmıştır

Genellikle paranazal sinüslerdeki yabancı cisimler, mukosiliyer klirensi kesintiye uğratarak inflamasyona / sinüzite ve hatta aspergilloza ne-

den olabileceğinden çıkarılmalıdır.<sup>109</sup> Ayrıca, maksiller sinüsün enflamasyonu / enfeksiyonu etmoidal ve frontal sinüsleri de etkileyebilmektedir. Bu yüzden yer değiştiren implantların hemen veya mümkün olduğunca erken çıkarılması endikedir. İmplantların maksiller sinüsten sfenoid sinüse doğru göçü henüz tanımlanmamıştır.<sup>110</sup>

#### 4.7- ZAMANLAMA

Rutin prosedürde implant yerleştirilmesinden önce en az 6 aylık bir ekstraksiyon sonrası iyileşme dönemini içerir. Bu sürenin, başarılı bir osseointegrasyon elde etmek adına yumuşak ve sert dokunun tam olarak iyileşmesi için gerekli olduğuna inanılmaktadır.<sup>111</sup> Bununla birlikte, çekim sonrası implant yerleştirilmesinden önce iyileşmenin tam olması gerektiği kanıtlanmamıştır ve bu da immediate implant yerleştirilmesi protokolünün ortaya çıkmasına neden olmuştur.<sup>112</sup>

Immediate implant yerleştirme, implantların dişler çekildikten hemen sonra yeni ekstraksiyon soketlerine yerleştirilmesi anlamına gelir. Immediate implant yerleştirme, cerrahi müdahalelerin sayısını en aza indirmek ve genel tedavi sürecini kısaltmak gibi avantajlar sunar. Bununla birlikte, immediate implant yerleştirmenin estetik komplikasyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>113</sup> immediate implantasyon uygulamaları esnasında enfeksiyon riski ve mevcut yumuşak dokunun değerlendirilmesi, klinisyenlerin dikkat etmesi gereken önemli hususlar arasında yer almaktadır.<sup>114</sup>

Ekstraksiyon soketinin tam olarak yumuşak doku ile kapanmasını takiben implant yerleştirmeyi ifade eden erken implant yerleştirme, uygulanabilir bir tedavi alternatifi olarak tanıtılmıştır. Yumuşak doku iyileşmesinin lokal patolojinin çözülmesine izin verdiği ve artırılmış yumuşak doku hacmini sağladığı öne sürülmüştür.<sup>114</sup> Erken implant yerleştirme protokolüne göre yerleştirilen implantların klinik sonuçlarının, immediate veya gecikmiş implant yerleştirme protokollerine göre yerleştirilen implantların klinik sonuçlarıyla karşılaştırılması gerekmektedir.<sup>115</sup>

Bassir ve ark. 2018 de yayınladıkları meta-analizde erken implant yerleştirilmesi, immediate yerleştirme ve gecikmiş yerleştirme protokolleri arasında implant başarısızlığı riskinde önemli bir fark tespit etmemiştir.<sup>114</sup>

### 4.8- ANATOMİK BÖLGELERE GÖRE OLUŞABİLECEK KOPLİKASYONLAR

#### 4.8.1 MANDIBULA

İmplant cerrahileri sırasında, özellikle posterior mandibular bölgede yapılan uygulamalarda, inferior alveolar sinir ve daha seyrek olarak lingual sinir hasarları görülebilmektedir.<sup>103</sup> Sinir hasarının olası nedenleri arasında uygunsuz flep tasarımı, kazara intranöral enjeksiyon, osteotomi

hazırlığında penetrasyon ve implant gövdesinin mandibular kanala sıkışması vardır. Mandibular kanal panoramik radyografide görülemiyorsa, konumunu doğrulamak için bilgisayarlı tomografi (CT) alınmalıdır. Bazı klinisyenler inferior alveolar sinirde olası travmayı önlemek için mandibular sinir bloğu yerine lokal infiltrasyon önermektedir. Bu yöntem yapılan frezlemenin kanala çok yakın olmasını önlemeye yardımcı olabilir.<sup>116</sup> Eğer riskli durum varsa implantın çıkarılması veya bunun yerine daha kısa implant yerleştirilmesi gerekebilir.<sup>91</sup>

Sinir hasarının tedavi seçenekleri arasında klonazepam, karbamazepin veya vitamin B kompleksi gibi antiinflatuar ilaçlar yer alır.<sup>117</sup> Anestezinin ya da 16 hafta sonra disesteziyenin devam etmesi durumunda hasta mikrocerrahi için sevk edilmelidir.<sup>91</sup>

İmplant cerrahisi sırasında mandibulada meydana gelebilecek komplikasyonlardan biri de kanamadır.<sup>108</sup> Ağız tabanının kan desteği submental ve sublingual arterler tarafından sağlanmaktadır. Bu iki arterin dalları lingual kortikal plakaya yakın konumda seyretmektedir ve hatta atrofik dişsiz bölgede bu arterler kemiğe bitişik seyredebilmektedir. İmplant cerrahisi sırasında lingual kortikal kemikte perforasyon meydana gelirse, implant bölgesindeki kemiğin anatomisine, arterin çapına veya arterin kemiğe mesafesine bağlı olarak bu arterler tramvaya uğrayabilmektedirler.<sup>118</sup> Bu durumda 2 şekilde istenmeyen kanamalar meydana gelebilmektedir.<sup>119</sup> Birincisi; işlem sırasında meydana gelen hasarlar. Özellikle lingual kortikal tabakadaki istenmeyen perforasyonlar yumuşak dokularda, dil altı bölgesinde ve lingual kaslar arasındaki boşlukta kanamaya yol açabilmektedir. Bu durumda hızla şişlik meydana gelebilmekte ve entübasyon veya acil trakeostomi gerektirebilecek akut hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilmektedir. İkincisi ise daha nadir görülen geç kanamadır. Cerrahi uygulama sırasında lingual arterio-venöz pleksus travmaya uğramışsa lokal anestezinin sağladığı vazokonstriksiyon travmayı maskeleyebilir. Daha sonra vazokonstriksiyonun etkisi azaldığında kanama gözlenebilmektedir.<sup>120</sup>

Kanin bölgesinde damarlar, posterior bölgelere göre linguale ve alveolar krete daha yakın olduğundan, implant cerrahisinden sonra bildirilen ve yaşamı tehdit eden kanama vakalarının çoğunun kanin bölgesinde meydana geldiği raporlanmıştır.<sup>121</sup> Simfiz bölgesinde sefalometrik analiz ve implant pozisyonunu CT üzerinde değerlendirmek, sublingualde özellikle andırkatlı bölgelerde oluşacak komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilmektedir. Erken dönemde kanama meydana gelmesi durumunda şüpheli perforasyon bölgesinde hemen bimanual kompresyon yapılmalı, ardından hastanın hava yolunu korumak için en yakın hastaneye sevki yapılmalıdır.<sup>121</sup>

Sublingual tükürük bezi, mylohyoid kasının altında mandibulanın lingual korteksine yakın konumlanmıştır, bu bölgede bir penetrasyon meydana gelirse sublingual tükürük bezi hasara uğrayabilir. Pre-operatif planlama, iyi cerrahi teknik ve dental implant yerleştirme konusundaki deneyim, bu tür komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir. Ek olarak alınan görüntüler ve CT, anatomik olarak zorlu prosedürlerin planlanmasında yardımcı olacaktır.<sup>103</sup>

#### 4.8.2 MAKSİLLA

Schneiderian membran perforasyonu, sinüs tabanı ogmentasyonu sırasında en sık görülen operatif komplikasyondur ve lateral pencere yaklaşımı sırasında görülme sıklığı % 20 ile % 44 arasında değişmektedir.<sup>122</sup> Cho ve arkadaşları perforasyon prevalansı ile sinüs genişliği arasındaki ilişkiyi incelemiş ve sinüs lateral ve medial duvarlarının bulunduğu dar anterior bölgelerde perforasyon riskinin en yüksek (62,5) olduğunu göstermiştir.<sup>123</sup> Septumun varlığı, perforasyon riskini etkileyen başka bir anatomik faktördür. Membranın delinmesini önlemek için septanın boyutu ve konumu, sinüs hastalıklarının varlığı ve lateral duvar, rezidüel sırt ve membran kalınlığının kapsamlı 3 boyutlu değerlendirmesi yapılmalıdır.<sup>124</sup> Oroantral fistül vakalarında perforasyonu önlemek için yarı kalınlıkta flepler yararlı olabilir.<sup>125</sup> Septa varsa, perforasyon riskini en aza indirmek ve cerrahi bölgenin görünümünü iyileştirmek için membran yükseltilirken pencereyi aletler için daha iyi erişim sağlayacak şekilde tasarlamak çok önemlidir.<sup>125</sup> Bazı yazarlar, membranın delinmesinin implantın sağkalımını tehlikeye attığını belirtmiş olsa da, bazıları, perfore alan uygun şekilde tedavi edilirse implantın sağkalımını etkilemediğini göstermiştir.<sup>125</sup>

Perforasyonun tedavisi, greft materyalini içerecek şekilde perfore alanın sabit bir şekilde kaplanmasını sağlamalıdır.<sup>125</sup> İlgili bölge üzerindeki gerilimi azaltmak ve daha fazla yırtılmayı önlemek için sinüs membranını yükseltmek gerekmektedir. Perforasyon küçükse, sinüs membranında bir pıhtı oluşumu ile kendini onarma şansı vardır.<sup>126</sup> Büyükse (>5 mm), sinüs ve greft materyali arasında bariyer görevi gören rezorbe olabilen bir membranla örtülmelidir. Greft materyalini yerleştirirken membranın olası hareketini sınırlandırmak için perfore alan üzerindeki bariyerin stabilize edilmesi önemlidir.<sup>126</sup>

İmplant cerrahisi sırasında maksiller sinüste görülebilecek bir başka hasar ise maksiller sinüsün kanamasıdır. Lateral pencerenin hazırlanması sırasında arterlerin yaralanması kanamaya neden olacaktır. Bunu önlemek için arterin pozisyonu preoperatif olarak konik ışıklı bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir.<sup>122</sup> Düşük frekanslı ultrasonik titreşimlerle çalışan piezo-cerrahinin damarlara zarar verme oranı daha düşüktür. Kanamayı durdurma teknikleri başın kaldırılması, doğrudan ve sıkı basınç uygulan-

ması ve lokal vazokonstriktörlerin kullanılmasıdır.<sup>127</sup> Diğer müdahaleler arasında elektrokoter, damarın dikilmesi veya arteri çevreleyen kemiğin ezilmesi yer alır.<sup>128</sup>

## **5- CERRAHİ SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR ENFEKSİYON**

Ameliyat sonrası enfeksiyonlar, bölgeye implant yerleştirildikten sonra ortaya çıkabilir. Bu tür enfeksiyonların gelişmesinde çeşitli yerel ve sistemik faktörler rol oynayabilir. Postoperatif enfeksiyon, ameliyat bölgesinde ağrı veya hassasiyet, lokalize şişlik, kızarıklık veya ateş ile birlikte pürülan drenaj veya fistül varlığı olarak tanımlanır. Erken enfeksiyon, postoperatif 1 hafta içinde ortaya çıkan enfeksiyon olarak tanımlanır. Geç enfeksiyon ise postoperatif 3-8 ayda meydana gelen enfeksiyon olarak tanımlanır.<sup>103</sup>

Profilaktik antibiyotikler postoperatif enfeksiyonları önleyebilir ve böylece implant başarısızlığını azaltabilir. Literatürde implant öncesinde uygulanmak üzere çeşitli profilaksi rejimleri önerilmiştir.<sup>130,131</sup> Fakat sağlıklı hastalar için antibiyotik profilaksisinin uygulanması tartışmalıdır.<sup>103</sup>. Sharaf ve Dodson, sağlıklı hastalarda erken implant başarısızlığını önlemek için ameliyat öncesi 2 gram amoksisilin veya ameliyat öncesi 1 g ve ameliyat sonrası 2 gün boyunca günde 4 kez 500 miligram amoksisilin önermişlerdir.<sup>129</sup>

İmplant cerrahisi sonrası mantar enfeksiyonları nadiren görülse de paranasal sinüslerde mantar enfeksiyonu görülme insidansı fazladır.<sup>103</sup> Kronik sinüzitli tüm hastaların %10'undan fazlasında, en yaygın kronik noninvaziv fungal sinüzit tipi olan aspergilloma görülmektedir.<sup>103</sup> Literatürde sinüs lifting ile birlikte yapılan bir dental implant uygulamasından sonra gelişen olağandışı bir Aspergillus enfeksiyonu vakası bildirilmiştir.<sup>132</sup> Genel olarak mantar enfeksiyonları, mikotik kitlelerin başarılı bir şekilde çıkarılmasından sonra tekrarlamaya eğiliminde değildir. Hasta, cerrahi tedaviden sonra semptomlar göstermeye devam ederse, sistemik anti-fungal tedavi gerekebilir.<sup>103</sup>

## **6- PROTEZE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR**

### **6.1- SİMANTE/ VİDALI İMPLANTLAR**

Hem siman hem de vida retansiyonunun klinik uygulamalarda yararları ve eksiklikleri olduğu görülmektedir.<sup>133</sup> Brandão ve ark. vidalı protezleri ve simante protezler arasında peri-implant marjinal kemik kaybı açısından istatistiksel bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.<sup>134</sup> Sailer ve ark.'nın yaptığı çalışmada, vidalı ve simante tek kronlarında implant başarısızlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.



Bunun yanında simante rekonstrüksiyonlarda vidalı rekonstrüksiyonlara kıyasla daha az teknik; daha fazla biyolojik komplikasyona eğilim olduğu gözlenmiştir.<sup>135</sup>

## 6.2- PROTEZİN KIRILMASI

Veneer seramiğinin veya kronun kırılması tek implantlarla ilişkili en sık bildirilen komplikasyonlardandır. Bu komplikasyon insidansı, seramik restorasyonlarda metal seramik restorasyonlara göre daha yüksektir ve komplikasyon insidansı posteriorde %3,1 iken anteriorde %1,7 bulunmuştur.<sup>135</sup> Seramiğinin kırılma insidansı, klinik önerileri takip ederek, yani oklüzal tablayı azaltarak, ağır oklüzal temasları önleyerek ve üstteki seramiğin kalınlığını yeterince sağlayarak azaltılabilir.<sup>56</sup>

## 6.3- OKLUZYON

Okluzyon çok basit bir şekilde ‘‘dişler arasındaki temas’’ olarak tanımlanmaktadır. Çiğneme (veya stomatognatik) sistemin genellikle üç bölümden oluştuğu kabul edilir: Dişler, Periodontal Dokular ve Artikülasyon Sistemi<sup>136</sup>

Okluzal travma, periodontal dokulardaki aşırı oklüzal kuvvetlerin neden olduğu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Bu değişikliklerin bazıları adaptif olabilirken bazıları da patolojik olabilir.<sup>137</sup> Travmatik oklüzal kuvvetlerin neden peri-implant kemik kaybına yol açabileceğine dair olası mekanizmalar, implantlar üzerinde periodontal ligamentin bulunmamasıyla ilişkilidir, bu da onları oklüzal yüklerle karşı dişlere kıyasla daha az tolere edilebilir hale getirir.<sup>138</sup> Aşırı stres kemiğin kalitesine bağlı olarak kemik rezorpsiyonuna yol açabilir. Mikro hasar teorisi, travmatik oklüzal kuvvetlerin kemik mikro kırıklarıyla ve sonuç olarak iyileşme sürecinde rezorpsiyonla ilişkilendirildiğini belirtir.<sup>139</sup> Son zamanlarda, araştırmacılar implantlarda yapılan protezlerde oklüzal aşırı yüklemenin peri-implant marjinal kemik kaybı ile ilişkili olduğunu, ancak zayıf oral hijyenin hala temel nedensel faktör olduğunu öne sürdü.<sup>139</sup>

## 6.4- PROTEZİN TEMİZLENEBİLİRLİĞİ

Biyofilm birikimi, implantların etrafındaki enflamatuvar değişikliklerle yakından ilişkilidir. Hastanın düzenli ve etkili ağız hijyeni yapabileceği yeteneği, implantların uzun vadeli başarısı üzerinde etkilidir.<sup>140,141</sup> Çoğu zaman, implant destekli restorasyonlar, en yetenekli kişiler tarafından bile plak uzaklaştırmasını zorlaştıran konturlar ve şekillerdedir. Bu nedenle hastalar oral hijyenlerini sağlayacak uygun yöntemler açısından bilgilendirilmeli ve oral hijyen sağlama konusunda motive edilmelidir.<sup>142</sup>



## 7- YUMUŞAK DOKU KOMPLİKASYONLARI

Osseointegre implantlar sağkalımlarını uzun vadede başarılı bir şekilde sürdürebilmelerine rağmen, peri-implant mukozal çekilmeler görülebilir. Peri-implant mukozal çekilmelerin varlığı istenmeyen estetik sonuçlarına yola açabilmekte, hasta memnuniyetini ve uzun vadeli prognozu büyük ölçüde etkileyebilmektedir.<sup>143</sup> Peri-implant mukozal çekilmelerin etiyojisi, dişeti fenotipi, keratinize mukozanın yetersiz genişliği, fasiyal veya bukkal kemik duvarının yüksekliği ve kalınlığı, implantın orofasiyal malpozisyonu, İmplantın açısı ve implant-abutment ve protez bağlantısı gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir.<sup>144</sup>

Fasiyal bölgede dişeti çekilmesi, flepsiz implant cerrahilerinde ve immediat implant yerleştirilmesi yapılan birçok çalışmada yaygın görülen bir komplikasyondur.<sup>145</sup> Bu çalışmalarda, immediat implant cerrahilerinden sonra %20-%30 oranında 1 mm'den fazla midfasiyal mukozal çekilme görülme riski olduğu bildirilmiştir. İnce doku biyotipi, implantın yanlış yerleştirilmesi ve çekim sırasında ince veya hasarlı fasiyal kemik duvarının oluşması da çekilme için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Buna karşılık, erken implant yerleştirme (diş çekildikten 4-8 hafta sonra) üzerine yapılan ilk çalışmalarda mukozal çekilme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>146</sup>

Eşzamanlı implant yapımında ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda flep kapanmasının sağlanamaması, ciddi kemik ve yumuşak doku dehissensine, implantların estetiğinde ve uzun vadeli stabilitesinde problemlere neden olabilir.<sup>147</sup> Bu nedenle flep yönetimi günümüzde greftleme tekniğinin kendisinden daha önemli kabul edilmektedir. Flep dehissensi riskini en aza indirmek için, gerilimsiz yara kapatılmasını sağlamak önemlidir.<sup>148</sup>

Yerleştirilen implantlarda uzun vadeli klinik stabiliteyi sürdürmek için osseointegre dental implantların çevresinde yeterli genişlikte keratinize mukozanın mevcudiyetinin önemi hala tartışma konusudur.<sup>146</sup> Cerrahi alanında yeterli genişlikte keratinize mukozanın bulunmamasının daha yüksek derecede mukozal doku çekilmesine neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>146</sup> Benzer şekilde literatürde mevcut kanıtların büyük çoğunluğu, implantların çevresinde yeterli genişlikte keratinize mukozanın bulunmamasının daha fazla plak birikimi, enflamasyon, yumuşak doku çekilmesi ve ataçman kaybı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>147</sup> Keratinize mukozanın genişliğini optimize etmek için çeşitli yumuşak doku ogmentasyon protokolleri önerilmiştir .<sup>148</sup> Yüklemeden önce yapılan cerrahi müdahaleler yüklemekten sonra yapılanlara kıyasla daha öngörülebilir sonuçlar vermektedir.<sup>149</sup>

## Referanslar

- 1- Romanos, G. E., Delgado Ruiz, R., & Sculean, A. (2019). Concepts for prevention of complications in implant therapy. *Periodontology 2000*, 81(1), 7-17.
- 2- Stock, C., Jürges, H., Shen, J., Bozorgmehr, K., & Listl, S. (2016). A comparison of tooth retention and replacement across 15 countries in the over-50s. *Community dentistry and oral epidemiology*, 44(3), 223-231.
- 3- Schneider, C., Zemp, E., & Zitzmann, N. U. (2017). Oral health improvements in Switzerland over 20 years. *European journal of oral sciences*, 125(1), 55-62.
- 4- Srinivasan, M., Meyer, S., Mombelli, A., & Müller, F. (2017). Dental implants in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*, 28(8), 920-930.
- 5- World Health Organization. (2015). *World health statistics 2015*. World Health Organization
- 6- Bartold, P. M., Ivanovski, S., & Darby, I. (2016). Implants for the aged patient: biological, clinical and sociological considerations. *Periodontology 2000*, 72(1), 120-134.
- 7- Schimmel, M., Srinivasan, M., McKenna, G., & Müller, F. (2018). Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*, 29, 311-330.
- 8- Lang, N. P., Salvi, G. E., Huynh Ba, G., Ivanovski, S., Donos, N., & Bosshardt, D. D. (2011). Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clinical oral implants research*, 22(4), 349-356.
- 9- Moraschini, V., Barboza, E. S. P., & Peixoto, G. A. (2016). The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(10), 1237-1245.
- 10- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), 21-31.
- 11- Annibaldi, S., Pranno, N., Cristalli, M. P., La Monaca, G., & Polimeni, A. (2016). Survival analysis of implant in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Implant dentistry*, 25(5), 663-674.
- 12- Alsaadi, G., Quirynen, M., Komárek, A., & Van Steenberghe, D. (2008). Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clinical oral implants research*, 19(7), 670-676.

- 13- Ciancio, S. G., Lauciello, F., Shibly, O., Vitello, M., & Mather, M. (1995). The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: plaque and peri-implant gingival tissues. *Journal of Periodontology*, 66(11), 962-965.
- 14- Javed, F., & Romanos, G. E. (2009). Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *Journal of periodontology*, 80(11), 1719-1730.
- 15- Turri, A., Orlando Rossetti, P. H., Canullo, L., Grusovin, M. G., & Dahlin, C. (2016). Prevalence of Peri-implantitis in Medically Compromised Patients and Smokers: A Systematic Review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 31(1).
- 16- Monje, A., Aranda, L., Diaz, K. T., Alarcón, M. A., Bagramian, R. A., Wang, H. L., & Catena, A. (2016). Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dental research*, 95(4), 372-379.
- 17- Aghaloo, T., Pi-Anfruns, J., Moshaverinia, A., Sim, D., Grogan, T., & Hadaya, D. (2019). The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 34.
- 18- Alghamdi, H. S., & Jansen, J. A. (2013). Bone regeneration associated with nontherapeutic and therapeutic surface coatings for dental implants in osteoporosis. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 19(3), 233-253.
- 19- Marco, F., Milena, F., Gianluca, G., & Vittoria, O. (2005). Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*, 36(7-8), 630-644.
- 20- Javed, F., Vohra, F., Zafar, S., & Almas, K. (2014). Significance of osteogenic surface coatings on implants to enhance osseointegration under osteoporotic-like conditions. *Implant dentistry*, 23(6), 679-686.
- 21- Guay, D. R. (2006). Ibandronate, an experimental intravenous bisphosphonate for osteoporosis, bone metastases, and hypercalcemia of malignancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 26(5), 655-673.
- 22- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., ... & Watts, N. B. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3-23.
- 23- Ata Ali, J., Ata Ali, F., Peñarrocha Oltra, D., & Galindo Moreno, P. (2016). What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*, 27(2), e38-e46.
- 24- de-Freitas, N. R., Lima, L. B., de-Moura, M. B., Veloso-Guedes, C. D. C. F., Simamoto-Júnior, P. C., & de-Magalhães, D. (2016). Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 21(5), e644.

- 25- Mendes, V., Dos Santos, G. O., Calasans-Maia, M. D., Granjeiro, J. M., & Moraschini, V. (2019). Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: an overview of systematic review evidence. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 48(3), 373-381.
- 26- Demiralp, B.& Keçeli, Ü.H. Periodontoloji ve İmplantoloji (2018). Cilt 2. İmplant komplikasyonları. Bölüm 87, *Periodontoloji ve İmplantoloji*, 1117-1134.
- 27- Gloria Calsina, Ramón, J. M., & Echeverría, J. J. (2002). Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of clinical periodontology*, 29(8), 771-776.
- 28- Jansson, L., & Lavstedt, S. (2002). Influence of smoking on marginal bone loss and tooth loss—a prospective study over 20 years. *Journal of clinical periodontology*, 29(8), 750-756.
- 29- Renvert, S., & Quirynen, M. (2015). Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clinical oral implants research*, 26, 15-44.
- 30- Qian, J., Wennerberg, A., & Albrektsson, T. (2012). Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 14(6), 792-807.
- 31- Naseri, R., Yaghini, J., & Feizi, A. (2020). Levels of smoking and dental implants failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(4), 518-528.
- 32- Rugh, J. D. (1988). Occlusal parafunction. *A textbook of occlusion*, 249-261.
- 33- Balshi, T. J. (1996). An analysis and management of fractured implants: a clinical report. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 11(5), 660-666.
- 34- Tosun, T., Karabuda, C., & Cuhadaroglu, C. (2003). Evaluation of sleep bruxism by polysomnographic analysis in patients with dental implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18(2).
- 35- Zhou, Y., Gao, J., Luo, L., & Wang, Y. (2016). Does bruxism contribute to dental implant failure? A systematic review and meta-analysis. *Clinical implant dentistry and related research*, 18(2), 410-420.
- 36- Misch, C. E. (1993). Dental evaluation: Factors of force. *Contemporary Implant Dentistry*. St. Louis: Mosby, 157-174.
- 37- Lobbezoo, F., Brouwers, J. E., Cune, M. S., & Naeije, M. (2004). Dental implants in tooth grinders. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*, 111(3), 85.
- 38- Misch, C. E. (2002). The effect of bruxism on treatment planning for dental implants. *Dentistry today*, 21(9), 76-81.
- 39- McCoy, G. (2013). American Academy of Implant Dentistry meetings. *The Journal of oral implantology*, 39(3), 406.

- 40- Roos Jansåker, A. M., Renvert, H., Lindahl, C., & Renvert, S. (2006). Nine to fourteen year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *Journal of clinical periodontology*, 33(4), 296-301.
- 41- Koldslund, O. C., Scheie, A. A., & Aass, A. M. (2010). Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. *Journal of periodontology*, 81(2), 231-238.
- 42- Fransson, C., Lekholm, U., Jemt, T., & Berglundh, T. (2005). Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clinical oral implants research*, 16(4), 440-446.
- 43- Albrektsson, T., Buser, D., & Sennerby, L. (2012). Crestal bone loss and oral implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 14(6), 783-791.
- 44- Albrektsson, T., Dahlin, C., Jemt, T., Sennerby, L., Turri, A., & Wennerberg, A. (2014). Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction?. *Clinical implant dentistry and related research*, 16(2), 155-165.
- 45- Zarb, G. A. (2008). *Osseointegration: on continuing synergies in surgery, prosthodontics, biomaterials*. Quintessence Publishing Company.
- 46- Ntounis, A., Geurs, N., Vassilopoulos, P., & Reddy, M. (2015). Clinical assessment of bone quality of human extraction sockets after conversion with growth factors. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30(1).
- 47- Ziebolz, D., Klipp, S., Schmalz, G., Schmickler, J., Rinke, S., Kottmann, T., ... & Einwag, J. (2017). Comparison of different maintenance strategies within supportive implant therapy for prevention of peri-implant inflammation during the first year after implant restoration. A randomized, dental hygiene practice-based multicenter study. *American journal of dentistry*, 30(4), 190.
- 48- Daubert, D. M., & Weinstein, B. F. (2019). Biofilm as a risk factor in implant treatment. *Periodontology 2000*, 81(1), 29-40.
- 49- Janzen, J. A., Silvius, J., Jacobs, S., Slaughter, S., Dalziel, W., & Drummond, N. (2006). What is a health expectation? Developing a pragmatic conceptual model from psychological theory. *Health Expectations*, 9(1), 37-48.
- 50- Pjetursson, B. E., Karoussis, I., Bürgin, W., Brägger, U., & Lang, N. P. (2005). Patients' satisfaction following implant therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clinical oral implants research*, 16(2), 185-193.
- 51- Yao, J., Tang, H., Gao, X. L., McGrath, C., & Mattheos, N. (2014). Patients' expectations from dental implants: a systematic review of the literature. *Health and quality of life outcomes*, 12(1), 153.

- 52- Misch, K., & Wang, H. L. (2008). Implant surgery complications: etiology and treatment. *Implant dentistry*, 17(2), 159-168.
- 53- Tarnow, D., Cho, S. C., & Wallace, S. S. (2000). The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *Journal of periodontology*, 71(4), 546-549.
- 54- Tarnow, D. P., Magner, A. W., & Fletcher, P. (1992). The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *Journal of periodontology*, 63(12), 995-996.
- 55- De Oliveira, R. R., Novaes Jr, A. B., Papalexioiu, V., Muglia, V. A., & Taba Jr, M. (2006). Influence of interimplant distance on papilla formation and bone resorption: a clinical-radiographic study in dogs. *Journal of Oral Implantology*, 32(5), 218-227.
- 56- Hanif, A., Qureshi, S., Sheikh, Z., & Rashid, H. (2017). Complications in implant dentistry. *European journal of dentistry*, 11(1), 135.
- 57- Liaw K, Delfini RH, Abrahams JJ. Dental Implant Complications. *Semin Ultrasound CT MR* 2015;36:427-33.
- 58- Jemt T. Single implants in the anterior maxilla after 15 years of follow-up: Comparison with central implants in the edentulous maxilla. *Int J Prosthodont* 2008;21:400-8.
- 59- Malathi G, Chandra R. Mechanical complications with implants. *IJDA* 2011;3:555-8.
- 60- Sánchez-Pérez, A., Moya-Villaescusa, M. J., Jornet-García, A., & Gomez, S. (2010). Etiology, risk factors and management of implant fractures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15(3), e504-8.
- 61- Brägger U, Aeschlimann S, Bürgin W, Hämmerle CH, Lang NP. Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after four to five years of function. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:26-34.
- 62- Renvert, S., Persson, G. R., Pirih, F. Q., & Camargo, P. M. (2018). Peri-implant health, peri-implant mucositis, and periimplantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology*, 45, S278-S285.
- 63- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of clinical periodontology*, 45, S246-S266.
- 64- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of clinical periodontology*, 42, S158-S171.
- 65- Pontoriero, R., Tonelli, M. P., Carnevale, G., Mombelli, A., Nyman, S. R., & Lang, N. P. (1994). Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical oral implants research*, 5(4), 254-259.

- 66- Costa, F. O., Takenaka Martinez, S., Cota, L. O. M., Ferreira, S. D., Silva, G. L. M., & Costa, J. E. (2012). Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5 year follow up. *Journal of clinical periodontology*, 39(2), 173-181.
- 67- Costa, F. O., Ferreira, S. D., Cortelli, J. R., Lima, R. P. E., Cortelli, S. C., & Cota, L. O. M. (2019). Microbiological profile associated with peri-implant diseases in individuals with and without preventive maintenance therapy: a 5-year follow-up. *Clinical oral investigations*, 23(8), 3161-3171.
- 68- Rokn, A., Aslroosta, H., Akbari, S., Najafi, H., Zayeri, F., & Hashemi, K. (2017). Prevalence of peri-implantitis in patients not participating in well designed supportive periodontal treatments: a cross-sectional study. *Clinical oral implants research*, 28(3), 314-319.
- 69- Fu, J. H., & Wang, H. L. (2020). Breaking the wave of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 84(1), 145-160.
- 70- Di Francesco, F., De Marco, G., Carnevale, U. A. G., Lanza, M., & Lanza, A. (2019). The number of implants required to support a maxillary overdenture: a systematic review and meta-analysis. *Journal of prosthodontic research*, 63(1), 15-24.
- 71- Choquet, V., Hermans, M., Adriaenssens, P., Daelemans, P., Tarnow, D. P., & Malevez, C. (2001). Clinical and radiographic evaluation of the papilla level adjacent to single-tooth dental implants. A retrospective study in the maxillary anterior region. *Journal of periodontology*, 72(10), 1364-1371.
- 72- Kronström M, Widbom C, Soderfeldt B. Patient evaluation after treatment with maxillary implant-supported overdentures. *Clin Implant Dent Relat Res* 2006;8:39–43.
- 73- Feine JS, Carlsson GE, Awad MA, Chehade A, Duncan WJ, Gizani S, et al. The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. *Gerodontology* 2002;19:3–4.
- 74- Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2014). Reasons for failures of oral implants. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(6), 443-476.
- 75- Do, T. A., Le, H. S., Shen, Y. W., Huang, H. L., & Fuh, L. J. (2020). Risk Factors related to Late Failure of Dental Implant—A Systematic Review of Recent Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3931.
- 76- Goiato, M. C., Andreotti, A. M., dos Santos, D. M., Nobrega, A. S., de Caxias, F. P., & Bannwart, L. C. (2019). Influence of length, diameter and position of the implant in its fracture incidence: A Systematic Review. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 13(2), 109.



- 77- Quek, C. E., Tan, K. B., & Nicholls, J. I. (2006). Load fatigue performance of a single-tooth implant abutment system: effect of diameter. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21(6).
- 78- Jung, R. E., Al Nawas, B., Araujo, M., Avila Ortiz, G., Barter, S., Brodala, N., ... & Fickl, S. (2018). Group 1 ITI Consensus Report: The influence of implant length and design and medications on clinical and patient reported outcomes. *Clinical oral implants research*, 29, 69-77.
- 79- Artisan, V., Bölükbaşı, N., Ersanlı, S., & Özdemir, T. (2010). Evaluation of 316 narrow diameter implants followed for 5–10 years: a clinical and radiographic retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 21(3), 296-307.
- 80- Qian, L., Todo, M., Matsushita, Y., & Koyano, K. (2009). Effects of Implant Diameter, Insertion Depth, and Loading Angle on Stress/Strain Fields in Implant/Jawbone Systems: Finite Element Analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24(5).
- 81- Renouard, F., & Nisand, D. (2006). Impact of implant length and diameter on survival rates. *Clinical oral implants research*, 17(S2), 35-51.
- 82- Queiroz, T. P., Aguiar, S. C., Margonar, R., de Souza Faloni, A. P., Gruber, R., & Luvizuto, E. R. (2015). Clinical study on survival rate of short implants placed in the posterior mandibular region: resonance frequency analysis. *Clinical oral implants research*, 26(9), 1036-1042.
- 83- Esposito, M., Felice, P., & Worthington, H. V. (2014). Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- 84- Sotto Maior, B. S., Senna, P. M., Silva Neto, J. P. D., de Arruda Nóbilo, M. A., & Cury, A. A. D. B. (2015). Influence of crown to implant ratio on stress around single short-wide implants: a photoelastic stress analysis. *Journal of Prosthodontics*, 24(1), 52-56.
- 85- Mezzomo, L., Miller, R., Alonso, F., Triches, D., & Shinkai, R. (2013). Meta-analysis of single crowns supported by short implants in the posterior region: 115. *Clinical Oral Implants Research*, 24, 52-53.
- 86- Lee, S. A., Lee, C. T., Fu, M. M., Elmisalati, W., & Chuang, S. K. (2014). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for the management of limited vertical height in the posterior region: short implants (5 to 8 mm) vs longer implants (> 8 mm) in vertically augmented sites. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29(5).
- 87- Quaranta, A., Piemontese, M., Rappelli, G., Sammartino, G., & Procaccini, M. (2014). Technical and biological complications related to crown to implant ratio: a systematic review. *Implant Dentistry*, 23(2), 180-187.
- 88- Vazouras, K., de Souza, A. B., Gholami, H., Papaspyridakos, P., Pagni, S., & Weber, H. P. (2020). Effect of time in function on the predictability



- of short dental implants ( $\leq 6$  mm): A meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47(3), 403-415.
- 89- Annibaldi, S. C. M. D. D., Cristalli, M. P., Dell'Aquila, D., Bignozzi, I., La Monaca, G., & Pilloni, A. (2012). Short dental implants: a systematic review. *Journal of dental research*, 91(1), 25-32.
- 90- Srinivasan, M., Vazquez, L., Rieder, P., Moraguez, O., Bernard, J. P., & Belser, U. C. (2012). Efficacy and predictability of short dental implants ( $< 8$  mm): a critical appraisal of the recent literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 27(6).
- 91- Misch, C. E., Steigenga, J., Barboza, E., Misch Dietsch, F., Cianciola, L. J., & Kazor, C. (2006). Short dental implants in posterior partial edentulism: a multicenter retrospective 6-year case series study. *Journal of periodontology*, 77(8), 1340-1347.
- 92- Hafezeqoran, A., & Koodaryan, R. (2017). Effect of zirconia dental implant surfaces on bone integration: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*, 2017.
- 93- Bauer, S., Schmuki, P., Von Der Mark, K., & Park, J. (2013). Engineering biocompatible implant surfaces: Part I: Materials and surfaces. *Progress in Materials Science*, 58(3), 261-326.
- 94- Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2004). Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *International Journal of Prosthodontics*, 17(5).
- 95- Dvorak, G., Arnhart, C., Heuberger, S., Huber, C. D., Watzek, G., & Gruber, R. (2011). Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Journal of clinical periodontology*, 38(10), 950-955.
- 96- Kermalli, J. Y., Deporter, D. A., Atenafu, E. G., & Lam, E. W. (2014). A retrospective report on three implant devices used to restore posterior partial edentulism: overall performance and changes in crestal bone levels. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 34(2).
- 97- Esposito M, Cannizzaro G, Soardi E, et al. Posterior atrophic jaws rehabilitated with prostheses supported by 6 mm-long, 4 mm-wide implants or by longer implants in augmented bone. Preliminary results from a pilot randomized controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2012;5:19–33.
- 98- Maiorana C, Santoro F. Maxillary and mandibular bone reconstruction with hip grafts and implants using Frialit-2 implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2002;22:221–229.

- 99- Kim JW, Baek SH, Kim TW, et al. Comparison of stability between cylindrical and conical type mini-implants. Mechanical and histological properties. *Angle Orthod.* 2008;78:692–698.
- 100- O’Sullivan D, Sennerby L, Meredith N. Measurements comparing the initial stability of five designs of dental implants: A human cadaver study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2000;2:85–92
- 101- McDermott N, Chuang S, Dodson T, et al. Complications of dental implants: Identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18:848-855.
- 102- García-Guerrero, I., Ramírez, J. M., de Diego, R. G., Martínez-González, J. M., Poblador, M. S., & Lancho, J. L. (2018). Complications in the treatment of mandibular condylar fractures: Surgical versus conservative treatment. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 216, 60-68.
- 103- Camargo, I. B., & Van Sickels, J. E. (2015). Surgical complications after implant placement. *Dental Clinics*, 59(1), 57-72.
- 104- Yurttutan, M. E., Kestane, R., Keskin, A., & Dereci, O. (2016). Biomechanical evaluation of oversized drilling on implant stability-an experimental study in sheep. *J Pak Med Assoc*, 66(2), 147-50.
- 105- CARMO FILHO, L. C. D., Marcello-Machado, R. M., CASTILHOS, E. D. D., Del Bel Cury, A. A., & Faot, F. (2018). Can implant surfaces affect implant stability during osseointegration? A randomized clinical trial. *Brazilian oral research*, 32.
- 106- Dao, V., Renjen, R., Prasad, H. S., Rohrer, M. D., Maganzini, A. L., & Kraut, R. A. (2009). Cementum, pulp, periodontal ligament, and bone response after direct injury with orthodontic anchorage screws: a histomorphologic study in an animal model. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 67(11), 2440-2445.
- 107- Tiwana K, Morton, Tiwana PS. As-piration and ingestion in dental practice: A 10-year institutional review. *JADA.* 2004; 135:1287-1291.
- 108- Balaguer-Martí, J. C., Peñarrocha-Oltra, D., Balaguer-Martínez, J., & Peñarrocha-Diago, M. (2015). Immediate bleeding complications in dental implants: a systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 20(2), e231.
- 109- Benninger, M. S., & Marks, S. (1995). The endoscopic management of sphenoid and ethmoid mucocoeles with orbital and intranasal extension. *Rhinology*, 33(3), 157.
- 110- Iida, S., Tanaka, N., Kogo, M., & Matsuya, T. (2000). Migration of a dental implant into the maxillary sinus: a case report. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(5), 358-359.

- 111- Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981; **10**: 387– 416.
- 112- Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005; **32**: 645– 652.
- 113- Gelb DA. Immediate implant surgery: three year retrospective evaluation of 50 consecutive cases. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993; **84**: 388– 399.
- 114- Bassir, S. H., El Kholy, K., Chen, C. Y., Lee, K. H., & Intini, G. (2019). Outcome of early dental implant placement versus other dental implant placement protocols: A systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, *90*(5), 493-506.
- 115- Buser D, Chappuis V, Bornstein MM, Wittneben JG, Frei M, Belser UC. Long-term stability of contour augmentation with early implant placement following single tooth extraction in the esthetic zone: a prospective, cross-sectional study in 41 patients with a 5- to 9 year follow-up. *J Periodontol.* 2013; **84**: 1517– 1527.
- 116- Heller AA, Shankland WE II. Alternative to the inferior alveolar nerve block anesthesia when placing mandibular dental implants posterior to the mental foramen. *J Oral Implantol.* 2001; **27**:127-133.
- 117- Nazarian Y, Eliav E, Nahlieli O. [Hebrew] Nerve injury following implant placement: Prevention, diagnosis and treatment modalities. *Refuat Hapeh Ve-hashinayim.* 2003; **20**:44-50
- 118- Mardinger, O., Manor, Y., Mijiritsky, E., & Hirshberg, A. (2007). Lingual perimandibular vessels associated with life-threatening bleeding: an anatomic study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *22*(1).
- 119- Laboda, G. (1990). Life-threatening hemorrhage after placement of an endosseous implant: report of case. *The Journal of the American Dental Association*, *121*(5), 599-600.
- 120- Woo, B. M.; Al-Bustani, S.; Ueek, B. A. Floor of mouth haemorrhage and life-threatening airway obstruction during immediate implant placement in the anterior mandible. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2006, *35*.10: 961-964.
- 121- Dubois, L., De Lange, J., Baas, E., & Van Ingen, J. (2010). Excessive bleeding in the floor of the mouth after endosseous implant placement: a report of two cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, *39*(4), 412-415.
- 122- Zijdeveld, S. A., van den Bergh, J. P., Schulten, E. A., & Christiaan, M. (2008). Anatomical and surgical findings and complications in 100 consecutive maxillary sinus floor elevation procedures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *66*(7), 1426-1438.

- 123- Cho, S. C., Wallace, S. S., Froum, S. J., & Tarnow, D. P. (2001). Influence of anatomy on Schneiderian membrane perforations during sinus elevation surgery: three-dimensional analysis. *Practical procedures & aesthetic dentistry: PPAD*, 13(2), 160.
- 124- Schwartz Arad, D., Herzberg, R., & Dolev, E. (2004). The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *Journal of periodontology*, 75(4), 511-516.
- 125- Danesh-Sani, S. A., Loomer, P. M., & Wallace, S. S. (2016). A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(7), 724-730.
- 126- Vlassis, J. M., & Fugazzotto, P. A. (1999). A classification system for sinus membrane perforations during augmentation procedures with options for repair. *Journal of periodontology*, 70(6), 692-699.
- 127- Wallace, S. S., Tarnow, D. P., Froum, S. J., Cho, S. C., Zadeh, H. H., Stoupel, J., ... & Testori, T. (2012). Maxillary sinus elevation by lateral window approach: evolution of technology and technique. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), 161-171.
- 128- Katranji, A., Fotek, P., & Wang, H. L. (2008). Sinus augmentation complications: etiology and treatment. *Implant dentistry*, 17(3), 339-349.
- 129- Sharaf B, Dodson TB. Does the use of prophylactic antibiotics decrease implant failure? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2011;23(4):547-550, vi.
- 130- Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD004152.
- 131- Bryce G, Bomfim DI, Bassi GS. Pre- and postoperative management of dental implant placement, part 2: management of early-presenting complications. *Br Dent J.* 2014;217(4):171-176.
- 132- Sohn, D. S., Lee, J. K., Shin, H. I., Choi, B. J., & An, K. M. (2009). Fungal infection as a complication of sinus bone grafting and implants: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107(3), 375-380.
- 133- Michalakis, K.X., Hirayama, H. & Garefis, P.D. (2003) Cement-retained versus screw-retained implant restorations: a critical review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 18: 719–728
- 134- de Brandão, M. L., Vettore, M. V., & Vidigal Junior, G. M. (2013). Peri-implant bone loss in cement and screw retained prostheses: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 40(3), 287-295.

- 135- Sadid-Zadeh, R., Kutkut, A., & Kim, H. (2014). Prosthetic failure in implant dentistry. *Dental Clinics of North America*, 59(1), 195-214.
- 136- Davies, S., & Gray, R. M. J. (2001). What is occlusion?. *British dental journal*, 191(5), 235-245.
- 137- Öncü, E., & Alaaddinoğlu, E. E. (2014). Travmatik Oklüzyon Ve Adaptasyon. *Türkiye Klinikleri Dış Hekimliği Bilimleri Özel Dergisi*, 5(2), 62-68.
- 138- Bertolini, M. M., Del Bel Cury, A. A., Pizzoloto, L., Acapa, I. R. H., Shibli, J. A., & Bordin, D. (2019). Does traumatic occlusal forces lead to peri-implant bone loss? A systematic review. *Brazilian oral research*, 33.
- 139- Lee TC, O'Brien FJ, Gunnlaugsson T, Parkesh R, Taylor D. Microdamage and bone mechanobiology. *Technol Health Care*. 2006;14(4-5):359-65.
- 140- Cagna, D. R., Massad, J. J., & Daher, T. (2011). Use of a powered toothbrush for hygiene of edentulous implant-supported prostheses. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 32(4), 84-88.
- 141- Lindquist, L. W., Carlsson, G. E., & Jemt, T. (1996). A prospective 15 year follow up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clinical oral implants research*, 7(4), 329-336.
- 142- Louropoulou, A., Slot, D. E., & Van der Weijden, F. (2014). Mechanical self-performed oral hygiene of implant supported restorations: a systematic review. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 14, 60-69.
- 143- Schrott, A. R., Jimenez, M., Hwang, J. W., Fiorellini, J., & Weber, H. P. (2009). Five year evaluation of the influence of keratinized mucosa on peri-implant soft tissue health and stability around implants supporting full arch mandibular fixed prostheses. *Clinical oral implants research*, 20(10), 1170-1177.
- 144- Sculean, A., Chappuis, V., & Cosgarea, R. (2017). Coverage of mucosal recessions at dental implants. *Periodontology 2000*, 73(1), 134-140.
- 145- Kan, J. Y., Rungcharassaeng, K., Sclar, A., & Lozada, J. L. (2007). Effects of the facial osseous defect morphology on gingival dynamics after immediate tooth replacement and guided bone regeneration: 1-year results. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 65(7), 13-19.
- 146- Chackartchi, T., Romanos, G. E., & Sculean, A. (2019). Soft tissue related complications and management around dental implants. *Periodontology 2000*, 81(1), 124-138.
- 147- Lorenzoni, M., Pertl, C., Polansky, R., & Wegscheider, W. (1999). Guided bone regeneration with barrier membranes-a clinical and radiographic follow-up study after 24 months. *Clinical Oral Implants Research*, 10(1), 16-23.

- 148- Rosenquist, B. (1997). A comparison of various methods of soft tissue management following the immediate placement of implants into extraction sockets. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12(1).
- 149- Bassetti, R. G., Stähli, A., Bassetti, M. A., & Sculean, A. (2016). Soft tissue augmentation procedures at second-stage surgery: a systematic review. *Clinical oral investigations*, 20(7), 1369-1387.

# Bölüm 65

## COVID-19 PANDEMİSİYLE TÜKETİCİLERİN HASTANE TERCİHLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER: BİR UYGULAMA



*Paşa GÜLTAŞ<sup>1</sup>*  
*Mustafa GÜLTAŞ<sup>2</sup>*

---

1 Öğretim Görevlisi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, [pasa.gultas@ozal.edu.tr](mailto:pasa.gultas@ozal.edu.tr)  
2 Bilim Uzmanı, İnönü Üniversitesi, [mustafa.gultas@inonu.edu.tr](mailto:mustafa.gultas@inonu.edu.tr)





## GİRİŞ

Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde, 2019 Aralık ayının sonlarında ortaya çıkan ve sonrasında tüm dünyayı saran COVID-19 Pandemisi, başta sağlık olmak üzere, ekonomik ve sosyal açıdan çok önemli değişimlere neden olmuştur. Salgının yarattığı korku, panik ve belirsizlikle sonucunda bireyler, izolasyon ve karantina önlemleri kapsamında virüs riskini en aza indirmek amacıyla kalabalık olan alışveriş merkezlerinden, eğlence mekânlarından ve spor merkezlerinden uzak durmuşlardır. Salgın nedeniyle uygulanan önlemler kapsamında birçok işletmenin kapatılması sonucunda insanların davranışları değişime uğramıştır. Dolayısıyla insan sağlığının korunması amacıyla alınan önlemler sonucunda tüketici davranışları hızlı bir değişime uğramıştır. Tüketiciler, virüs bulaş riskini düşürmek için mal ve hizmet ihtiyaçlarını evden çıkmadan online sistemler üzerinden karşılamaya yönelmiştir. Sağlık hizmetlerinde ise bu durum evlerine en yakın olan sağlık merkezlerine yönelmelerini sağlamıştır.

Sağlık kurumları, toplumun tamamına hizmet verdiğinden her çeşit insanın değişik sebeplerle müşteri konumuna geçtiği kuruluşlardır. İnsan ve halk sağlığı söz konusu olduğundan hastanelerin tedavi hizmetlerinde hassasiyetle davranmaları kaçınılmazdır. Ancak günümüzde sağlık hizmeti denilince akla yalnızca hastalığın tedavisi gelmemektedir. İletişim teknolojileri ve yaşam tarzında meydana gelen değişimler, hayatı daha akıcı ve hızlı hale getirdiğinden özellikle mekân konforu ve zaman önemli iki unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla tüketicilerin bir hizmetten beklentileri sadece o hizmetin gerçek niteliğinde saklı olmadığı anlaşılmaya başlanmıştır. Tüketicilerin genişletilmiş olarak bütün hizmet süreçlerinden tatmin olmak istedikleri görülmüştür.

Hizmet sektörünün tamamı bu değişime ayak uydurmak için hızla yarışırken çetin rekabet koşulları oluşmuştur. Sağlık sektöründe de bu gelişmeler gözlemlenmektedir. Özellikle ülkemizde sağlık sektörü hem kamusal hem özel girişimler yoluyla karşılandığından rekabetin daha farklı koşullarda gerçekleştiği söylenebilir. Şehir hastaneleri, üniversite hastaneleri, özel hastaneler ile özel rehabilitasyon ve tedavi merkezlerinin sayısının çoğalmasında da bu rekabeti arttırmıştır. 2002 yılında Türkiye’de sağlık alanında OECD’nin de raporlarına göre acil eylem planı kapsamında “herkese sağlık” başlığıyla önemli değişim kararları alınmıştır. Bu kararlar Sağlık Bakanlığı tarafından “sağlıkta dönüşüm programı” adı altında 2003 yılında uygulamaya başlanmıştır. (Yılmaztürk, 2013). Bu reformlar sonucunda hastanelerin ve tedavi merkezlerinin sayısı gittikçe artmıştır. 2002 yılındaki toplam sağlık kurumu sayısı 8,870 iken, 2017 yılında bu sayı 33,587’ye çıkmıştır (TUİK, 2020).

Sağlık kuruluşlarının sayısının artması ve akabindeki rekabet şartları, hastalar için seçeneklerin çoğalmasına neden olmuştur. Önceleri az sayıda

tedavi seçeneğinin olması nedeniyle mecburen seçmek zorundalarken şimdi hastane seçim özgürlüğü oluşmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlığı tanımlarken; sadece hastalıklardan ve bakterilerden korunma metodu olarak değil de bir bütün olarak fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyi olma hali” olarak açıklamaktadır. Tanımda yer alan bu iyi olma durumunun sağlanabilmesi amacıyla yapılan hastane seçimi, çeşitli sebeplerden dolayı sağlık hizmetlerinden yararlanmak isteyen birinin veya bu yararlanmak isteyenlere refakat etmek üzere bulunan olan kişinin, seçim hakkına sahip olması durumunda yapacağı tercihtir (Tengilimoğlu, 2001:87).

Mal ve hizmet sunan tüm işletmelerde olduğu gibi sağlık hizmetlerinde de tüketicinin hangi kuruluştan hizmet alacağı konusunda bir tercih yapması gerekmektedir. Tüketiciler bu kararı verirken beklentilerini karşılayan ve maksimum fayda sağlayacağı işletmelere öncelik verecektir. Bu aşamada işletmeler müşterinin beklentilerini ve davranışlarını dikkate alarak artan rekabet koşullarında hizmetlerini sunmalıdırlar. Rekabetin hızla bir şekilde artmasından dolayı tüketicilerin tıbbi ihtiyaçlarının karşılanmasından dışında duygusal ve estetik açıdan ihtiyaçları da karşılamalıdırlar. Sağlık kurumu tercihi, sağlık hizmetinden faydalanacak kişinin veya onun refakatinden sorumlu olanın, sağlık kurumu tercihi yapabilecek durumunda olması sonucunda, sağlık kurumları arasında seçim yapmasıdır (Tengilimoğlu, 2001:86). Sağlık hizmetlerinde pazarlama anlayışının gelişmesine ve yaygın bir şekilde kullanılmasına neden olan gelişmeler şöyle özetlenebilir (Öz ve Uyar, 2014:124):

- Artan maliyetlerin baskısı,
- Sağlık hizmeti tüketicilerinin ihtiyaçlarının arttığının kabul edilmesi,
- Özel sağlık hizmetlerinin nicelik ve nitelik olarak artması,
- Atıl kapasitede çalışmanın kayıp olarak değerlendirilmesi,
- Hizmetlerin taklit edilmesi,
- Personelin profesyonellik anlayışının gelişmesi,
- Değişen hasta-doktor ilişkilerinin düzeyi,
- Hastalığın önlenmesine yönelik artan ilgi,
- Sağlık hizmeti sunanlara yönelik artan tüketici tatminsizliği,
- Sağlık hizmetlerinin işletmecilik anlayışıyla sunulması.

## 1.LİTERATÜR

Tüketicilerinin hastane tercihlerini etkileyen faktörlerin belirlenmesine ilişkin literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Boscarino ve Steiber (1982) yaptıkları araştırmada; tüketicilerin hastane seçiminde göz önünde bulundurduğu faktörleri sırasıyla şu şekilde sıralamıştır:

- Eve yakın olması
- Muayene olduğu doktorun tavsiyesi
- Uzman doktor bulunma durumu
- İyi araç, gereç ve teknolojiye sahip olma
- Bina, tesisat ve araçların kalitesi (Quality of facility)
- Hastane personelini tanıma veya onlardan memnun olma
- Geçmiş deneyim
- Daha ucuz olması

Bu faktörler günümüzde geçerliliğini korumakla beraber literatüre kazandırılmış diğer çalışmalarda farklı beklentilerin oluşabileceği görüşü öne sürülmüştür. Berkowitz ve Flexner'in (1981) yaptıkları araştırma buna örnek olarak gösterilebilir. Yazarlar; tüketicilerin hastane seçim kararı verirken, sağlık bakımının kalitesi, hastanenin fiziki yapısı, hastanenin temizliği, hastane imajı, son olaraksa çalışanların tutum davranışları olarak belirlemişlerdir. Bir başka çalışmada, hastane seçiminin, özellikle orta ve küçük ölçekli hastaneleri seçerken, hizmet hızına ve bir kişinin ikamet yerine yakınlığına dayandığını gözlemlemiştir (Lee, 1997).

Leister ve Stausberg (2007) tarafından Almanya'da yapılan bir çalışmada, hastane seçimine etki eden en önemli faktörün deneyim olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hollanda'da bulunan sağlık kuruluşlarına yapılan başka bir araştırma sonuçlarına göre; hastaların daha önce o kuruluşta sağlık hizmeti almış olmalarının (pozitif deneyim) ve o kuruluşun imajının hastane seçiminde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Dijis-Elsinga v.d.,2010). Fasolo ve arkadaşları (2010) hastaların sağlık kuruluşları seçimine yardımcı olmak amacıyla İngiltere'de yaptıkları çalışmada, yakınlarının daha önceki deneyimlerinin etkili olduğu sonucuna ulaşılmışlardır.

İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada, yüksek kalite sağlık hizmeti ve bekleme sürelerinin daha kısa olması tüketicilerin hastane tercihlerinde ilk sırayı almıştır (Moscelli v.d.,2016).

Tengilimoğlu (2001) tarafından yapılan çalışmada hastaların hastane seçiminde birinci derecede etkili olan faktör olarak hastaların ikametlerine en yakın olan sağlık kuruluşunu tercih ettikleri sonucuna varılmıştır. Yıldırım ve arkadaşlarının (2009) Haseki Eğitim ve Araştırma

Hastanesinde yaptıkları çalışmada, hastaların hastaneyi tercih sebebinin doktorlarına duydukları güven olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Kırıkkale il merkezinde yapılan başka bir çalışmada ise; sağlık kurumu tercihlerini etkileyen faktörlere ilişkin yaptığı inceleme sonucunda, tüketicilerin faktörler arasında en çok hastanenin temizliğini, hastane seçiminde etkisi en az olan faktörün ise doktor ve sağlık çalışanlarının cinsiyeti şeklinde sonuca ulaşmıştır (Işık v.d., 2013).

Aytekin'in 2016 yılında, hastaların hastane tercihinde etkili olan kriterlerin belirlenmesi amacıyla yaptığı çalışmada, tüketiciler için ilk sırada her türlü hizmet ve uzmanın bulunması faktörü ilk sırayı almıştır. Gültaş ve Yücel'in 2019 yılında yayınladıkları araştırma sonuçlarına göre; hastaların hastane beklentileri, "hastanelerin ısıtma ve soğutma sistemlerinin kalitesi, hastanenin temizliği, çalışanların yardımseverliği, doktorların tecrübesi ve hastalarına yeterli zamanı ayırabilmeleri, randevu ve muayene süresi geldiğinde hastaların tedavi olabilmeleri" faktörleri olmazsa olmaz faktörler olarak tespit edilmiştir.

Bir başka araştırma ise 1996-2017 yıllarını kapsayan ve hastane seçimine yönelik yapılan bilimsel çalışmaların sistematik olarak ele alınmasını içermektedir. Araştırma sonuçlarına göre hastaların hastane tercihlerinde etkili olan toplam 46 farklı neden tespit edilmiş ve bu nedenler, çalışmalarda yer alan kullanım oranları dikkate alınarak en fazladan en aza olacak biçimde sıralanmıştır. Bunlar sırayla; mesafe, yakın çevre tavsiyesi, fiyat, alternatifsizlik/mecburiyet ve bağlı olunan sağlık güvence türü olduğu sonucuna varılmıştır (Hoşgör ve Hoşgör, 2019).

Literatür genel olarak birçok ülkede ve ülkemizde de hastaların hastane tercihleri konusunda araştırmaların olduğunu göstermiştir. Bu araştırmalar, hastaların hastane tercihlerini nelerin etkilediğini anlamaya çalışarak, daha kaliteli hizmete, istedikleri hizmet özellikleriyle ulaşmaları için önem taşımaktadır. Hastane seçimlerinde hastaların sadece alacakları tedaviyi değil, hizmet kalitesini bir bütün olarak değerlendirip karar verdikleri görülmüştür. Yapılan bu çalışmada da literatürün getirdiği zenginlikten faydalanılıp yöntem belirlenmiştir ve hastaların özel veya kamu hastanesini tercih etmelerindeki önemli faktörler irdelenmiştir.

## 2. UYGULAMA

Bu çalışma, COVID-19 pandemisinin bireylerin hastane tercihlerini ne derecede etki ettiğini tespit etmek amacıyla yapılmıştır. Bu amaç doğrultusunda, Malatya ilinde bulunan ve yoğunlukları nedeniyle seçilen bir kamu ve bir özel hastaneden hizmet alan bireylerle görüşülerek gerçekleştirilmiştir. COVID-19 öncesinde ve sonrasındaki hastane tercihlerini etkileyen faktörleri ölçebilmek amacıyla çalışma iki aşamadan oluşmaktadır.

Ülkemizde henüz ilk COVID-19 vakasının resmi olarak açıklanmadığı dönem olan Şubat 2020 tarihlerinde yapılan uygulama, çalışmanın birinci aşamasını oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Çalışmanın ikinci aşaması ise Ekim-Kasım 2020 tarihlerinde uygulanmıştır. Pandeminin etkin olduğu ve vaka sayılarının gittikçe arttığı bir dönemde ikinci aşama tamamlanmıştır.

### 2.1. Verilerin Toplanması

Çalışmanın birinci aşamasında, bir kamu hastanesinden hizmet alan 351 ve bir özel hastaneden hizmet alan 248'i ile yüz yüze görüşmeler gerçekleştirilerek anket yoluyla veriler toplanmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise; pandeminin ülkemizde en yoğun olduğu dönemler olan Ekim – Kasım 2020 arasında aynı hastanelerden hizmet alan 300 kişi ile görüşülerek telefon ve googleforms anketler üzerinden hazırlanan online anketlerden veriler elde edilmiştir.

Hazırlanan anket iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde katılımcılara ait demografik bilgiler, ikinci bölümde ise hastane seçimini etkileyecek faktörlere yer verilmiştir. Bu faktörler yazarlar tarafından mevcut literatür referans alınarak geliştirilmiştir. Her bir seçim faktörünün katılımcılar açısından önemi 5'li Likert Ölçeği kullanılarak ölçülmüştür. Buna göre sorulara verilen ifadeler “1. Önemsizdir, 2. Az Önemlidir, 3. Önemlidir, 4. Çok Önemlidir ve 5. Olmazsa Olmazdır” şeklinde belirlenmiştir. Her iki aşamada da güvenilirlik testi sonuçlarına göre “ölçekler genel olarak uyumlu ve güvenilirlerdir” denilebilir ( $\alpha=,67$ ).

### 2.2. COVID-19 Öncesini Kapsayan Birinci Aşama

Bu aşamada toplanan veriler SPSS istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Katılımcıların %55,1'i erkek, %44,9'u kadınlardan oluşmaktadır. Eğitim düzeylerine bakıldığında; katılımcıların %54,8'inin lisans mezunu olduğu, %42,4'ünün ise lise ve ortaöğretim mezunu olduğu, yalnızca %0,8'inin okur yazar olmadığı anlaşılmıştır. Katılımcıların %39,4'ü 19—39 yaş aralığında, %40,9'u ise 40-54 yaş aralığındadır. Katılımcılar arasında sağlık güvencesi olmayanların oranı %9,5 iken, %3,8 oranında yeşil kart sahibi bulunmaktadır. SSK güvencesi olanlar ise %77,8 oranına sahiptir (Tablo 1.).

1 Çalışmanın birinci aşaması, VI. International Congress on Social and Education Sciences (INCSES-2020) Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Tablo 1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	330	55,1
Kadın	269	44,9
<b>Eğitim Düzeyi</b>		
Lisansüstü	12	2,0
Lisans	328	54,8
Lise	63	10,5
Ortaöğretim	191	31,9
Okur-Yazar Değil	5	,8
<b>Yaş</b>		
19 ve Altı	41	6,8
19 - 39	236	39,4
40 - 54	245	40,9
54 ve üstü	77	12,9
<b>Gelir Düzeyi</b>		
Asgari Ücret ve Altı	177	29,5
2501 - 4000 TL	153	25,5
4001 - 7000 TL	231	38,6
7001 TL ve üzeri	38	6,3
<b>Sağlık Güvencesi</b>		
Özel Sağlık Güvencesi	53	8,8
SSK	466	77,8
Yeşil Kart	23	3,8
Sağlık Güvencesi Yok	57	9,5
<b>Hizmet Aldığı Hastane</b>		
Kamu	351	58,6
Özel	248	%41,4
<b>Toplam</b>	<b>599</b>	<b>100,0</b>

Katılımcıların önem sırasına göre hangi hastane türünü (kamu veya özel) tercih etmemesine ilişkin etkisini ölçmek amacıyla tercihlerini etkileyen faktörler ile hangi hastaneyi tercih ettikleri arasındaki ilişkiye dair bulgular t-testi ile ölçülmüştür (Tablo 2.)

Tablo 2. Katılımcıların Hastane Beklentilerinin Hasta Tercihlerine Göre Dağılımı (T-Testi)

Beklentiler	Hastane Tercihi	N	$\bar{x}$	ss	t	p
Hastanenin genel temizliği	Özel	249	4,80	,541	,197	,844
	Kamu	351	4,79	,542		
Daha önce bu hastaneden hizmet almış olmam.	Özel	249	4,01	1,059	-1,005	,315
	Kamu	351	4,09	1,014		
Tetkik tahlil sonuçlarının makul sürelerde çıkması	Özel	249	4,21	,897	-,285	,776
	Kamu	351	4,23	,867		
Çalışanların ilgili ve yardımsever davranması	Özel	249	4,12	,949	,202	,840
	Kamu	351	4,11	,983		
Tedavimin kısa sürede başlaması	Özel	249	4,16	,944	-,323	,747
	Kamu	351	4,18	,971		
Mahremiyetime özen gösterilmesi	Özel	249	4,10	1,062	-1,204	,229
	Kamu	351	4,20	1,011		
Bilgilerimin gizlenmesi	Özel	249	4,15	,912	,563	,574
	Kamu	351	4,11	,977		

Doktorların hastalığım hakkında yeterli bilgiyi vermesi	Özel	249	4,07	1,139	1,233	,218
	Kamu	351	3,95	1,192		
Çalışanların temiz, iyi görünümlü ve kibar olması	Özel	249	3,97	1,090	1,626	,104
	Kamu	351	3,81	1,285		
Ulaşım kolaylığı	Özel	249	4,14	,996	,417	,677
	Kamu	351	4,11	1,032		
İlk kayıt işlemlerinin makul sürede olması	Özel	249	4,14	,970	-,592	,554
	Kamu	351	4,19	1,007		
Doktor tavsiyesi	Özel	249	4,14	1,007	-,679	,497
	Kamu	351	4,19	,935		
Profesyonel bakım, hizmet ve uzman personelin yeterli olması	Özel	249	4,32	,862	3,018	,003
	Kamu	351	4,09	,996		
Sosyal güvencem	Özel	249	4,08	1,124	,760	,447
	Kamu	351	4,01	1,104		
Hastanenin imajı	Özel	249	4,03	1,056	,062	,950
	Kamu	351	4,02	1,014		
Yaşadığım yere yakınlık	Özel	249	3,88	1,213	,583	,560
	Kamu	351	3,82	1,186		
Hastanenin ekipman ve fiziki koşulların yeterliliği	Özel	249	4,16	,979	-,161	,872
	Kamu	351	4,17	,989		
Hastanenin bilinirliği ve köklü olması	Özel	249	4,08	1,017	,479	,632
	Kamu	351	4,04	1,022		
Yakınlarımla tavsiyeleri	Özel	249	3,98	1,125	-,358	,721
	Kamu	351	4,01	1,084		
Daha önce bu hastaneden tedavi olanların memnuniyeti	Özel	249	3,98	1,024	-,910	,363
	Kamu	351	4,06	,927		
Tanınmış doktorların bulunması	Özel	249	3,85	1,099	-2,014	,044
	Kamu	351	4,03	1,033		
Hastane bakım, tedavi ve tahlil ücretlerinin makul olması	Özel	249	1,67	1,441	4,401	,000
	Kamu	351	1,27	,783		

Bu verilere göre; katılımcıların hastaneden beklentilerinin hastane seçimleri arasında üç seçenek haricinde (p13, p21, p22 <0,05) anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır (p1-12, p14-21>0,05).

Katılımcıların hastane tercihlerinde “profesyonel bakım, hizmet ve uzman personelin yeterli seviyede olması”, “ücretlerin makul seviyede olması” ve “hastanede tanınmış doktorların bulunması” seçeneklerine karşı ifadeleri kamu veya özel hastane tercihlerine göre anlamlı farklılıklar taşımaktadır.

Buna göre; “kamu hastanesini tercih eden katılımcıların, profesyonel bakım, hizmet ve uzman personelin yeterli seviyede olmasına verdiği önem özel hastaneyi tercih eden hastalara göre daha fazladır” denilebilir ( $\bar{x}_2 > \bar{x}_1$ ). Ayrıca “özel hastaneleri tercih edenlerin hastanede tanınmış doktorların bulunması seçeneğine verdikleri önemin kamu hastanesini tercih edenlere göre daha yüksektir” denilebilir ( $\bar{x}_1 > \bar{x}_2$ ). Tablo 2.’ye göre, “özel hastaneleri tercih edenlerin bakım, tedavi ve tahlil gibi hizmetlerin

ücretlerinin makul olmasına verdikleri önem, kamu hastanesini tercih edenlere kıyasla daha yüksektir” denilebilir ( $\bar{x}_1 > \bar{x}_2$ ).

### 2.3. COVID-19 Pandemisinde Uygulanan İkinci Aşama

Araştırma verileri, SPSS istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Katılımcıların %53,7’si erkek, %46,3’ü kadınlardan oluşmaktadır. Eğitim düzeylerine bakıldığında; katılımcıların %48,7’sinin lisans mezunu olduğu, %47,6’sının ise lise ve ortaöğretim mezunu olduğu, yalnızca %0,7’sinin okur yazar olmadığı anlaşılmıştır. Katılımcıların %36,7’si 19 - 39 yaş aralığında, %41,3’ü ise 40 - 54 yaş aralığındadır. Katılımcılar arasında sağlık güvencesi olmayanların oranı %5,7 iken, %4,7 oranında yeşil kart sahibi bulunmaktadır. SSK güvencesi olanlar ise %76 oranına sahiptir (Tablo 3.).

Tablo 3. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Cinsiyet		
Erkek	161	53,7
Kadın	139	46,3
Eğitim Düzeyi		
Lisansüstü	9	3
Lisans	146	48,7
Lise	67	22,3
Ortaöğretim	76	25,3
Okur-Yazar Değil	2	,7
Yaş		
19 ve Altı	22	7,3
19 - 39	110	36,7
40 - 54	123	41,3
54 ve üstü	44	14,7
Gelir Düzeyi		
Asgari Ücret ve Altı	57	19
2501 - 4000 TL	108	36
4001 - 7000 TL	114	38
7001 TL ve üzeri	21	7
Sağlık Güvencesi		
Özel Sağlık Güvencesi	41	13,7
SSK	228	76
Yeşil Kart	14	4,7
Sağlık Güvencesi Yok	17	5,7
Hizmet Aldığı Hastane		
Kamu	141	47
Özel	159	53
<b>Toplam</b>	<b>300</b>	<b>100,0</b>

Katılımcıların hastane tercihlerinde önem sıralarına göre özel veya kamu hastanesini tercih etmemesine etkisinin ölçülmesi amacıyla tercihlerini etkileyen faktörler ile hangi hastaneyi tercih ettikleri arasındaki ilişkiye dair bulgular t-testi ile ölçülmüştür (Tablo 4.).



Tablo 4. Katılımcıların Hastane Beklentilerinin Hasta Tercihlerine Göre Dağılımı (T-Testi)

Beklentiler	Hastane Tercihi	N	$\bar{x}$	ss	t	p
Hastanenin genel temizliği	Özel	141	4,84	,467	,039	,022
	Kamu	159	4,77	,562	,045	
Daha önce bu hastaneden hizmet almış olmam.	Özel	141	4,12	,929	,078	,580
	Kamu	159	4,16	,904	,072	
Tetkik tahlil sonuçlarının makul sürelerde çıkması	Özel	141	4,34	,809	,068	,700
	Kamu	159	4,25	,869	,069	
Çalışanların ilgili ve yardımsever davranması	Özel	141	4,14	,867	,073	,216
	Kamu	159	4,20	,817	,065	
Tedavimin kısa sürede başlaması	Özel	141	4,26	,882	,074	,799
	Kamu	159	4,32	,895	,071	
Mahremiyetime özen gösterilmesi	Özel	141	4,33	,890	,075	,567
	Kamu	159	4,33	,938	,074	
Bilgilerimin gizlenmesi	Özel	141	4,15	1,021	,086	,462
	Kamu	159	4,16	,920	,073	
Doktorların hastalığım hakkında yeterli bilgiyi vermesi	Özel	141	4,07	1,106	,093	,579
	Kamu	159	4,03	1,085	,086	
Çalışanların temiz, iyi görünümlü ve kibar olması	Özel	141	3,96	1,244	,105	,085
	Kamu	159	4,03	1,113	,088	
Ulaşım kolaylığı	Özel	141	4,18	,912	,077	,613
	Kamu	159	4,24	,944	,075	
İlk kayıt işlemlerinin makul sürede olması	Özel	141	4,23	,981	,083	,738
	Kamu	159	4,14	1,003	,080	
Doktor tavsiyesi	Özel	141	3,99	1,108	,093	,247
	Kamu	159	4,17	1,026	,081	
Profesyonel bakım, hizmet ve uzman personelin yeterli olması	Özel	141	4,11	1,049	,088	,037
	Kamu	159	4,28	,892	,071	
Sosyal güvencem	Özel	141	4,09	1,072	,090	,651
	Kamu	159	4,04	1,099	,087	
Hastanenin imajı	Özel	141	4,07	,968	,082	,366
	Kamu	159	4,10	1,014	,080	
Yaşadığım yere yakınlık	Özel	141	3,97	1,102	,093	,396
	Kamu	159	4,11	1,071	,085	
Hastanenin ekipman ve fiziki koşulların yeterliliği	Özel	141	4,24	,909	,077	,548
	Kamu	159	4,31	,820	,065	
Hastanenin bilinirliği ve köklü olması	Özel	141	4,03	1,000	,084	,766
	Kamu	159	3,92	1,076	,085	
Yakınlarımla tavsiyeleri	Özel	141	3,96	,955	,080	,262
	Kamu	159	3,97	1,058	,084	
Daha önce bu hastaneden tedavi olanların memnuniyeti	Özel	141	3,99	,956	,081	,507
	Kamu	159	4,09	,881	,070	
Tanınmış doktorların bulunması	Özel	141	3,77	1,119	,094	,758
	Kamu	159	3,83	1,149	,091	
Hastane bakım, tedavi ve tahlil ücretlerinin makul olması	Özel	141	1,35	,971	,082	,000
	Kamu	159	1,77	1,492	,118	

Bu verilere göre; katılımcıların hastaneden beklentilerinin hastane seçimleri arasında üç seçenek haricinde ( $p_1$  ve  $p_{22} < 0,05$ ) anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır ( $p_2 - p_{21} > 0,05$ ).

Katılımcıların hastane tercihlerinde “hastanenin genel temizliği” ve “ücretlerin makul seviyede olması” seçeneklerine karşı ifadeleri kamu veya özel hastane tercihlerine göre anlamlı farklılıklar taşımaktadır.

Buna göre; “özel hastaneyi tercih eden katılımcıların, hastanenin genel temizliğinin kabul edilebilir seviyede olmasına verdiği önem kamu hastanesini tercih eden hastalara göre daha fazladır” denilebilir ( $\bar{x}_1 > \bar{x}_2$ ). Ayrıca “kamu hastanelerini tercih edenlerin bakım, tedavi ve tahlil gibi hizmetlerin ücretlerinin makul olmasına verdikleri önem, özel hastaneyi tercih edenlere kıyasla daha yüksektir” denilebilir ( $\bar{x}_2 > \bar{x}_1$ ).

## SONUÇ

İnsanlık tarihinde ilk kez bir salgın hastalık küresel ekonomiyi durdurmuştur. Sağlık hizmetleriyle, ekonominin birbirinden ayırlamayacağını acı bir şekilde tüm insanlığa göstermiştir. Dünya genelinde hiçbir sağlık kuruluşu bu krizle baş edebilecek önlemleri daha önceden düşünmediği için kaynakların acil olarak seferber edilmesi gereken bir kaos ortamı oluşmuştur. Bu kaos ortamında bilim insanları, yetenek, yeterlilik, etkenlik ve verimlilik gibi konuları tartışırken, insanlar da yaşamlarına devam etmektedir. COVID-19 dışındaki sağlık problemleri için arayış içerisinde olmaktadır. Bu çalışma da diğer sağlık problemleri için hastaneye başvurmak zorunda kalan bireylerin hastane tercihlerini yaparken hangi faktörlerden etkilendikleri pandemi öncesi ve sonrası tutumlarının karşılaştırması yapılarak değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu açıdan bakıldığında literatürdeki bir boşluğu doldurması beklenmektedir.

COVID-19 pandemisi nedeniyle bireylerin hastaneye başvurma konusunda kaygı yaşadıkları görülmektedir. Örneğin bu çalışmada; pandemi öncesinde bir devlet hastanesine haftalık başvuran hasta sayısı 17500 civarlarında iken, pandemi sonrasında bu sayı yaklaşık 5000’e gerilemiştir (Şubat-Mart 2020 verileri). Özel hastanede pandemi öncesi haftalık yaklaşık 5000 civarı hasta kaydı yapılırken, pandemi sonrası bu sayı 3500 civarına gerilemiştir (Ekim-Kasım 2020 verileri).

Toplanan verilere göre; pandemi öncesini kapsayan birinci aşamada, katılımcıların ücretler konusunda hassasiyetlerinin olmasına karşın, tanınmış doktorların bulunmasından ötürü özel hastaneyi tercih eğilimlerinin fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Birçok araştırmacı hastane seçiminde ücretlerin önemli bir belirleyici olduğu sonucuna ulaşmıştır (Blackwell v.d., 2009). Veri toplama sürecinde hastalarla yapılan görüşmelerde ücretler konusundaki hassasiyet literatürü destekleyen şekilde gözlemlenmiştir. Ancak doktorların tanınmışlığına olan güvenin

ücret ödeme seçeneğinin ötesine geçtiği görülmüştür. Bunun sonucu olarak sağlık hizmetleri süreçlerinin ne kadar hassas değişken ve karmaşık olduğu söylenebilir. Tedavi hizmetinin kişi hayatını doğrudan etkileyen önemli bir karar süreci olduğu düşünüldüğünde, tüketicilerin böyle bir karar alması nedenleri açıklanabilir. Diğer yandan uzman personelin ve profesyonel bakım hizmetlerinin de kamu hastanelerini tercihlerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kamu hastanelerinde görev yapan yardımcı sağlık personellerinin oldukça tecrübeli olduğu ve özel hastanelerde görev yapanlara kıyasla sektörün inceliklerine daha hâkim olduğu göz önüne alınarak bu sonuç değerlendirilebilir. Genel olarak yardımcı sağlık personelinin; ilgili, yardımsever, kibar, iyi görünümlü v.b. özelliklerinin yanında tecrübeli(uzman) olmaları, bakım ve tedavi hizmetlerinde daha fazla güven vermelerine önem verdikleri söylenebilir.

Pandemi sonrasını kapsayan ikinci aşamada ise; katılımcıların özel hastaneyi tercih etmelerindeki en önemli etkenin, hastanın genel temizliğinin kabul edilebilir seviyede olması olarak tespit edilmiştir. Özel hastanelerin insan ve toplum sağlığının yanı sıra bir işletmenin temel amacı olan kârlılığının da ön planda olması gerektiği düşünüldüğünde, özellikle azalan müşteri sayısını dengelemek ve toplumda sağlık hizmetleri alma konusunda kaygı yaşayan kararsız müşterileri de hastaneye çekebilmek amacıyla temizliğe daha önem vermiş oldukları söylenebilir. Bunun yanında, kamu hastanesini tercih eden katılımcıların, özel hastaneyi tercih eden katılımcılara göre “ücretler” konusundaki hassasiyetinin daha fazla olduğu görülmüştür. Kamu hastanesini tercih etmedeki en önemli faktörün bu hizmetlerin çoğunun ücretsiz olmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Özellikle COVID-19 pandemisinin verdiği ekonomik hasar, insanları daha çok tasarruf yapmaya ittiği düşünüldüğünde (Ağan, 2020), bu tutum anlaşılabilir sayılmaktadır.

Sağlık hizmetlerinde hizmet süreçleri karmaşık bir yapıya sahiptir. Müşteri memnuniyeti, beklenti veya hizmet kalitesi seviyesi tam olarak ölçülemeyebilir. Böyle bir ortamda işletmelerin rekabette fark yaratabilmesi için tüketici beklentilerini ve tercihlerini etkileyen faktörlerin neler olduğunu bilmesi gerekmektedir. Böylece işletmelerin hayatta kalarak daha fazla gelir elde edebilmesi mümkün olabilecektir. Bu araştırma da tüketicilerin özel hastane veya kamu hastanesini seçme nedenleri, önem verdikleri hastane özelliğine karşı belirttikleri ifadelerle pandemi öncesi ve sonrası aşamalarla karşılaştırılarak ölçülmeye çalışılmıştır. Bu karşılaştırmada, pandemi sonrasında hastanelerin temizlik ve hijyen düzeylerine önemin daha da arttığı görülmüştür. Pandemi öncesinde de pandemi sonrasında da hastanelerin hizmet ücretlerinin tutarları belirleyici özellik olmaya devam etmiştir. Ancak pandemi öncesi hizmet ücretleri fazla dahi olsa, doktorlarına ve hizmet aşamalarına güven duydukları için özel hastane tercih eden katılımcılar olsa da pandemi sonrasında

kamu hastanelerini tercih ederken ücretlerin uygun olması ifade ön plana çıkmıştır. Bu sonuç da pandeminin ekonomik etkisi ve tasarruf eğiliminin artması yorumunu doğurtabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, kamu veya özel hastaneyi tüketicilerin hangi faktörleri göz önüne alarak tercih ettiklerini öğrenmeyi amaçlamıştır. Bu verilerin araştırmacılara ve hastane karar alıcılarına yol gösterici olması beklenmektedir. Sağlık sektöründe yapılan çalışmalar daha çok COVID-19 hastalarına ve pandemik kaosları çözmeye yönelik olmuştur. Yapılan bu araştırma da ise sektörel bazda sağlık işletmelerine yönelik bir çalışma olduğundan önemli sayılmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Ağan, B. (2020), “Davranışsal İktisatta Covid-19 Pandemi Süreci: Kaygı düzeyinin Sosyo-Ekonomik Karar Alma Davranışları Üzerine Etkisi”, *Turkish Studies*, 15(6), 1001-1016. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.43731>
- Aytekin A. (2016), “Hastaların Hastane Tercihinde Etkili Kriterler ve Hastanelerin MULTIMOORA ile Sıralanması: Eskişehir Örneği” *İşletme ve İktisat Çalışmaları Dergisi*, 4 (4), 134-143.
- Berkowitz, E.N. and Flexner, W.A. (1981), “The Market For Health Care Service: Is There a Non-Traditional Consumer?” *Journal of Health Care Marketing*, 1 (1), 25-34.
- Blackwell D.L., Martinez M.E., Gentleman J.F., Sanmartin C., Berthelot J.M. (2009) “Socioeconomic status and utilization of health care services in Canada and the United States: findings from a binational health survey” *Med Care*, 47 (11), 1136-1146.
- Boscarino, J. ve Steiber, S.R., (1982), “Hospital Shopping and Consumer Choice”, *Journal and Health Care Marketing*, 2 (2), 15-23.
- Dijs- Elsinga, J, Otten W., Versluijs M., Smeets, H.J. (2010), “Choosing a Hospital for Surgery: The Importance of Information on Quality of Care”, “Medical Decision Making” 30 (5), 544-555.
- Fasolo, B., Reutskaja E., Dixon A., Boyce T. (2010), “Helping Patients Choose: How to Improve The Design of Comparative Scorecards of Hospital Quality”, *Patient Education and Counseling*, 78 (3), 344-349.
- Gültaş P. ve Yücel M. (2019), “Sağlık Hizmetlerinde Müşterinin Sesi: Kano Modeli” *Akademik Yaklaşımlar Dergisi*, 10 (2), 142-158.
- Hoşgör H. ve Gündüz Hoşgör D. (2019), “Hastaların Hastane Seçimini Etkileyen Faktörler: Sistemik Derleme (1996-2017)” *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22 (2), 437-456.
- Işık O., Fidan C. ve Erişen M. A. (2013), “Tüketicilerin Hastane Seçiminde Etki Eden Faktörlere İlişkin Algılamaları”, 7. Ulusal Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi Bildiri Kitabı, Konya, 508-517.
- Lee S.H. (1997). “Study Of Hospital Choice On The Basis Of Consumption Value”, *J Prev Med Public Health*, 30 (2), 413-427.
- Moscelli G., Siciliani L., Gutacker N. and Gravelle H. (2016) “Location, Quality and Choice of Hospital: Evidence from England 2002–2013” *Regional Science and Urban Economics*, 60, 112-124.
- Tengilimoğlu, D. (2001), “Hastane Seçimine Etkili Olan Faktörler: Bir Alan Uygulaması”, *G.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 1, 85-98.

z, M., Uyar E., (2014), ‘‘Sağlık Hizmetleri Pazarlamasında Algılanan Hizmet Kalitesi ve Müşteri Memnuniyeti zerinde Ağızdan Ağıza Pazarlamanın Etkisini Belirlemeye Yönelik Bir Araştırma’’ *KM Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi* 16 (26), 123-132.

Yıldırım, Y., Aksoy F., Veyseller B., Altın S. (2009), ‘‘Hastaların Hastane Tercihini Etkileyen Faktörler’’, *Haseki Tıp Bülteni*, 47 (2), 11-16.

[http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1095](http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095)

# Bölüm 66

## YAŞLI BAKIMINDA AĞRI YÖNETİMİ



*Handan ÖZDEMİR<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr. , Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
handanozdemir1@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-1364-4900





## AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütünün yaptığı tanımlamaya göre ağrı; bedeninin herhangi bir yerinden kaynaklanan, var tanımlanabilen, bireyin geçmişteki deneyimlerini içeren hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel bir deneyimdir (Karadakovan,2014; Özveren, 2011).

Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir; ağrı algılama ve yansıtma nörofizyolojik, psikolojik, kültürel, dinsel ve çevresel koşullar etkilidir. Nosisepsiyon olarak tanımlanan ağrı oluşumu, yalnız zararlı uyaranların elektriksel yol ile duyu sinirleri aracılığı ile kortekse ulaştırılması olmayıp, birçok sürecin bileşiminden meydana gelen bir durumdur. Ağrı, zararlı uyaran durumunda organizmayı meydana gelen hasardan haberdar ederek çare aramaya yönlendiren fizyolojik bir alarm görevi sağlar (Berry ve June, 2000; Karadakovan,2014).

Ağrı, yaşlı bireylerin hastalık süreçlerinde en sık karşılaşılan semptomlardan biridir (Çilingir ve Bulut, 2017). Üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı semptomlardan sonra ikinci sıklıkta hekime başvuru nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Gençlerle kıyaslandığında yaşlılarda ağrı olgusuna yaklaşım ve tedavi birtakım farklılıklar içermektedir. Yaşlı bireyler, her ne kadar fonksiyonel bozukluklara, psikolojik problemlere yol açsa da çeşitli nedenlerle, ağrı şikâyetini daha az ifade ederler. Eşlik eden hastalıkların ve çoklu problemlerin varlığı da, yaşlılarda ağrı değerlendirmesini güçleştiren bir etkidir. Diğer taraftan yaşlılarda kullanılan ilaçlar ve diğer tedavi prosedürlerinin yan etki potansiyeli yüksektir. Bu sayılan zorluklara rağmen, ağrı çoğu yaşlı bireyde tedavi edilebilir (Ateşkan,2009).

Ağrı ve acı çekme, yaşlanmakla birlikte artan en sıkıntılı yakınmadır. Yaşlılığı, yaşanması zor bir süreç haline getiren ağrı yakınması yaşlı bireylerde sık görülen bir sorundur. Şiddetli devamlı ağrı ve acı çekme hali, yaşlı bireyin sosyal, duygusal ve fiziksel olarak yalnızlaşmasına yol açarak yaşamdan alacağı doyumunu azaltır (Arpacı,2018). Benzer fiziksel yakınmaları olan ileri yaştaki bireyler farklı yaşam kalitesi bildirimlerinde bulunabilirler. Benzer ağrı yakınmasına bağlı farklı sıkıntı düzeyleri, kültürel ve çevresel etkenler, baş etme yolları, deneyimler, sosyal destek olanakları, inanışlar, ağrıya verilen anlam ve maneviyat gibi etkenlerle belirlenir (Tuncer,2009).

Fiziksel nedenlere dayanmakla beraber, acı zihinsel bir durumdur. Onun için yaşlı bir hastanın duyduğu acıyı başka bir kimsenin de aynen duyması olanaksızdır. Şunu kabul etmek gerekir ki, yaşlı birey acıyı neresinde duyduğunu söylüyorsa acı oradadır ve bunun şiddetini yaşlı birey duyabilir. Yaşlı bireyin ayağını yere basmamaya çalışması, yanak veya kulağını eliyle tutması gibi hareketler yaşlı hastanın ıstırabının neresinde

olduğunu belirleyici davranışlardır (Arpacı,2018).

Farklı yaşlardaki hastalarda ağrının algılanmasında, belirti ve bulgularında da farklılıklar görülmektedir. Genç ve yaşlı hastalarda ağrının algılanması ve ifadesi farklı özellikler gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda yaşlı bireylerin basınç algometresi ile ölçülen ağrı duyarlılığında yaşa bağlı artış olduğu saptanmıştır. Kas iskelet sisteminden kaynaklanan ağrılar, ağrıya karşı artmış hassasiyet ve inen yolların inhibitör kontrolündeki yetersizlik ile ilişkili olduğundan, yaşlı bireylerde gençlere göre kas iskelet sisteminden kaynaklanan ağrılar daha sık görülmektedir (Atalay ve Dinçer,2006).

## **AĞRI TİPLERİ**

Ağrı temel olarak nosiseptif, nöropatik ve psikojenik olarak üç ana grupta incelenir.

### **1. Nosiseptif Ağrı**

Nosiseptörler, sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Somatik ve viseral yapılardaki nosiseptörlerin periferik uyarılar tarafından uyarılması sonucu, ağrı ileten lifler ile omuriliğe oradan da talamusa iletilip serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanır. Somatik ve viseral ağrı olmak üzere iki gruba ayrılır (Gökçınar,2014).

a. Somatik Ağrı: Genellikle daha iyi lokalize edilebilen, cilt ve derin kas-iskelet dokularındaki nosiseptörlerden kaynaklanan yoğun, keskin bir acı hissidir.

b. Viseral Ağrı: Yaygın, lokalize edilmesi zor, derin bir basınç ya da sıkıştırma hissi kramplar ile karakterize bir ağrı olup daha az nosiseptör içeren iç organlardan kaynaklanmaktadır (Düzgün,2018).

### **2. Nöropatik Ağrı**

Santral ya da periferik sinir sistemindeki bir hasardan kaynaklanır ve hastalar tarafından yanma, batma, elektrik çarpması, karıncalanma şeklinde tarif edilir (Düzgün,2018).

### **3. Psikosomatik Ağrı**

Psikojenik ağrı şeklinde de tanımlanır. Ağrının temel nedeni olan ruhsal problemin hastada duyarlılığı arttırmasıyla algıladığı ağrı tipidir. Ender olarak ağrının tek nedeni olup genelde diğer sebeplere bağlı ağrının şiddetlenmesine yol açan çoğu hastada ağrıya ikincil olarak da depresyon görülmektedir (Gökçınar,2014).

## **AĞRI ALGILAMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

- Bireyin ağrıya karşı tutumu

- Bireyin geçirmiş olduğu deneyimler
- Bireyin değer yargıları
- Bireyin karakteri
- Bireyin dengeli ve dengesiz bir emosyonel yapıya sahip olması
- Bireyin irade durumu ve kendini denetim altında tutabilme yeteneği

- Yorgunluk
- Hastalıklar
- Sosyal, kültürel ve ekonomik öğeler
- Bireydeki kaygının varlığı (Temiz, 2015).

## **AĞRIYA KARŞI ORGANİZMANIN TEPKİSİ**

### **1. Fizyolojik Yanıt**

- Yüze damarlarda vazokonstriksiyon
- Kan basıncında yükselme
- Nabız sayısında artma
- Solunum sayısında artma
- Cilt soğuk ve nemli
- Ağız ve dudaklarda kuruma
- Aşırı güçsüzlük
- Pupillalarda dilatasyon
- Tükürük sekresyonunda azalma
- GİS işlevlerinde azalma

### **2. Davranışsal Yanıt**

- Ağrı
- İnleme
- Çırpınma
- Kaygı
- Depresyon
- Ölüm korkusu (Karadakovan 2014; Temiz,2015).

## YAŞLI BİREYLERDE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlık uygulamalarında, ağrının doğru değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi için doğru ve tam değerlendirme yapılması büyük önem taşımaktadır. Ağrı sübjektif, bireysel ve yaşayan kişinin bildiği bir deneyimdir. Bu semptomun deneyiminde bireyin eğitimi, kültürü, yaşadığı ortam, başka hastalıkların varlığı, sosyal destek gibi birçok etken rol oynar ve her ağrı bireye özgü özellikler nedeniyle bireysel olarak değerlendirilmelidir. Yaşlı bireyin ağrısı olduğunu ifade etmesi dikkate alınmalıdır. Ağrının deneyimlenmesi, algılanması, belirti ve bulgularının ortaya çıkmasında bireysel farklılıklar görülmektedir (Karadakovan 2014).

Yaşlı birey ağrı bildirimini yaptığında, hemşire tarafından ağrı değerlendirilmesi yapılarak kaydedilmelidir. Ağrı değerlendirmesi yaparken, ağrının akut ya da kronik kökenli ve yaşamı tehdit edici özellikte olup olmadığını değerlendirmeli ve girişimler buna göre planlanmalıdır (Gündüzoğlu ve Karadakovan 2011).

Ağrı değerlendirmesi tedavinin ilk basamağıdır. Yaşlılarda çoğunlukla ruhsal temeli olmayan ve kronik hastalıklara bağlı ağrılar görülmektedir. Yaşlı bireyin ağrısı olduğunu belirtmesi ya da belirtilerinin görülmesiyle, hemşirenin uygun ağrı ölçeği kullanarak, ağrıyı değerlendirmesi gerekmektedir. Ağrı değerlendirilmesinde ayrıntılı öykü alma ve fiziksel değerlendirmenin dışında gerektiğinde laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte uygun tedavi ve bakım planlaması yapılır. (Düzgün, 2018, Karadakovan 2014)

Tartışma Grubu yaşlılar için ağrı değerlendirmesinde şu önerilerde bulunmuştur.

- Yaşlıda kronik ağrıya ilişkin kanıtları değerlendiriniz.
- Ağrının işlevsel duruma ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri olabileceğini değerlendiriniz.
- Bilişsel ya da konuşma sorunu olan yaşlı bireylerde yakın zamanda meydana gelen işlev değişikliklerini, inleme, ağlama gibi sözel olmayan ağrı davranışlarını gözlemleyiniz.
- Bilişsel ya da konuşma sorunu olan yaşlı bireylerde bakım verenlerin kayıtları ve bildirimlerini değerlendiriniz.
- Psikiyatrik hastalığı, madde kullanım sorunu olan ve ağrısı kontrol altına alınamayan yaşlı bireylerde ilgili uzman konsültasyonu isteyiniz.
- Kronik ağrısı olan yaşlıda ağrı şiddetini, ilaç kullanımını, ilaçlara yanıtını ve ağrının aktiviteyle ilişkisini kaydediniz (Berry ve June, 2000; Karadakovan 2014).

Yaşlının sistematik ağrı değerlendirmesi aşağıdaki adımları içermektedir;

- Ağrının şiddetini değerlendirme
- Ağrısının süresini ve karakteristik özelliklerini belirten ayrıntılı ağrı öyküsü alma
- Hastanın psikolojik durumunu, o an ki ruh halini ve beklentilerini değerlendirme
  - Fizik muayene ve nörolojik muayene yapma
  - Ağrının nedenini belirleyebilmek için uygun tanılama yapma
  - Uygun radyolojik ve laboratuvar testleri yapma
  - Gerektiğinde yeniden değerlendirme yapmadır (Düzgün, 2018).

İlk ağrı değerlendirmesi yapılırken OPQRSTUV olarak tanımlanan kelimelerin İngilizce harflerinde oluşan soruların sorularak ağrının tanımlanması gerekmektedir.

O Onset (Başlangıç): Ne zaman başladı? Ne kadar sürdü? Ne kadar sık ağrı olur?

P Provocative factors: (Ağrıyı arttıran faktörler): Ağrıyı arttıran ve azaltan faktörler nelerdir?

Q Quality (Niteliği): Ağrı nasıl/neye benziyor?

R Radiation (Yayılmı): Ağrı herhangi bir yere yayılıyor mu?

S Severity (Şiddeti): Ağrının şiddeti nasıl?

T Temporel factors (Süreyle ilişkili Faktörler): Ağrı sürekli mi var yoksa azalıp artıyor mu?

U Understanding/Impact on you (İnancı/Kişinin üzerindeki etkisi): Bu semptomu neyin sebep olduğunu düşünüyorsunuz? Bu semptom sizi ve ailenizi nasıl etkiliyor?

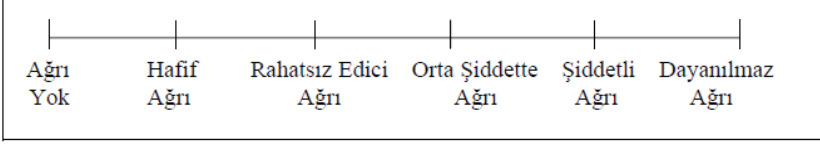
V Values (Değerler): Bu semptom için ne yapacaksınız? Bu semptomu 0 ila 10 arasında kaç puan verirsiniz (0 ağrının olmadığını 10 çok şiddetli ağrı olduğunu tanımlar). Sizin veya aileniz için bu semptomla ilgili önem arz eden herhangi bir duygu ya da fikriniz var mı? (Düzgün, 2018)

### **Yaşlı Bireylerde Ağrı Değerlendirmesinde Kullanılan Ölçekler**

Ağrı değerlendirilmesinde ölçek kullanımı, sübjektif bir bulgu olan ağrıyı objektif hale dönüştürmeye ve yaşlı birey ile hemşire arasında ortak bir sonuca ulaşmaya yardımcı olur. Yaşlı bireylerde ağrı değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan evrensel ölçekler; Görsel Kıyaslama Ölçeği (GKÖ), sözel tanımlama ölçeği, sayısal ölçek ve yüz ağrı ölçeğidir (Düzgün, 2018;

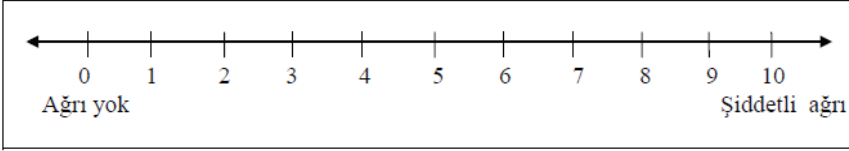
Sir ve Yıldırım, 2019).

**Sözel Kategori Ölçeği:** Hasta tarafında ölçekte yer alan, ağrının olmaması ve farklı şiddette ağrı düzeylerinin olması sözel seçeneklerinden uygun olanının seçilmesine dayanır.



**Şekil 1.** Sözel Kategori Ölçeği (Dursun,2013)

**Sayısal Ölçek:** Hasta tarafından ağrının tanımlanmasında 0 ile 10 arasında bir puan verilmesine dayanır (0 ağrının olmadığını 10 çok şiddetli ağrı olduğunu tanımlar).



**Şekil 2.** Sayısal Ölçek (Aslan,2002)

**Görsel Kıyaslama Ölçeği (GKÖ):** Hasta tarafından, cetvelde yer alan 0 ile 10 puan aralığında, ağrı değerlendirmesini gösteren değerini işaretlenmesine dayanır.



**Şekil 3.** Görsel Kıyaslama Ölçeği (Dursun,2013)

**Yüz Ağrı Ölçeği:** Ölçekte ağrının olmaması ve farklı şiddette ağrı düzeylerinin olmasına yönelik uygun olan yüz ifadesinin seçilmesine dayanır.



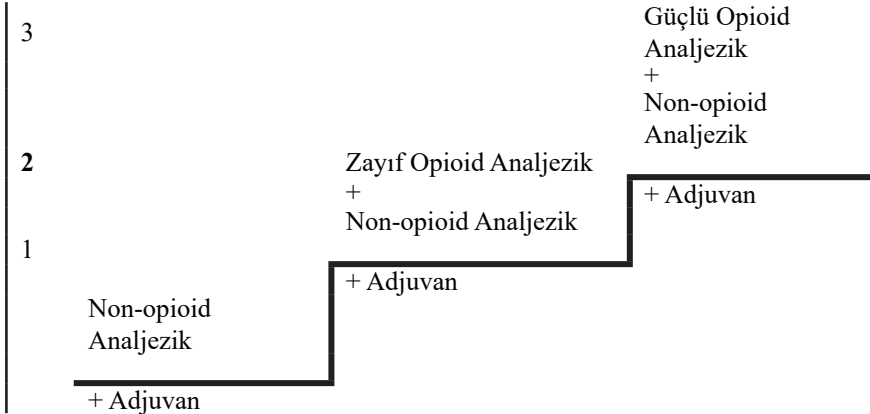
**Şekil 4.** Yüz Ağrı Ölçeği (Tüfekci ve Erci, 2007)

## YAŞLI BİREYLERDE AĞRI TEDAVİSİ

Yaşlı bireylerde ağrı tedavisi; ağrının fiziksel, emosyonel, ruhsal ve sosyal tüm yönlerini içeren multidisipliner, farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin gerektiğinde bir arada kullanıldığı, kişiye özel bir tedavi programını içermelidir (Erdemoğlu ve Gökçe,2010; Eyigör ve Uyar, 2018; Öngel, 2012).

### Farmakolojik Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü'nün ağrının şiddetine göre nonopoid analjeziklerden, zayıf opioidlere ve sonrasında kuvvetli opioidlere uzanan üç basamaklı sistemik farmakolojik tedavisi temel alınır (Eyigör ve Uyar, 2018). Aynı zamanda bu ilaç tedavisine, tedaviye yardımcı olması ve analjezik dozun azaltılması amacıyla kullanılan adjuvan ilaçlar eklenebilmektedir. Belirlenen farmakolojik ilaç yönetiminin standart olduğu düşünülmemeli, bireysel olduğu bilinmelidir (Düzgün, 2018).



Şekil 5. Dünya Sağlık Örgütü Basamak Ağrı Tedavi Sistemi

### Girişimsel Tedavi

Tüm farmakolojik tedavilere rağmen ağrı kontrolü sağlanamıyorsa ya da farmakolojik tedavinin yan etkileri yaşam kalitesini olumsuz etkiliyorsa girişimsel ağrı tedavileri uygulanmalıdır. Genel yaklaşım girişimsel tedavinin farmakolojik tedavi merdiven sisteminde dördüncü basamak olduğu düşünülse de özellikle son yıllarda görüntüleme tekniklerinin de gelişmesiyle blokların ağrı tedavisinde daha erken dönemde güvenle kullanılabileceğini savunanlar da bulunmaktadır (Eyigör ve Uyar, 2018).

Girişimsel yöntemlerin uygulanabilmesi için yaşlının koopere olması, genel durumun iyi olması, ağrısının lokalize olması, anatomik bir patolojinin olmaması, koagülasyon isteminin intak olması, girişim yerinde veya sistemik olarak enfeksiyonun olmaması, yaşlı ve yaşlı yakınını girişimi kabul etmesi gerekir (Arpacı,2018).

Yaşlı hasta, akut ve/veya kronik ağrı tedavisi doğru ve yeterli uygulandığında olumlu yanıt vermektedir. Sadece yaşlı popülasyon hekimden daha fazla özen, dikkat, zaman ve bilgi istemektedir. Yaşlı hastaların ağrı tedavisinde genel öneriler;

- Ağrı ve diğer eşlik eden hastalıklar iyi değerlendirilmeli.
- Ağrı tipi belirlenmeli (Nosiseptif-viseral/somatik, nöropatik, idyopatik).
- Farmakolojik ve farmakolojik olmayan (fizik tedavi vb.) yöntemler kombine edilmeli.
- Her analjeziğin yaşa bağlı farmakokinetik özelliklerini ve değişimlerini bilmeli.
- Farmakolojik tedavi, yaşlı hastanın eşlik eden hastalığına (komarbidite) uygun olmalı.
- Birincil analjezik olarak etki ve toksisite oram en iyi olan seçmeli.
- Farklı analjezik grupları kombine etmeli (nonopioid, opioid, antidepresan).
- Farmakolojik tedaviye en düşük dozla başlamalı, analjezi cevabına ve yan etkiye göre yavaş titre ederek dozu yükseltmeli.
- İlaç-ilaç etkileşimine dikkat etmeli.
- Yan etki varlığına dikkat etmeli, varsa tedavi etmeli (Arpacı,2018; Aydınlı,2014).

### **Nonfarmakolojik Yöntemler**

Son yıllarda kronik hastalıklarda sıklıkla da palyatif bakımın parçası olarak farmakolojik yöntemlere eşlik edecek nonfarmakolojik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler gevşemeyi sağlayarak, ağrı, stres ve anksiyeteyi azaltarak ve uykuyu arttırarak ağrıyı azaltmaya yardımcı olurlar. Sık kullanılan nonfarmakolojik yöntemler;

- Sıcak/Soğuk uygulama
- Deriye mentol uygulama
- Kognitif- Davranışsal Teknikler
- Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Masaj
- Hipnoz
- Yoga/Meditasyon
- Homeopati



- Biyolojik Geri Bildirim
- Dikkati Başka Yöne Çekme
- Müzik tedavisi
- Akupunktur
- Aromaterapi
- Fizik tedavi yöntemleri
- Hobi ve uğraş tedavisi
- Bitki ve hayvan bakım alanları (Adams ve ark., 2008; Eyigör ve Uyar, 2018; Jost ve Roila, 2010; Nadler ve Scott, 2004; Özveren, 2011; Paice ve Ferrel 2011; Temiz,2015).

## **AĞRI YÖNETİMİNDEKİ ENGELLER**

Ağrı; hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini etkileyen, fiziksel, psikososyal, duygusal ve manevi bileşenleri içeren çok boyutlu bir semptomdur. Yeni ağrı kesicilerin ve güncellenmiş ağrı kılavuzlarının gelişmesine rağmen, özellikle kanser ağrılarında yeterince başarılı olunmamaktadır. Yetersiz ağrı yönetimi, sağlık uzmanları, hastalar ve sağlık sistemi ile ilgili engellere bağlanabilir.

### **1. Hasta ve Yakınları ile ilgili Engeller**

#### **1.a. Ağrıyı doktor ve sağlık personeline bildirmede isteksizlik**

- Hastanın, özellikle malignite hastalarında, var olan ağrıyı yaşaması gerektiği ve buna katlanması gerektiği düşüncesi
- Uyumlu hasta olma kaygısı, sürekli yakınan hasta olmama isteği; diğer taraftan, eğer çok yakınırsa kendisiyle daha az ilgilenileceği korkusu
- Ağrısının artmasının, hastalığın ilerlediğini düşündürmesi

#### **1.b. Ağrı kesici ilaç kullanmada isteksizlik**

- Yan etki olacağına yönelik korku
- Direnç, tolerans gelişeceği korkusu
- Bağımlılık gelişmesi korkusu
- Hasta yakınlarının, ilaçlarla ilgili olumsuz görüşleri

### **2. Doktor ve Sağlık Personeli ile ilgili Engeller**

- Ağrı yönetimi hakkında yetersiz bilgi ve tecrübe
- Opioid reçete yazmakta isteksizlik
- Opiofobi (yan etki, tolerans, bağımlılık, komplikasyon)

- Opioid olmayan analjeziklerin, opioidlerle aynı etkinliğe sahip olduğu algısı

- Morfinin halkın olumsuz imaj algısı
- Hemşirelik personelinin opioidleri uygulamadaki isteksizliği

### **3. Sağlık Sistemi ile ilgili Engeller**

- Bazı ilaç ve tedavi protokollerinde kısıtlamalar
- Narkotik ilaçlarla ilgili kısıtlamalar
- Kontrole tabi ilaçların reçetelendirme süreciyle ilgili kısıtlamalar
- Kontrole tabi ilaçların temini ile ilgili problemler
- Girişimsel ağrı tedavi yöntemlerinde kısıtlamalar
- Geri ödeme
- Psikososyal destek hizmetleri eksikliği (Kwon,2014; Martin-Moreno ve ark., 2008; Sir ve Yıldırım, 2019).

### **AĞRI İLE İLGİLİ HEMŞİRELİK TANILARI**

- Anksiyete
- Konstipasyon
- Halsizlik
- Korku
- Bilgi yetersizliği
- Güçsüzlük
- Gereksiniminden az beslenme
- Özbakım eksikliği
- Cinsel işlevsizlik
- Uyku örüntüsünde bozulma
- Düşünce sürecinde bozulma
- Fiziksel mobilitede bozulma (Temiz,2015).

### **YAŞLI BİREYLERİN AĞRI YÖNETİMİNDE HEMŞİRELİK GİRİŞİMLERİ**

- Tanılama süreci devam ederken hemşire akut ağrısı olan hastaya bakımı başlatmalıdır.

- Hastaya bir ağrı semptomu olarak değil bir bütün olarak bakım verilmelidir.

- Ağrının niteliği ve şiddeti değerlendirilmelidir.
- Ağrıyı arttırabilecek sarsıcı, incitici, zorlayıcı hareketlerden kaçınılır.
- Hastanın korkuları tanımlanmalı ve bu korkuları gidermek için girişim planlanmalıdır.
- Konfüzyonu olan yaşlı bireyler ağrılarını tam olarak ifade edemeyeceğinden, hemşire ağrıya neden olabilecek olası durumları ve davranışsal tepkileri dikkatle değerlendirmeli, önlemeye ya da gidermeye yönelik girişimleri uygulamalıdır.
- Hasta ve yakınlarının ağrı hakkında yanlış inançları ve nedenleri saptanmalı, eğitim yolu ile bunlar düzeltilmeye çalışılmalıdır.
- Rahatsızlık ya da ağrının kaynağını bulmaya çalışmalı ve azaltmak için uygun önlemler alınmalıdır.
- Ağrıyı arttıran ve azaltan yöntemler araştırılmalıdır.
- Majör ağrının yanı sıra ağrının artmasına neden olan problemleri gidermek için planlama yapılmalıdır.
- Önerilen ilaç tedavisi uygulanmalıdır. İlaç uygulamalarında fizyolojik değişiklikler değerlendirilerek, doz, süre, tolerans ve yan etki gelişimi gibi etkenler konusuna dikkat edilmelidir.
- Non-farmakolojik ağrı yöntemlerinin kullanımı sağlanmalıdır.
- Bireysel yapılan tedavinin etkili olup olmadığını ve ağrının düzeyinde değişik olup olmadığını sürekli takip etmelidir.
- Sakin ve yumuşak bir ses tonu ile konuşmak yaşlı bireyi rahatlatılabilir ve ona güven içinde olduğunu hissettirebilir. Ağrılı yaşlı bireyle iletişime geçerken; ses tonu ve beden diline dikkat edilmelidir.
- Ağrı yönetiminde hastanın maksimum yararlanması için multidisipliner ekip anlayışı içinde ve yaşam kalitesinin korunması ve arttırılması hedeflenerek hareket edilmelidir.
- Bakımı evde sürdürülen yaşlı bireyler için günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesi, ağrıyı giderici uygulamalar konusunda gerekli planlamalar bakım verenlerin katılımı ile yapılmalıdır (Arpacı, 2018; Karadakovan 2014; Temiz, 2015).

## KAYNAKLAR

- Adams, D.P., Melissa, L., Gary, J., Arminio, D.P. (2008). Non-Pharmacologic Pain Management Intervention. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 2008; 25: 409-429.
- Arpacı, F. (2018). Yaşlı Bakımının Temel İlkeleri. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Aslan, F.E. (2002). Ağrı Değerlendirme Yöntemleri. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2002, 6(1).
- Atalay, A., Dinçer, F. (2006). Kronik ağrı sendromları ve yaşlı. Server Arıoğul (Ed.), Geriatri ve Gerontoloji. Ankara: MN Medikal Nobel Kitapevi.
- Ateşkan, Ü. (2009). Akut ağrılı yaşlıya yaklaşım. Ahmet Turan Işık, Engin Eker (Ed.), Geriatrik Geropsikiyatrik Aciller. İstanbul: Som Kitap.
- Aydınlı, I. (2014). Kronik Ağrı. Tanju Beğler, Deniz Suna Erdinçler, Alper Döventaş (Ed.), Geriatrik Sendromlar. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi.
- Berry, H.P., June, L.D. (2000). The new JCAHO pain standards: Implications for pain management nurses, *Pain Management Nursing*, 1(1), 3-12.
- Çilingir, D., Bulut, E. (2017). Yaşlı Bireylerde Ağrıya Yaklaşım. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20(2), 144-153.
- Dursun, G. (2013). Yaşlı Bireylerde Geriatrik Ağrı Ölçeği'nin Geçerlik Güvenirlik Çalışması. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Düzgün, G. (2018). Ağrı Yönetimi. Hurişah Aksakal, Kadriye Kahveci, Orhan Koç (Ed.), Palyatif Bakım Hemşireliği El Kitabı. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Erdemoğlu, A.K., Gökçe, B. (2010). Yaşlılarda ağrı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi*, 3(4), 86-94.
- Eyigör, C., Uyar, M. (2018). Ağrı. Yasemin Yıldırım, Çiçek Fadiloğlu (Ed.), Palyatif Bakım Semptom Yönetimi ve Yaşam Sonu Bakım. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Gökçınar, D. (2014). Palyatif Bakımda Ağrı Tedavisi. Kadriye Kahveci, Derya Gökçınar (Ed.), Palyatif Bakım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Gündüzoğlu, Ç.N., Karadakovan, A. (2011). Yaşlılarda Ağrı Yönetimi. *Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri Dergisi*, 2(2),41-48.
- Jost, L., Roila, F. (2010). Management of Cancer Pain. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 21, 257-60.
- Karakovan, A. (2014). Yaşlı Sağlığı ve Bakım. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.

- Kwon, J.H. (2014). Overcoming barriers in cancer pain management. *Journal of Clinical oncology*, 32, 1727-1733.
- Martin-Moreno, J.M., Harris, M., Gorgojo, L., Clark, D., Normand, C., Centeno, C. (2008). A European Parliament report: Palliative Care in the European Union. (IP/A/ENVI/ST/2007-22 PE 404.899).
- Nadler, D.O., Scott, F. (2004). Nonpharmacologic management of pain. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 104 (11), 6-12.
- Öngel, K. (2012). Yaşlıda Ağrıya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği Özel Konular*, 3(6), 76-9.
- Özveren, H. (2011). Ağrı Kontrolünde Farmakolojik Olmayan Yöntemler. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 83-92.
- Paice, J., Ferrel B. (2011). The management of cancer pain. *Cncr Journal for Clinicians*, 61, 157-182.
- Sir, E., Yıldırım, Y. (2019). Palyatif Bakımda Ağrı Yönetimi. Kadriye Kahveci, Cihan Döger (Ed.), *Palyatif Bakımın Temelleri*. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Temiz, G., Sezen, A., Güngör, M. D. (2015). *Yoğun Bakım Hemşireliği*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Tuncer, S. (2009). Yaşlılarda ağrı. *Geriatric ve Gerontoloji II. Uluslararası Yaşlanma Enstitüsü, GEBAM, Geriatric Derneği*. Ankara
- Tüfekci, F.G., Erci B. (2007). Ağrılı İşlemler Sırasında Ebeveynlerin Bulunmasının ve Bazı Faktörlerin Çocukların Ağrı Toleransına Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10 (2), 30-40.



# Bölüm 67

## COVID-19'DA DOKULAR VE İNTERFERON PROTEİNLERİNE BİYOKİMYASAL YAKLAŞIM



*Naci Ömer ALAYUNT<sup>1</sup>*  
*Sevgi GÜNEŞ<sup>2</sup>*

---

1 Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Merkez Kampüsü Güres Caddesi 56100, Siirt/Türkiye, naci.alayunt@siirt.edu.tr

2 Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Merkez Kampüsü Güres Caddesi 56100, Siirt/Türkiye, gunessevgi@yahoo.com, sevgi.gunes@siirt.edu.tr





## Giriş

SARS-CoV-2, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan, Hubei kentinde, viral pnömoniye benzeyen ve şu anda COVID-19 olarak adlandırılan bir hastalıkla başvuran bazı kişilerde ortaya çıkmıştır. Hızla tüm kıtalara yayılarak dünya çapında milyonlarca insanı enfekte etmeyi başarmıştır. COVID-19 yaygın olarak, ateş, baş ağrısı ve kuru öksürük gibi grip benzeri semptomlarla kendini gösterir ve genellikle seyrini hafif veya karmaşık olmayan bir hastalık olarak sürdürür ve sonunda kendiliğinden düzelir (1). Bununla birlikte, hastaların % 15'inde hastaneye yatış ve oksijen desteği gerektiren şiddetli pnömoni gelişir ve % 5'inin yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılması gerekir. Bu, akciğerlerde gaz değişim fonksiyonunu bozan ve çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açan hızlı ve yaygın bir hiperinflamatuvar yanıtla karakterize bir tür solunum yetmezliği olan ARDS'nin sonucudur. Bu aşamada, vücuda altta yatan sebeple savaşması için zaman verirken akciğerin çalışmasını sürdürmek için mekanik ventilasyon ana tedavi seçeneğidir (2).

## Patofizyoloji

Viral olarak tetiklenen ARDS, kan-hava bariyerini bozan ve kan oksijenasyonunu ciddi şekilde bozan alveolar keselere kapiller hasar ve plazma sızıntısı ile karakterizedir. Bu, doğrudan viral hasarın bir sonucu olarak veya dolaylı olarak, nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin akciğere infiltrasyonunu tetikleyen aşırı aktivasyonun yanı sıra bir "sitokin fırtınası" ile ortaya çıkabilir (aşırı veya kontrolsüz sitokin üretimi). TNF, interlökin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 ve IFN $\gamma$  ve IL-8, MCP-1 ve IP-10) gibi kemokinler olarak sıralanabilen sitokinler COVID-19 ile doğrudan ilişki halindedirler. Bu sitokin tutarsızlığı, virüsün yayılmasını sınırlamak için koruyucu bir tepkidir, ancak sonuçta insan vücuduna iyiden çok kötü yönde zarar verir. Bazı detaylar farklılık gösterse de, sitokin fırtınaları influenza A, SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın bir komplikasyonudur (3). Bu nedenle, potansiyel terapötik hedefleri belirlemek ve yeni terapötik stratejiler geliştirmek için önceden çalışılmış şiddetli akciğer enfeksiyonlarından elde edilen bilgileri kullanabiliriz. IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinleri hedefleyen mevcut biyolojikler veya hatta JAK gibi sitokin sinyal bileşenlerinin inhibitörleri, hiperinflamatuvar yanıtı önlemek için umut verici terapötiklerdir (3). Yine de, çoğunlukla fayda sağlayacak hastaların belirlenmesi, en uygun tedavi anti-IL-1 ve anti-IL-6 hedefleme ajanları ve konakçı savunmalarından ödün vermemek için en uygun uygulama zamanlaması önemli engellerdir (2).

## İnterferonlar

İnterferonlar (IFN'ler) antiviral bağışıklığın merkezidir. Viral tanıma,

IFN üretimini ortaya çıkarır ve bu da, çeşitli antiviral işlevlerle meşgul olan IFN ile uyarılan genlerin (ISG'ler) transkripsiyonunu tetikler. IFN'ler, viral çoğalmayı azaltmada ve viral enfeksiyona karşı konakçı immün tepkisini modüle etmede anahtar bir faktör oynayan sitokinlerdir (4). Her yerde bulunan  $\alpha$  ve  $\beta$  alt türlerinden oluşurlar. IFN'ler, bir viral enfeksiyon sırasında plazmasitoid dendritik hücreler tarafından salınır (4). IFN tedavisi, MERS-CoV ve SARS-CoV'a karşı incelenmiştir (5). Spesifik olmayan antiviral etkileri nedeniyle, IFN'ler temel olarak diğer ajanlarla, örneğin lopinavir / ritonavir, ribavirin, remdesivir, kortikosteroidler veya IFN $\gamma$  ile kombinasyon halinde test edilir (4). IFN'ler reseptörlerine bağlandıklarında, enflamasyon, sinyal verme ve immünomodülasyonda önemli rol oynayan IFN ile uyarılan genleri aktive ederler (4). IFN'ler ayrıca viral füzyonu veya çıkışı önlemek için insan hücrelerini viral proteinlere duyarlı hale getirir (4). In vitro çalışmalar SARS-CoV-2'nin IFN'ye diğer koronavirüslerden daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (6). INF'lerin in vitro ve hayvan modellerinde etkili olduğu gösterilse de, SARS hastalarında yararlı bir etki göstermediler (7). INF  $\alpha$ -1 ile kombinasyon halinde kortikosteroid alan 22 SARS hastasının 2003 yılında açık etiketli, kontrolsüz bir çalışmasında, bu kombinasyonu alan hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilme olasılığının daha düşük olduğunu gösterdi (% 11.1'e karşı % 38.5), akciğer radyografik anormalliklerinin % 50 çözümlenmesine kadar daha kısa bir süreye sahipti (4 güne karşı 9 gün;  $p = 0.001$ ) ve daha iyi oksijen saturasyonu (10 güne karşı 16 gün;  $p = 0.02$ ) SARS hastalarına tek başına kortikosteroid alımı tespit edildi (8). 44 hastayı içeren bir başka retrospektif kohort çalışması, şiddetli MERS tedavisi için tek başına ribavirin ile karşılaştırıldığında ribavirin ve INF $\alpha$ -2a kullanımını araştırdı. Çalışmada, kombinasyon lehine hem 14 günlük hem de 28 günlük bir sağkalım avantajı bildirilmiştir (9).

INF'ler, COVID-19'un yönetimi için nebülize formda (IFN $\alpha$ -2b) veya subkutan enjeksiyonlar (INF $\beta$ -1b) olarak kullanım için araştırılmaktadır. Tedavi için subkutan interferon  $\lambda$ -1a'yı ve temas sonrası profilaksiyi değerlendiren klinik çalışmalar SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da devam etmektedir. Solunum sinsityal virüsü olan pediyatrik hastalar üzerinde çok merkezli, randomize, ileriye dönük bir çalışma, subkutan enjeksiyonla karşılaştırıldığında nebülize INF $\alpha$ -1b kullanımını araştırmıştır. Çalışma, nebülize formun daha hızlı bir etki başlangıcına, akciğerlerdeki mukozal epitel hücreleri üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu, daha az sistemik yan etkiye sahip olduğunu ve subkutan forma kıyasla pediyatrik popülasyona daha az invazif olduğunu ortaya koymuştur (10).

Yakın zamanda, çok merkezli, ileriye dönük, açık etiketli, randomize, faz II çalışmada, lopinavir / ritonavir, ribavirin ve nebülize INF $\beta$ -1b'nin üçlü antiviral tedavisi alan 127 erişkin COVID-19 hastasını içermektedir (11). Boğaz sürüntüsünde semptom başlangıcından negatif RT-PCR

sonucuna kadar geçen süre, tek başına umifenovir alanlara kıyasla IFN $\alpha$ -2b'yi tek başına veya umifenovir ile kombinasyon halinde alanlarda daha kısaydı (12), ancak çalışma, küçük örnek boyutu, rastgele olmayan tasarımı ve farklı hasta demografik özellikleri ve özellikleri ile sınırlıydı.

### **Biyokimya**

Laboratuvar verilerinin sağlayabileceği ilk büyük katkı COVID-19 enfeksiyonunun teşhisinin zamanında ve doğru yöntemlerle yapılmasına yol gösterecek biyokimyasal veriler olacaktır. SARS-CoV-2'ye maruz kalındığında, semptomlar 2-14 gün içinde gelişir; hastalar başlangıçta ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve nefes darlığı gibi semptomların yanı sıra ishal ve kusma gibi daha az sıklıkla görülen semptomlar gösterir. COVID-19'lu çoğu insan hafif ila orta şiddette semptomlar sergilemesine rağmen, hastalık ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Klinik fenotip, yaşlı yetişkinlerde ve kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kanser gibi önceden var olan kronik tıbbi rahatsızlıkları olan kişilerde daha kötü olabilir; çocuklarda da henüz tanımlanmış veriler yok denecek kadar azdır (13, 14). Kritik hastalar, akciğerlerde pnömoni ve çoklu organ yetmezliği ile birlikte akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) sonucu ölebilir (15, 16). Proteom çapında veri analizine göre, SARS-CoV-2, çeşitli konak dokularındaki birkaç hedefi etkileyerek COVID-19 hastalarının tedavisini karmaşık bir görev haline getirebilir (17). Moleküler patogeneze, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2), hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2'nin sivri uç (S) proteinlerinin bağlandığı ve böylece konakçı hücreye giriş elde ettiği reseptör görevi gördüğünü gösterir. Yeni kanıt, ACE2 eksprese eden hücrelerin girişi ve enfeksiyonu için başka bir ön koşulu ortaya çıkarmıştır. Yani SARS-CoV-2 yalnızca ACE2'ye ihtiyaç duymakla kalmaz, aynı zamanda S proteininin konak hücre transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından bölünmesini gerektirir (18). ACE2-pozitif hücreler her yerde bulunmaz, ancak yemek borusu, akciğerin tip II alveolar hücreleri (AT2), miyokardiyal hücreler, böbrek, karaciğer, beyin ve bağırsaklar dahil SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı savunmasız bazı organ ve dokularda bulunmuştur (19, 20). Burada, iltihaplanma veya organ işlev bozukluğunu tespit etmek için kullanılan belirti ve kan faktörlerine ek olarak akciğer sistemi ve diğer hayati organlardaki SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patofizyolojisini ve semptomlarını açıklamaya yetecektir. COVID-19 prognozunun izlenmesinde RT-PCR testleri seyri enfeksiyonun yanı sıra olası viremi varlığının tespitinde önemlidir. Ayrıca hastalık şiddetini değerlendirmeyi ve kolaylaştıracak ve akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gidişatını değerlendirecek laboratuvar test bulguları; lenfosit ( $1.23 \pm 0.66$ ), WBC ( $5.00 \pm 1.50$ ), nötrofil ( $3.32 \pm 1.77$ ), trombositler ( $175.08 \pm 44.18$ ) düzeylerinin COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre düşük ve D-Dimer ( $595.08 \pm 185.87$ ), ferritin ( $236.31 \pm 50.36$ ), CRP ( $12.43 \pm 4.31$ ), Laktat ( $1.37 \pm 0.39$ ), CK ( $189.50 \pm$

63,66) seviyelerinin de yüksek olduğu ve diğer klinik bulguların uyumlu olduğu bilinmektedir (21). COVID-19 hastalarında semptomatik olanların plazma hemoglobin, hematokrit, ALT, sodyum, potasyum seviyeleri kontrol grubuna kıyasla düşük, üre, keratin, AST, troponin, LDH düzeyleri yüksek, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (21). Bu prognostik parametrelerin her biri, hastaya özgü BT bulguları ve bunu yapabilen spesifik bir klinik tanı için önemlidir. Tüm bu bilgiler hastalığın ve evrimin ciddiyetini yansıtmaya katkıda bulunur daha olumsuz klinik tablolara bir nebze engel olur.

### **COVID-19'da Akciğer**

Solunum yolu, kritik gaz değişim sürecinin meydana geldiği alveollerde sonlanan üst ve alt solunum sistemlerinden oluşur. Alveollerin ince yapısı, ince bir alveolar-kapiller bariyerle kaplı bir bölme oluşturur. Bu bariyer sırasıyla üç bölümden oluşur: hem tip I hem de tip II hücrelere sahip bir epitel hücre tabakası, bir mikrovasküler endotel hücre tabakası ve epitelyal ve endotelyal yüzeyler arasında interstisyel bir hava boşluğu. Ek olarak, alveollerin içinde bulunan alveolar makrofajlar, hücre debrisine ve yabancı patojenlere karşı temizleme işlevine sahiptir (22). Çeşitli çalışmalar, akciğer enfeksiyonlarında yaygın olan bir akciğer hasarı meydana geldiğinde ARDS'yi uyarabileceğini ve burada alveolar-kapiller bariyer kaybının ortaya çıktığını göstermektedir. Viral enfeksiyonların neden olduğu pnömoni veya alveolar hücrelerde ve makrofajlarda önemli bir doğal immün yanıtı aktive eden eklem viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ARDS ile sonuçlanabilir (23). Dahası, COVID-19 pnömonisi olan hastalar akut pulmoner emboli riski altındadır, bu nedenle BT pulmoner anjiyografi ve uygun tedavi gereklidir (24).

### **COVID-19'da Karaciğer**

Şiddetli COVID-19'u olan bireyler, daha yüksek bir karaciğer yetmezliği insidansına sahip gibi görünmektedir. COVID-19 ile ilişkili karaciğer hasarlarının çoğu hafif ve geçicidir, ancak ciddi karaciğer hasarı görülebilir (25, 26). Bu çalışmaya göre karaciğer hasarı cinsiyet ve yaşla ilişkilidir, bu nedenle enfekte hastaların oranı yetişkinlerde çocuklardan ve erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (27). Ölümcül vakalarda karaciğer hasarı insidansı % 58'e hatta % 78'e kadar ulaşabilir. Safra kanalı hücrelerinde ACE2 ekspresyonu, karaciğer hücreleri ile karşılaştırıldığında çok daha yüksektir. Safra hücreleri, karaciğer rejenerasyonunda ve immün yanıtta rol oynar, bu nedenle COVID-19'lu bireylerde karaciğer hasarına, karaciğer hücrelerinde değil, safra kanalı hücrelerinde meydana gelen hasar neden olabilir (28). Anormal karaciğer fonksiyonunu gösteren aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri genellikle kabul sırasında yüksek olmasa da, 1099 kişi üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışma, COVID'nin % 22.2'sinde ve % 21.3'ünde AST ve ALT

seviyelerinin arttığını belgelemiştir. Ayrı çalışmalarda gözlenen yükselmiş ALT ve AST düzeylerine rağmen (ALT için % 3.7 ile % 23.5 ve AST için % 3.7 ile % 37 arasında), karaciğer hasarının şiddetli pnömoni hastalarında daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Sitokin fırtınası ve anormal doğal immün yanıt ile ilişkili olabilir, ancak hafif semptomları olan hastalarda karaciğer disfonksiyonunun da olduğu gerçeğini açıklayamaz (25). Diğer biyokimyasal parametrelerin aksine, albümin seviyeleri COVID-19'da, özellikle şiddetli hastalıkta azalmış gibi görünmektedir (28, 29).

### **COVID-19'da Böbrek**

SARS-CoV-2 ile akciğer enfeksiyonunu takiben, virüs kan dolaşımına girebilir ve böbreklerde birikerek renal disfonksiyona ve akut böbrek hasarı gibi komplikasyonlarına neden olabilir (30). Tek hücreli RNA dizileme analizinde Pan ve ark. (31), SARS-CoV-2'nin podositler ve proksimal düz tübül hücreleri üzerindeki sitopatik etkilerinin COVID-19 olan kişilerde, özellikle kan örneklerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu olanlarda akut böbrek hasarına yol açabileceği sonucuna varmıştır. Ayrıca, Henry ve Lippi tarafından yapılan bir meta-analize göre, kronik böbrek hastalığı, şiddetli COVID-19 riskinin artmasıyla ilişkili görünmektedir. Yazarlar, kronik böbrek hastalığının varlığının COVID-19 için gelecekteki risk sınıflandırma modellerinde önemli bir faktör olarak değerlendirilmesi gerektiğini öne sürdüler (32). Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kan testleri esas olarak proteinüri, üre ve kreatinin içerir. Erken böbrek fonksiyon bozukluğu raporları, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olanlarda % 3 ile % 9 arasında değişen akut böbrek hasarı insidansını göstermiştir (33, 30).

### **COVID-19'da Kalp**

Kardiyovasküler hastalıklar, SARS ve MERS'de sık görülen komorbiditelerdir. SARS'ta, kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus prevalansı sırasıyla % 8 ve % 11 idi; ve bunlardan herhangi birine sahip olmak ölüm riskini 12 kat artırmıştır. MERS vakalarının yaklaşık % 50'sinde hipertansiyonun yaygın olduğu ve hastaların yaklaşık % 30'unda kardiyovasküler hastalığın mevcut olduğu bildirilmiştir (34, 35). Benzer şekilde, artan kanıtlar COVID-19'u daha yüksek oranlarda kardiyovasküler komplikasyonlara ve sonraki ölümlere, özellikle de daha şiddetli hastalığı olanlar arasında bağlamaktadır. Wang ve arkadaşları 138 doğrulanmış COVID-19 vakası arasında, komorbiditelerin yaygın olduğunu, genel olarak % 46'sı ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış gerektirenlerde % 72'si, kardiyovasküler komorbiditeler, yani % 31'inde hipertansiyon olduğunu bildirmiştir (YBÜ gerektirenlerde % 58), % 15'inde kardiyovasküler hastalık (YBÜ gerektiren hastalarda % 25) ve % 10'unda diabetes mellitus (YBÜ gerektirenlerde % 22) olduğunu söylemişlerdir (33).

## COVID-19'da Gastrointestinal sistem

COVID-19'da seyrek görülmesine rağmen, gastrointestinal sistem semptomları, özellikle ishal, doğrulanmış COVID-19 vakalarında görülme sıklığı hafife alınacağı için göz ardı edilmemelidir. Benzer şekilde, erken raporlarda, COVID-19'da ana belirti olarak ARDS gibi solunum semptomlarına öncelik verilmesi nedeniyle bu hastalarda farkında olmadan ishali gözden kaçırılmış olabilir. Önemli olarak, birkaç çalışma, anal / rektal sürüntülerde (36, 37) SARS-CoV-2 RNA'sını ve RT-PCR kullanarak COVID-19'lu bireylerden alınan dışkı örneklerini tanımlamıştır (38, 39). Bununla birlikte, ishalden bağımsız olarak, SARS-CoV-2 RNA tüm COVID-19 hastalarında tespit edilemeyebilir (40). Çin'in 30 ilindeki 552 hastaneden laboratuvarca doğrulanmış COVID-19'u olan 1099 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların % 5,0'ında bulantı veya kusma ve % 3,8'inde ishal bulunmuştur (25). Diğer çalışmalarda gastrointestinal komplikasyonların daha sık olduğu bildirilmiştir. Wuhan'da hastanede yatan 140 COVID-19 hastasının katıldığı bir kohort çalışmasına göre, % 17.3'te mide bulantısı, % 12.9'da ishal ve % 5.0'da kusma dahil olmak üzere gastrointestinal semptomlar (% 39.6) en yaygın klinik belirtiler arasındaydı (41).

## COVID-19'da İnterferon Protein mekanizması

SARS-CoV-2 koronavirüs enfeksiyonu, COVID-19 için çeşitli sonuçlara neden olurken, hastalık yaşlı erkekler için şiddetli ve ölümcül olma eğiliminde olsa da bazı gençlerde şiddetli tablolara yol açabilir. Bu hastalığa yatkınlığı etkileyen en önemli faktörlerden birinin interferon proteinlerinden, özellikle tip I interferonlarda (IFN-I) eksikliklerine bağlı olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur (42, 43). Bu çalışmalarda, anahtar antiviral sinyal moleküllerini kodlayan genlerdeki kalıtsal mutasyonlar yoluyla veya IFN-I'e bağlanan ve 'nötralize eden' antikörlerin geliştirilmesiyle bu tür eksiklikler ortaya çıkabilmektedir. COVID-19 semptomlarını şiddetli geçiren insanlar arasında, bu tür nötralize edici antikörler çoğunlukla yaşlı erkeklerde görülmektedir. IFN-I ailesi, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  ve IFN- $\omega$  içeren protein ailesi mensuplarıdır. Bu biyomoleküller, doğuştan gelen bağışıklık savunmasının bir parçası olarak başlangıçta hızlı bir antiviral yanıt oluştururlar. IFN-I proteinleri, sitokin adı verilen bir tür immün sinyal molekülü olarak bilinen antienflamatuvar yapılardır. Sitokinler endozom adı verilen hücresel organellerde depolanan TLR3, TLR7 ve TLR8 proteinleri benzeri özelliklere sahip sensörler yardımıyla viral RNA'yı algılayarak indüklemeye görevini üstlenirler. IFN-I molekülleri bu metabolik yol üzerinden hücre yüzeyi reseptörü olan IFNAR1 ve IFNAR2 proteinlerine bağlanarak virüsün replikasyonunu ve yayılmasını bloke eden yüzlerce genin 5 transkripsiyonuyla sonuca ulaşır.



Zhang ve arkadaşlarının kaleme aldığı çalışmada, hayatı tehdit eden COVID-19 pnömonisi olan kişilerin, daha önce grip gibi ciddi viral enfeksiyon vakalarıyla ilişkilendirilen TLR3 ve IFN-I genlerin mutasyona uğrayıp uğramadığını incelemiştir. Test edilen 659 kişiden 23'ünde (% 3,5) toplam 13 genin 8'inde mutasyon olduğunu, bu da gen ürünlerini IFN-I üretme veya buna yanıt verme konusunda yetersiz hale getirdiğini buldular (42). Mutasyonların proteinler üzerinde 'işlev kaybı' oluşturduğu kişilerin, koronavirüs enfeksiyonu sırasında kan plazmalarında eser miktarda IFN- $\alpha$  seviyelerine sahip olduklarını ve bu mutasyonları viral zorluğa yanıt olarak kusurlu IFN- $\alpha$  proteinine bağladığı düşünülmektedir (42). Fakat, asemptomatik veya hafif semptomlar gösteren COVID-19'lu 534 kişiden yalnızca biri, incelenen 13 bölgeden birinde bir işlev kaybı mutasyonu barındırıyordu. Bu kişi, IFN-I üretimi için gerekli bir proteini kodlayan IRF7 geninde bir mutasyona sahipti (42). TLR3 veya IFN yolunda gen varyantları olan test edilen kişilerin hiçbiri daha önce ciddi viral enfeksiyonlara sahip değildi. Bu, SARS-CoV-2 antiviral savunmalarının önemli ölçüde IFN-I'e dayanmasına rağmen, diğer viral enfeksiyon türlerinin bu kişilerde alternatif mekanizmalarla kontrol edilebileceğini göstermektedir (44). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu, TLR7 geni işlev kaybı mutasyonu olan dört genç erkekte de bildirilmiştir ve bu da IFN-I yollarındaki genetik hataların şiddetli COVID-19'a katkıda bulunduğuna dair daha fazla yorum yapmamızı sağlamaktadır.

İnterferon eksikliğinin bir başka olası nedeni, bir otoimmünite biçimi olan IFN-I'i hedefleyen antikörlerin üretilmesidir. Otoimmün hastalığı olan bir birey, vücut tarafından doğal olarak üretilen proteinleri hedefleyen otoantikörlere sahiptir. Bu nedenle, sitokinleri nötralize eden otoantikörler, sitokin yollarını etkileyen genetik kusurları olan kişilerde görülen enfeksiyona benzer bir duyarlılık sağlayabilir. Anti-IFN-I otoantikörleri, otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (APS-1) adı verilen bir duruma sahip kişiler de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda tanımlanmıştır. Henüz bu tür otoantikörlerin hastalığındaki rolleri derinlemesine araştırılmasa da APS-1 ile şiddetli COVID-19 zatürre ilişkisi de yapılan bir çalışmada ortaya koyulmuştur (45). Şiddetli COVID-19'u olan 987 kişiden 135'inin (% 13.7) bir IFN- $\alpha$  alt tipini IFN- $\alpha$ 2 ve IFN- $\omega$ 'yı veya her ikisini birden tanıyan antikörlere sahip olduğunu, ancak incelenen asemptomatik 663 kişiden hiçbirinin sağlıklı bireylerin yalnızca % 0.3'ü bu tür otoantikörlere sahipti (43).

Ayrıca, şiddetli COVID-19'u olan 987 kişinin % 10.2'sindeki plazma örnekleri, interferon nötrleştirme aktivitesine sahipti. Bunun IFN- $\alpha$ 2'nin SARS-CoV-2 ile insan hücrelerinin *in vitro* enfeksiyonunu bloke etme yeteneğini engelleyebileceği düşünülmektedir. Otoantikörlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyrini etkileme potansiyeline sahip olduğunu ve anti-IFN-I antikörlerine sahip kişilerin çoğunun erkek olduğu

bilinmektedir. Otoantikörlerin insanlar COVID-19'a maruz kalmadan önce mevcut olduğu, çünkü bu otoantikörlerin enfeksiyondan sonraki bir ila iki hafta içinde erken tespit edildiği bilinmektedir. Otoantikör yapan bağışıklık sisteminin B hücreleri, normalde geliştirme sırasında seçici olarak elimine edilir. Otoantikörlerin seçimi sırasında bir metabolik kusur sonrası APS-1'li kişilerde anti-sitokin otoantikörleri üreten B hücreleri ortaya çıkar (46). Dolayısıyla, anti-IFN-I antikörlerinin, hatalı B-hücre tolerans kontrol noktalarının bir sonucu olarak ortaya çıktığı ayrıca söylenebilir. Esas olarak kadınları etkileme eğiliminde olan diğer otoimmün hastalıklardan farklı olarak otoantikör üretimi yaşlı erkeklerde daha büyük bir potansiyele sahiptir. Genç ve orta yaşlı erkek ve kadınlarda gelişen B hücrelerinin düzenlenmesinin benzer olduğu bilinmesine rağmen, yaşlılarda otoantikör düzeyleri araştırılmamıştır (47).

### Sonuç

IFN-I eksikliklerinin veya kusurlu IFN-I yanıtın kontrolsüz viral replikasyona ve yayılmaya yol açması yaşamı tehdit eden COVID-19'a yol açabilir (48). Bununla birlikte, IFN-I eksiklikleri, bağışıklık sistemi işlevi için başka sonuçlara da sahip olabilir, örneğin inflammasomlar olarak adlandırılan bağışıklık sinyal komplekslerinin baskılanmasının kaybı ve bu komplekslerin akışında yapılan sitokinlerin üretimini artması gibi sonuçlara yol açar (8). IFN-I yolunda anormalliklere sahip olacak şekilde tasarlanmış farelerin, yüksek viral replikasyon seviyelerinden değil, aşırı inflammasom aktivasyonunun bir sonucu olarak influenzadan ölme olasılığı daha yüksektir. IFN-I'deki böyle bir yoksunluk durumunda, şiddetli COVID-19 görülmesi kuvvetle muhtemeldir (49).

IFN-I indüksiyon yolunda genetik mutasyonlara sahip bireylerin, interferon sağlayan terapiden faydalanacakları düşünülmektedir. Ancak, IFNAR'ı kodlayan genlerde mutasyonlara uğratma üzerinde etkileri hakkında bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca, IFN- $\alpha$  ve IFN- $\omega$  karşısında nötralize edici antikörleri olan kişiler, enfeksiyon sırasında, IFN- $\beta$  ve IFN- $\lambda$  gibi diğer interferon türlerini sağlayan terapiden yararlanabilir (48).

İnsanlar başka hangi anti-sitokin otoantikörlerini taşıyabilir sorusunun cevabı henüz yoktur. Başka tip anti-sitokin otoantikörlerini bulunursa, bunların bulaşıcı hastalıkların seyrini de etkileyip etkilemediğini belirlemek ilginç olacaktır. Bu tür otoreaktif antikörler, belirli kişilerde aşı ile indüklenen bağışıklığı sağlama çabalarına müdahale edebilir mi bilemiyoruz. Bu sonuçlar, koronavirüsü hedefleyen bir antikör kaynağı sunabilen COVID-19'dan iyileşmiş kişilerden alınan kan örneklerinin (iyileşme plazma olarak tanımlanır), tedavi olarak verilmeden önce anti-IFN-I otoantikörlerini dışlamak için incelenmesi gerektiği kanısını ortaya çıkarmıştır. Etkili tedavi ve aşı arayışları devam ederken, bu temel sorular ileriye dönük yolun iyileştirilmesine yardımcı olacaktır. Yeni



bulgular ayrıca ciddi bulaşıcı hastalık vakalarına hem genetik hem de otoantikör aracılı katkıda bulunanları inceleme ihtiyacını vurgulamaktadır. Şiddetli COVID-19'un gelişmesine veya engellenmesine neyin katkıda bulunduğunu anlamak, büyük klinik fayda sağlayacaktır. Bunun meydana geldiği insanların analizi, tip I interferon proteinlerinin aracılık ettiği sinyal yolunun anahtar rolünü ortaya çıkarabileceği kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Andreakos E, Zononi I, Galani IE. Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. *Curr Opin Immunol.* 2019; 56: 67–75.
2. Andreakos E, Tsiodras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol Med.* 2020; 8; 12(6): e12465. Doi: 10.15252/emmm.202012465.
3. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393.
4. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
5. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systemic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3:e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
6. Lokugamage KG, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery VD. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.03.07.982264.
7. Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(4):397–412. doi: 10.1080/17460441.2019.1581171.
8. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA.* 2003;290(24):3222–3228. doi: 10.1001/jama.290.24.3222.
9. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2015;211(2):13] *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1090–1095. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
10. Chen L, Shi M, Deng Q, et al. A multi-center randomized prospective study on the treatment of infant bronchiolitis with interferon  $\alpha$ 1b nebulization [published correction appears in *PLoS One.* 2020;15(4):e0231911] *PLoS ONE.* 2020;15(2):e0228391. doi: 10.1371/journal.pone.0228391.
11. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695–1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
12. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. Interferon- $\alpha$ 2b treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.

13. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382:1370–1371.
14. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020 doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
16. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.1585.
17. Feng L, Yin YY, Liu CH, Xu KR, Li QR, Wu JR. Proteome-wide data analysis reveals tissue-specific network associated with SARS-CoV-2 infection. *J Mol Cell Biol.* 2020; doi: 10.1093/jmcb/mjaa033.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–280.e8.
19. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
20. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
21. Alayunt NO, Ozudogru O, Yerlikaya E. First remarkable findings in comparison of patients in Siirt / Turkey in novel coronavirus (Covid-19) pandemic. *Medicine Science.* 2020;9(4):1008-13
22. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GRS. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015;45:1463–1478.
23. Matalon S, Bartoszewski R, Collawn JF. Role of epithelial sodium channels in the regulation of lung fluid homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309:L1229–L1238.
24. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res.* 2020;190:58–59.

25. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
26. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:744–748.
27. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8:18–24.
28. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40:998–1004.
29. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020; doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.2648.
31. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46:1114–1116.
32. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:1193–1194.
33. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.1585.
34. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, Mok TYW, Lee S, Chu SYY. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) *Thorax.* 2003;58:686–689.
35. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:129–133.
36. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbe. Infect.* 2020;9:386–389.
37. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26:502–505.

38. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382:929–936.
39. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1337–1339.
40. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323:1488–1494.
41. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75:1730–1741.
42. Zhang Qi, Bastard P, Liu Z, Pen JL, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 23;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570. Epub 2020 Sep 24.
43. Bastard B, Rosen LB, Zhang Qi, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 23;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585. Epub 2020 Sep 24.
44. Caspar VD, Annet S, Janneke SH, Guus VD, Tuomo M, Simone K. et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(7):663-673. doi:10.1001/jama.2020.13719.
45. Beccuti G, Ghizzoni L, Cambria V, Codullo V, Sacchi P, Lovati E. et al. A COVID-19 pneumonia case report of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Lombardy, Italy: letter to the editor. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1175-1177. doi: 10.1007/s40618-020-01323-4. Epub 2020 Jun 9.
46. Sng J, Ayoglu B, Chen JW, Schickel JN, Ferre EM, Glauzy S. et al. AIRE expression controls the peripheral selection of autoreactive B cells. *Science Immunology.* 2019; Vol. 4, Issue 34, eaav6778. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav6778
47. Meffre E, Connor KCO. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunol Rev.* 2019; 292(1):90-101. doi: 10.1111/imr.12821. Epub 2019 Nov 12.
48. Meffre E, Iwasaki A. Interferon deficiency can lead to severe COVID. *Nature news & views article.* November 2020
49. Guarda G, Braun M, Staehli F, Tardivel A, Mattmann C, Förster I, et al. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation. *Immunity.* 2011; 25;34(2):213-23. doi: 10.1016/j.immuni.2011.02.006.



# Bölüm 68

## **OKSİDATİF STRESİN AZALTILMASINDA ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİMİN ROLÜ**



*Ömer Faruk BAŞER<sup>1</sup>  
Abdulsamed KÜKÜRT<sup>2</sup>  
Mahmut KARAPEHLİVAN<sup>3</sup>*

---

1 Sağlık Bilimleri Enstitüsü., Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-7201-4490, omer.faruk.baser@hotmail.com

2 Dr., Biyokimya Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-3603-0506

3 Prof. Dr., Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, ORCID:0000-0003-0408-534X





## Giriş

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS), sıvı-elektrolit dengesini ve sistemik kan basıncını düzenleyen güçlü bir sistemdir. Proteolitik bir enzim olan renin, böbreklerdeki jukstaglomerüllerden sentezlenir, depolanır ve salgılanır. Renin salınımı, distal tübülde  $\text{Na}^+$  konsantrasyonunun azalması, arter basıncının düşmesi, renal sempatik sinir aktivasyonu ve  $\beta_1$ -reseptörlerinin uyarılması gibi prostacyclinin ( $\text{PGI}_2$ ) de dahil olduğu bir dizi fizyolojik uyararla tetiklenir. Salgılanmanın ardından renin, anjiyotensin I (Ang I) oluşturulması için bir plazma proteini olan anjiyotensinojen üzerine etki eder. Ang I, hafif vazokonstriktör (damar daraltıcı) özelliklere sahiptir, ancak önemli fonksiyonel değişikliklere neden olmak için tek başına yeterli değildir. Ang I ayrıca anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II'ye (Ang II) dönüştürülür. ACE, Ang I'in Ang II'ye dönüştürülmesi için ana katalizör olmasına rağmen, doku plazminojen faktörü, katepsin G, tonin ve kimaz gibi diğer enzimler de dönüşümü katalize edebilir (Grote vd., 2004).

Renin anjiyotensin sisteminin son ürünü bir oktapeptid olan Ang II'dir. Ang II bir baskılayıcı ajan ve aldosteron salgısının düzenleyicisidir (Reid, 1998). Başlangıçta vasküler düz kası ve adrenal zona glomeruloza'yı hedefleyen periferik bir hormonal sistem olduğu düşünülen Ang II'nin, dolaşımdaki bileşenlerden bağımsız olarak beyin de dahil olmak üzere bir çok dokuda lokal olarak oluşturulabileceği ortaya çıkmıştır (Bader & Ganten, 2008). Anjiyotensin II değişik dokuların plazma membranlarındaki protein yapısındaki reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptörler, anjiyotensin II tip 1 (AT1R) ve anjiyotensin II tip 2 (AT2R) reseptörleri olarak adlandırılır (Goodfriend vd., 1996). Anjiyotensin II'nin doğrudan vazokonstriksiyonu ve aldosteronun tuz tutulumunu artırıcı etkileri ortak olarak kan basıncını artırır. Kan basıncının artması renin salınımını baskılamakta.  $\beta$ -adrenerjik uyarı, vazopressin, atrial natriüretik faktör, endotelin ve prostaglandinler gibi çeşitli faktörler de kan basıncının ve böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Sparks vd., 2014).

Oksidatif stres, biyolojik bir sistemde antioksidanların ve serbest radikallerin veya prooksidanların varlığı arasındaki orantısızlık olarak tanımlanır (Ozcan & Ogun, 2015). Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT), aerobik metabolizma dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlemlerin yan ürünleridir. Örneğin, RNT nitrik oksit ( $\text{NO}^\cdot$ ), nitrik oksit sentaz tarafından l-arginin'den üretilir ve daha sonra süperoksit ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) ile reaksiyona girerek peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) oluşturur (Kükürt, Kuru, & Karapehlivan, 2020; Kükürt, Kuru, Faruk Başer, vd., 2020). Bu reaktif oksijen / nitrojen türleri (RONT), yani hidroksil, süperoksit anyon, nitrik oksit ve nitrosil anyon molekülleri eşleşmemiş değerlik elektronlarından

dolayı oldukça reaktiftir (Atakisi & Merhan, 2017; Kara vd., 2016). Normalde, RONT hücre sinyal (redoks sinyali) yolları, tiol anahtarları, inflamatuvar sitokinlerin regülasyonu, büyüme faktörleri vb. gibi bir çok hücrenel olayda önemli biyolojik rolleri vardır (Kuru vd., 2018). Normal fizyolojik koşullar altında, RONT hücrenel seviyesi ile antioksidanlar arasındaki denge korunur. Bununla birlikte, redoks dengesi bozulduğunda, bu güçlü oksidanların (serbest radikaller) zararlı etkileri olabilir. Bu kötü etkilere nihayetinde, farklı hücrelere saldıran ve DNA, protein ve lipidlere zarar veren düzensiz oksijen ve nitrojen içeren serbest radikaller neden olur (Kükürt, Kuru, & Karapehlivan, 2020; Kuru vd., 2018).

Bu bölümde ang II ile indüklenen reaktif oksijen türlerinin artışına bağlı olarak oluşan oksidatif stres ve ACE'nin oluşan oksidatif stresi azalmadaki rolüne odaklanılmaktadır.

### **Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)**

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE, Peptidil dipeptidaz-A, ACE1, Anjiyotensin-I dönüştürücü enzim, Kininaz II, EC (Enzim Komisyonu): 3.4.15.1) ilk defa 1954 yılında Skeggs ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş ve dönüştürücü enzim adı verilmiştir (Corvol vd., 2004; Skeggs vd., 1954). Bu enzim ilk olarak böbreğin mikrozomal kısmından ekstrakte edilmiş olup, plazma ve akciğerden 1972 yılında saflaştırılmıştır (Ervin G. Erdös, 1976). ACE bir decapeptit olan Ang I'yi karbonil ucundan Histidin-Lösün (His-Leu) dipeptiti kopararak Ang II'ye dönüştüren peptidil peptidazdır (Skeggs vd., 1956). Diğer önemli görevi ise vazodilatör bir madde olan bradikininini yine karbonil ucundan bir dipeptit kopararak inaktif formuna dönüştürmesidir (Al-Haboubi vd., 1986).

Asidik bir glikoprotein yapısında olan ACE, izoelektrik noktası yaklaşık 4.5, molekül ağırlığı enzimin kaynağı ve saflaştırma yöntemine göre 129 kDa ile 480 kDa arasında değişiklik göstermektedir. Bir amino asit zincirinden ibaret olan enzim % 8-26 kadar karbonhidrat bileşeni taşımaktadır (Ervin G. Erdös, 1976). Tavşan akciğerinden elde edilen ACE'nin karbonhidrat içeriğinin %26 olduğu ve bunun glukoz, mannoz, galaktoz, N-asetil glukoz amin ve N-asetil nöraminik asitten ibaret olduğu belirtilmiştir (Scharpé vd., 1986). Çinko metallo-peptidaz sınıfından olan enzimin üç boyutlu yapısında merkezde bir çinko atomu bulunmaktadır (E G Erdös, 1990). Metabolizmada başlıca iki görevi vardı. RAS sisteminde ve kinin-kallikrein sisteminde (KKS) görev almaktadır. Bir diğer görevi de P maddesi (acınnın periferel sistemden merkezi sinir sistemine iletimini sağlar) ve nörokinini inaktifleştirmektir (Danilczyk vd., 2003).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, plazmada ve endotelial hücrelerin yüzeyinde bulunan inaktif Ang I'deki histidin ve lösün amino asitini ayırarak anjiyotensin II'ye dönüştürmesini sağlar. Bu dönüştürme, vücudun

diğer dokular da dahil olmakla birlikte, büyük oranda kanın akciğerlerden geçişi sırasında akciğerde gerçekleşmektedir. Ang II'nin amino ucundan aspartik asit'in (Asp) bir amino peptidaz tarafından koparılması ile hepta peptidaz olan anjiyotensin III (Ang III) oluşmaktadır. Amino ucundaki ikinci amino asitin Ang III'ten koparılması sonucu anjiyotensin IV (Ang IV) şekillenmektedir (Moeller vd., 1998). Anjiyotensin II, biyolojik vazopressör olmasının yanında beyinde vücut sıvı dengesini, sinir sistemi ile ilgili hafıza fonksiyonları, nöronların büyüme ve farklılaşması gibi fonksiyonları düzenlemektedir. Ayrıca antiidiüretik hormon, oksitosin ve adrenokortikotropik hormon salgılanımını stimüle etmektedir (Wahlbeck vd., 2000).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim yangısal tepkinin vasküler kontrolünde fonksiyonu olan ve vazodilatör bir nanopeptid olan bradikinin'den (bir plazma kinini) fenilalenin ile arjinin'i kopararak onu inaktive etmektedir. Bu nedenle ACE'ye kininaz II adı da verilmektedir. Bradikininin direkt vazodilatör etkisinin yanında endotel hücrelerinden iki güçlü vazodilatör olan EDRF (Endotelium-Derived Relaxing Factor; Nitrik oksit (NO) olarak bilinir) ve prostaglandinlerin salınımına da neden olmaktadır. Bradikinin kan dolaşımında küçük miktarlarda bulunmaktadır. Viseral düz kasların kontraksiyonunu sağlarken, diğer taraftan, NO vasıtasıyla vasküler düz kasların dilatasyonu ile kan basıncını düşürmektedir. Bradikinin kapiller permeabiliteyi artırarak lökositleri kendine çeker ve acının deri altına iletimini sağlamaktadır. Bradikininin ACE'ye karşı olan affinitesi, Ang-I'den daha fazladır (Davis & Roberts, 1997).

### **Anjiyotensin dönüştürücü enzimin İzofomları**

Bir ektoenzim olan ACE endotelial ve epitelyal hücreler ile erkek spermatitlerinde iki formu bulunmaktadır. Endotelial ve epitelyal hücrelerdeki formu "somatik form" (sACE), spermatitlerde bulunan formu ise "germinal form" (gACE) olarak adlandırılmıştır (Guang vd., 2012). Bu iki formun primer yapısı birbirinden farklıdır. sACE'de farklı katalitik özelliklere sahip iki aktif bölge bulunurken gACE tek bir aktif bulundurmaktadır (Wei vd., 1992). Her iki ACE formunda tek transmembran bölge, kısa bir stoplazmik kuyruk ve hücre dışına uzanan ekstrasellüler uzantısında  $Zn^{+2}$  iyonu ile bağlı iki katalitik bölge vardır. sACE 170kDa, gACE ise 90 kDa moleküler ağırlığındadır (Acharya vd., 2003; Guang vd., 2012).

Anjiyotensin dönüştürücü enzimin 2000 yılında Donoughe ve ark. tarafından keşfedilen ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) olarak isimlendirilen bir memeli homoloğu daha bulunmaktadır (Donoghue vd., 2000). Bu enzimin gen bölgesi insan X kromozomunda bulunmaktadır. Sekiz yüz beş amino asit ve 120 kDa molekül ağırlığındadır. ACE2'nin

amino ucundan itibaren %40'lık kısmı sACE'ye özdeş olup aktif merkezi de ACE ile %61 oranında benzerdir. ACE2'de ACE gibi karboksipeptidaz aktivitesinde bulunmasına rağmen ACE'den farklı olarak bir aminoasit koparmakta olup en önemli substratları Ang I ve Ang II'dir. ACE2'nin, ACE substratlarından bradikinin ve p-hidroksihippurik asiti (p-hidroksihippuril-L-Histidil-Lösin: Hip-His-Leu) yıkılamadığı ve ACE inhibitörleri olan lisinopril ile kaptoprilden etkilenmediği kaydedilmektedir (Tipnis vd., 2000).

### **Anjiyotensin dönüştürücü enzimin vücuttaki dağılımı**

Anjiyotensin dönüştürücü enzim hücre zarına bağlı bir ektoenzimdir. Aktif merkezi hücrenin dış yüzeyine doğru yönelmiştir (E G Erdös, 1990). ACE, dokularda, karboksil uç bölgesi ile plazma zarını katederek zara bağlanıp sitozolde uzanır ve vücut sıvılarında ise serbest eriyebilir şekilde bulunmaktadır. ACE vücutta bütün vaskularize dokularda bulunmaktadır. Pulmoner vasküler yataktaki endotel hücrelerin vakuollerinde lokalize olmuş olan ACE vasküler endotel hücrelerden salgılanmaktadır (Kurosaki vd., 2005). ACE ayrıca karaciğer, böbrek (glomeruluslarının endotelinde, jukstaklomerular yapı ve ayrıca proksimal tubulusların fırçalı kenarı üzerinde), ince barsak, dalak, adrenaller ve pankreas gibi organların damar endotellerinden de sentezlenmektedir (Rigat vd., 1990). ACE'nin % 90'ını dokularda %10'luk kısmı plazmada bulunmaktadır. Plazma ACE aktivitesi akut etkilerinden, doku ACE aktivitesi ise kronik etkilerden sorumludur (Kurosaki vd., 2005).

### **Anjiyotensin dönüştürücü enzimin oksidatif stresi azaltmadaki rolü**

Vasküler düzenleme, çoğu çok hücreli organizmanın hayatta kalması ve sağlığı için gereklidir. Memelilerde, kardiyovasküler sistemin bu kontrolü, kısmen vasküler endotel hücrelerin hareketleri yoluyla gerçekleştirilir. Bu hücreler, çevresel ve hormonal uyarılara yanıt olarak kan damarlarının genişlemesini/daralmasını vade çok sayıda kimyasal türün vasküler konsantrasyonlarının ayarlanmasını tetiklemeye yardımcı olmaktadır. Bu düzenlemenin önemli bir kaynağı, ACE ve ACE2 dahil olmak üzere birden fazla proteini kullanan RAS sistemidir. RAS sistemi, anjiyotensinojenin karaciğerden kan dolaşımına salgılanmasıyla başlar ve daha sonra renin ile etkileşime girer. RAS sistemini aktive etmeye yarayan sinyal molekülü, böbrek hücrelerinde üretilen renin'dir. Kan dolaşımına salındığında, renin anjiyotensinojen ile etkileşime girer ve anjiyotensinojeni Ang I'e indirger. İnaktif Ang I daha sonra, endoteliumda ACE1 tarafından C-terminalinden iki amino asidin koparılması yoluyla Ang II'ye dönüştürülür (Grote vd., 2004). Ang II çeşitli düzenleyici sistemler için bir uyarıcı olarak hareket etmekte olup RAS'ın patofizyolojik etkilerinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Ang II ayrıca, biyolojik bir sistemde süperoksit türlerinin

oluşmasını teşvik ederek oksidatif strese neden olmaktadır. Ang II, ACE2 (Ang II'yi anjiyotensin 1-7'ye (Ang 1-7) indirger) tarafından düzenlenir. Ang 1-7 ise Mas reseptörü aracılığıyla Ang II'nin etkilerine karşı koyar (Guang vd., 2012). Ang 1-7 tedavisi, vasküler hastalık modellerinde iyileştirici etki oluşturabilmektedir. Endotelyal disfonksiyonu hafifletmek için Ang 1-7 düzeylerini artırabilecek çözümler yararlı olabileceği düşünülmektedir (Makav, 2020).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2, membrana bağlı bir protein olup yukarıda belirtildiği gibi bir vazokonstriktör olan Ang II'nin bir vazodilatatör olan Ang 1-7'ye indirgenmesinden sorumludur. Ang II, zara bağlı nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazı uyararak RONT üretilmesine neden olur (Touyz, 2004; Wen, 2012). Ang II'nin ACE2 tarafından Ang 1-7'ye indirgenmesi, NADPH oksidazı ve dolayısıyla Ang II ile indüklenen RONT sentezini inhibe ettiği için oksidatif stresi azaltır (Lovren vd., 2008). ACE2'nin aşırı ekspresyonunun, hayvan modellerinde hipertansiyonun etkilerini azaltmaya yol açtığını gösteren çalışmalarda bunu desteklemektedir (Rentzsch vd., 2008; Wysocki vd., 2010, 2014). Hipertansiyonun oksidatif stres ile doğrudan ilişkili bir yan etki olduğu, dolayısıyla ACE2'nin aşırı ekspresyonunun biyolojik bir sistemde oksidatif stresin azalmasına yol açtığı argümanını desteklemektedir (Birben vd., 2012).

Sonuç olarak; süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil anyon ve RNT de dahil olmak üzere ROT, vasküler biyolojide aktif bir rol oynayan en önemli  $O_2$  türevleridir. ROT, vasküler duvarda, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin yanı sıra fibroblastlar düzeyinde üretilir. Sağlıklı koşullarda, ROT düşük konsantrasyonlarda kontrollü bir şekilde üretilir ve vasküler kasılma-gevşemeyi ve hücre büyümesini düzenleyen sinyal molekülleri olarak işlev görür. Fizyolojik olarak, ROT üretim hızı, temizleme oranıyla dengelenir. Patolojik koşullar altında, ROT üretim fazlalığı olağan koruyucu antioksidan mekanizmalar tarafından kontrol edilemez ve bu da oksidatif stres durumuna yol açar. Ang II, NADPH oksidazın düzenlenmesi ve aktivasyonunda yer alan başlıca vazoaktif peptitlerden birini temsil etmektedir. Ang II, NADPH oksidazın aktivasyonunu uyarır, NADPH oksidaz alt birimlerinin ekspresyonunu artırır ve vasküler düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve fibroblastlarda ROT oluşumunu indüklemektedir. ACE2 Ang II'yi Ang 1-7'ye indirgeyerek ROT sentezinin inhibisyonu ile oksidatif stresi azaltıcı etki göstermektedir.

## Kaynaklar

- Acharya, K. R., Sturrock, E. D., Riordan, J. F., & Ehlers, M. R. W. (2003). Ace revisited: A new target for structure-based drug design. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(11), 891–902. <https://doi.org/10.1038/nrd1227>
- Al-Haboubi, H. A., Bennett, D., Sharma, J. N., Thomas, G. R., & Zeitlin, I. J. (1986). A Synovial Amidase Acting on Tissue Kallikrein-Selective Substrate in Clinical and Experimental Arthritis. İçinde *Advances in experimental medicine and biology* (ss. 405–411). [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0154-8\\_52](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0154-8_52)
- Atakisi, E., & Merhan, O. (2017). Nitric Oxide Synthase and Nitric Oxide Involvement in Different Toxicities. İçinde *Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68494>
- Bader, M., & Ganten, D. (2008). Update on tissue renin-angiotensin systems. İçinde *Journal of Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0336-0>
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Corvol, P., Eyries, M., & Soubrier, F. (2004). Peptidyl-dipeptidase A/angiotensin I-converting enzyme. İçinde *Handbook of Proteolytic Enzymes* (ss. 332–346). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-079611-3.50090-2>
- Danilczyk, U., Eriksson, U., Crackower, M. A., & Penninger, J. M. (2003). A story of two ACEs. İçinde *Journal of Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00109-003-0419-x>
- Davis, G. K., & Roberts, D. H. (1997). Molecular Genetics of the Renin-Angiotensin System: Implications for Angiotensin II Receptor Blockade. *Pharmacology & Therapeutics*, 75(1), 43–50. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(97\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(97)00021-1)
- Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., Breitbart, R. E., & Acton, S. (2000). A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87(5). <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
- Erdös, E. G. (1990). Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. *Hypertension*, 16(4), 363–370. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.16.4.363>
- Erdös, Ervin G. (1976). Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *The American Journal of Medicine*. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(76\)90889-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(76)90889-5)

- Goodfriend, T. L., Elliott, M. E., & Catt, K. J. (1996). Angiotensin Receptors and Their Antagonists. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejm199606203342507>
- Grote, K., Drexler, H., & Schieffer, B. (2004). Renin-angiotensin system and atherosclerosis. İçinde *Nephrology Dialysis Transplantation*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh030>
- Guang, C., Phillips, R. D., Jiang, B., & Milani, F. (2012). Three key proteases – angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin – within and beyond the renin-angiotensin system. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 105(6–7), 373–385. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.02.010>
- Kara, A., Gedikli, S., Sengul, E., Gelen, V., & Ozkanlar, S. (2016). Oxidative Stress and Autophagy. İçinde *Free Radicals and Diseases*. <https://doi.org/10.5772/64569>
- Kükürt, A., Kuru, M., Faruk Başer, Ö., & Karapehlivan, M. (2020). Kisspeptin: Role in Female Infertility. İçinde *Sex Hormones [Working Title]*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94925>
- Kükürt, A., Kuru, M., & Karapehlivan, M. (2020). Nitrik Oksit, Nitrik Oksit Sentaz ve Dişi Üreme Sistemindeki Rollerini. İçinde C. Evereklioglu (Ed.), *Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - II* (ss. 113–123). Gece Kitaplığı.
- Kurosaki, R., Muramatsu, Y., Kato, H., Watanabe, Y., Imai, Y., Itoyama, Y., & Araki, T. (2005). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on interneurons in MPTP-treated mice. *European Neuropsychopharmacology*, 15(1), 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.05.007>
- Kuru, M., Kükürt, A., Oral, H., & Ögün, M. (2018). Clinical Use of Progesterone and Its Relation to Oxidative Stress in Ruminants. İçinde G. Drevenšek (Ed.), *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases* (ss. 303–327). InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73311>
- Lovren, F., Pan, Y., Quan, A., Teoh, H., Wang, G., Shukla, P. C., Levitt, K. S., Oudit, G. Y., Al-Omran, M., Stewart, D. J., Slutsky, A. S., Peterson, M. D., Backx, P. H., Penninger, J. M., & Verma, S. (2008). Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2008>
- Makav, M. (2020). Renin anjiyotensin sistemde anjiyotensin dönüştürücü-enzim 2 (ACE2). İçinde *Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar* (ss. 177–185). Gece Kitaplığı.
- Moeller, I., Allen, A. M., Chai, S. Y., Zhuo, J., & Mendelsohn, F. A. O. (1998). Bioactive angiotensin peptides. *Journal of Human Hypertension*. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000640>



- Ozcan, A., & Ogun, M. (2015). Biochemistry of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. İçinde *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. InTech. <https://doi.org/10.5772/61193>
- Reid, I. A. (1998). The renin-angiotensin system: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *American Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1152/advances.1998.275.6.s236>
- Rentzsch, B., Todiras, M., Iliescu, R., Popova, E., Campos, L. A., Oliveira, M. L., Baltatu, O. C., Santos, R. A., & Bader, M. (2008). Transgenic angiotensin-converting enzyme 2 overexpression in vessels of SHRSP rats reduces blood pressure and improves endothelial function. *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114322>
- Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*, 86(4), 1343–1346. <https://doi.org/10.1172/JCI114844>
- Scharpé, S., van Sande, M., Hendriks, D., & Kasahara, Y. (1986). Influence of Neuraminidase Treatment on the Electrophoretic Behaviour of Angiotensin Converting Enzyme from Human Tissues. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 24(8). <https://doi.org/10.1515/cclm.1986.24.8.597>
- Skeggs, L. T., Kahn, J. R., & Shumway, N. P. (1956). THE PREPARATION AND FUNCTION OF THE HYPERTENSIN-CONVERTING ENZYME. *Journal of Experimental Medicine*, 103(3), 295–299. <https://doi.org/10.1084/jem.103.3.295>
- Skeggs, L. T., Marsh, W. H., Kahn, J. R., & Shumway, N. P. (1954). THE EXISTENCE OF TWO FORMS OF HYPERTENSIN. *Journal of Experimental Medicine*, 99(3), 275–282. <https://doi.org/10.1084/jem.99.3.275>
- Sparks, M. A., Crowley, S. D., Gurley, S. B., Mirotsoy, M., & Coffman, T. M. (2014). Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. İçinde *Comprehensive Physiology* (ss. 1201–1228). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130040>
- Tipnis, S. R., Hooper, N. M., Hyde, R., Karran, E., Christie, G., & Turner, A. J. (2000). A Human Homolog of Angiotensin-converting Enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 275(43), 33238–33243. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
- Touyz, R. M. (2004). Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells - Implications in cardiovascular disease. İçinde *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004000800018>
- Wahlbeck, K., Ahokas, A., Nikkilä, H., Miettinen, K., & Rimón, R. (2000). Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme (ACE) correlates with



- length of illness in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00059-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00059-6)
- Wei, L., Clauser, E., Alhenc-Gelas, F., & Corvol, P. (1992). The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)42224-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)42224-7)
- Wen, H. (2012). Oxidative stress-mediated effects of angiotensin II in the cardiovascular system. *World Journal of Hypertension*, 2(4), 34. <https://doi.org/10.5494/wjh.v2.i4.34>
- Wysocki, J., Ortiz-Melo, D. I., Mattocks, N. K., Xu, K., Prescott, J., Evora, K., Ye, M., Sparks, M. A., Haque, S. K., Batlle, D., & Gurley, S. B. (2014). ACE2 deficiency increases NADPH-mediated oxidative stress in the kidney. *Physiological Reports*. <https://doi.org/10.1002/phy2.264>
- Wysocki, J., Ye, M., Rodriguez, E., González-Pacheco, F. R., Barrios, C., Evora, K., Schuster, M., Loibner, H., Brosnihan, K. B., Ferrario, C. M., Penninger, J. M., & Batlle, D. (2010). Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: Prevention of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138420>



# Bölüm 69

## ORGANOFOSFATLI PESTİSİTLER VE BÖBREK



*Ayşegül Burçin YILDIRIM<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Ayşegül Burçin YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep İslam, Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Gaziantep, TURKEY. [aysegulburcin@gmail.com](mailto:aysegulburcin@gmail.com)



## PESTİSİTLER

Pestisitler, ülkemizde tarımda zararlı canlılara karşı yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Pestisitlerin aşırı dozda ve zamansız uygulanması tarım ürünleri üzerinde kalıntıların oluşmasına ve bu ürünleri yetiştiren ve tüketen insanlar üzerinde zararlı etkilere yol açabilmektedir (Özdaş vd., 2006).

Pest kelime olarak zararlı olan etken demektir. Pestisitler ise başlıca tarım amaçlı olmak üzere zararlı etkenlere karşı kullanılan tabii veya sentetik kimyasal maddelerin genel ismidir (Kurtoğlu, 1992).

Dünya nüfusunun gün geçtikçe artması ve buna bağlı olarak tarıma duyulan ihtiyacın artmasına bağlı olarak tarım, tüm dünyada en önemli ekonomik gelir kaynağıdır. Tarımsal verimin artırılmasına duyulan ihtiyaç sebebiyle pestisitlerin kullanımı da tüm dünyada gittikçe yaygınlaşmaktadır. Pestisitlere en fazla temas eden grubu da işçiler oluşturmaktadır. Dolaylı yollarla da insan ve diğer canlıları da etkilemektedir (Prudente vd., 2018). Bu maddelerin neden olduğu başlıca sağlık sorunları arasında, böbrek fonksiyon değişiklikleri yer almaktadır. Bu yazıda günümüzde de oldukça tehlikeli bir madde olan pestisitlerin genel olarak böbrek dokusu üzerinde göstermiş olduğu histopatolojik ve diğer parametrelerdeki değişiklikleri birleştirerek konu ile ilgili bütüncül bir bakış açısı oluşturulması istenilmektedir.

### **Pestisitlerin Sınıflandırılması**

#### **Pestisitlerin Etkilerine göre Sınıflandırılması**

- a. İnsektisit: Böcek öldürücü
- b. Rodentisit: Kemirici öldürücü
- c. Fungisit: Mantar öldürücü
- d. Herbisit: Zararlı ot öldürücü
- e. Nematosit: Solucan öldürücü
- f. Mollusid: Bitkisel tümörleri yok edici (Kurtoğlu, 1992).

#### **Pestisitlerin Kimyasal yapılarına Göre Sınıflandırılması**

- a. Organofosfatlar
- b. N - Metil karbamatlar
- c. Klorlu hidrokarbonlar
- d. Bisditiyokarbamatlar
- e. Organotinler
- f. Botanik kökenli maddeler

- g. Arsenikler
- h. Fenoksialifatik asitler
- i. Fenol türevleri
- j. Mikrobialler

## **Giriş**

Pestisitler tarım zararlılarını öldürürken insanlar ve hayvanlar için toksik tehlikeler oluşturmaktadır. Anne sütüne geçerek çocukları da etkilerler. Uzun ve kalıcı olanlar kansere ve tiroid hastalıklarına yol açabilmektedirler. Bu nedenle hem akut hem kronik etkileri iyi bilinmeli, akut toksik tablolar doğru tanınarak zamanında ve etkili tedavi metodları uygulanmalıdır (Kurtoğlu, 1992).

İnsanlarda oluşturdukları zehirlenmeler pestisitlerin en zararlı yönleridir. Bu zehirlenmeler pestisitlere maruz kalan kişilerin bu bileşiklerin üretilmesi, depolanması, taşınmaları esnasında veya bu bileşiklerin kullanılacakları yerlere uygulanmaları sırasında görülebilmektedir. Pestisitlerin neden olduğu zehirlenmelere gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde rastlanılmaktadır (Vural, 1996).

Organofosfatlar toksiktirler fakat çevrede kalıcılık oranları oldukça düşüktür. Doğada parçalanabilirler. Çevredeki kalıcılıklarının düşük olmasından dolayı organofosfatlar DDT gibi kalıcı organoklorlu pestisitler yerine tercih edilmektedir. Organofosfatlıların çevredeki kalıcılık oranı düşük olsada akut toksisiteyi oldukça yüksek olması en önemli risk faktörlerindedir (Demirdögen, 2010; Costa, 2006).

Organofosfatlar oral ve inhalasyonla vücuda alınabildiği gibi, deri yoluyla da alınabilir. Bu yollardan geçip emildikten sonra yağ dokusu, karaciğer, böbrekte birikirler (Vale, 1998). Zehirlenme bulgularının oluşma süresi, temas edilen bileşiğin miktarı ve temas şekli bununla birlikte, bileşiğin metabolik aktivite ve yıkım hızı gibi etkenlerle de ilişkilidir (Demirdögen, 2010).

Literatürde pestisitlerin organizmaları nasıl etkilediğine dair mekanizmalarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmalarda kronik pestisit temasının DNA hasarına neden olduğu, asetilkolinesteraz (AChE) seviyesinde düşmeye, hepatik ve renal zehirlenmeye neden olabileceği gösterilmiştir (Singh vd., 2011). Pestisitlere kronik temasın akciğer, karaciğer, beyin, böbrek kanserinin yanı sıra multipl miyelom, lösemi ve Non-Hodgkin lenfoma ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gangemi vd., 2016). Pestisitlerin immun sistemi etkileyerek kronik enflamasyonla kemokin ve sitokinlerin üretimini artırması yoluyla kansere neden olabileceği de bildirilmiştir (Mokarizadeh vd., 2015; Özpolat vd., 2020).

Methidathion, Methyl parathion, Fenthion, Klorpirofos etil, Fosalon ve Diazinon değişik deneysel çalışmalarda sık rastlanılan organofosfatlardır. Bu çalışmaların bir bölümünde, organofosfatların, hem insanlarda hem de hayvanlarda, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, ürogenital sistemi, nöromusküler kavşağı, metabolik ve endokrin sistemi üzerine zararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Sarıtaş vd., 2007; Karcıoğlu vd., 2006; Karalliedde,1999).

### **Pestisitlerin Böbrek Dokusuna Etkileri**

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan organofosfatlı pestisitler organizmalarda doku hasarı ve hücre hasarı gibi patolojik değişikliklere neden olmaktadır (Tos-Luty vd., 2001; Sulak vd., 2005). Karaciğer ve böbrek pestisitlerin en çok zarar verdiği dokulardır. Çünkü pestisitlerin biyoaktivasyona uğradığı yer karaciğer, genel olarak vücuttan atılım yeri ise böbreklerdir (Kalender vd., 2004).

Organofosfatlı pestisitler böbreklerde ciddi hasarlara sebep olmaktadır. Çünkü sistemik dolaşıma karışmış olan pestisitler kan yoluyla böbreklere gelmektedir. Kalbin pompaladığı kanın yaklaşık dörtte biri temizlenmek üzere direk böbreklere gelmektedir. Bu nedenle böbrekler pestisitlerden ve diğer toksik maddelerden en çok etkilenen dokulardan bir tanesidir.

Organofosfatların, süperoksit dismutaz (SOD) ve Glutasyon peroksidad (GSH-Px) aktivitesinde azalma ve malondialdehit (MDA) üretiminde artışa yol açarak karaciğer vb. dokularda oksidatif hasar oluşturduğu in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (Altuntas ve Delibas 2002; Banerjee vd., 1999; Cheeseman ve Slater 1993).

Organofosfatlı pestisitlerden biri olan malathion ile farelerde yapılan çalışmada açıkça böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Malathion, GSH-Px izo-enzimlerinin mRNA ekspresyonlarında hepatik ve renal değişiklikleri indüklemiştir .

Bu bozulma ve genotoksik etkileri , karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik değişikliklere neden olabilmektedir. Organofosfatlı pestisitlere maruz kalınması metabolik, histopatolojik ve moleküler değişikliklere yol açmaktadır, bu da oksidatif hasarla ilişkili olabilir (Selmi vd., 2018). Organofosfatlı bir başka bileşik olan dimethoate'ın böbrekte antioksidan enzim seviyelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Sivapiraya vd., 2006).

Benzer şekilde malathionun etkilerini wistar ratlarda gösteren bir çalışmada oksidatif stres oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada malathion 4 hafta boyunca uygulanmış ve kandaki MDA'nın arttığını gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte, asetilkolinesteraz (AChE) ve kolinesteraz (ChE) aktivitelerinin azaldığını gözlemlemişlerdir (Akhgari vd., 2003).

Organofosfatlılardan olan Diazinon AchE aktivitesini inhibe eden, geniş spektrumlu bir pestisitdir. Diazinon böbrekler tarafından elimine edilebilmektedir ancak, karaciğerde mikrozomal enzimlerle oksitlenerek diazoxon, hydroxydiazoxon ve hydroxydiazinona çevrilerek çok kuvvetli asetilkolinesteraz inhibitörleri haline dönüşmektedir. Asetilkolinesteraz enziminin inhibe edilmesi de organik fosfatlıların toksisitesini ortaya çıkarmaktadır (Sarabia vd., 2009).

Pestisitler oksidatif parametreleri değiştirebildiği gibi aynı zamanda belirgin histopatolojik değişikliklere de neden olabilmektedir. Bu histopatolojik değişiklikler Şekil 1’de özetlenmiştir. Pestisitler böbreklerde genellikle nekroz, tübül dejenerasyon, glomerular atrofi ve infiltrasyona neden olmaktadır (Sulak vd., 2005)

Organofosfatlı bir pestisit olan diazinonun tavşan böbreğindeki histopatolojik etkisi incelenmiş ve tübüllerde şişme, hiperplazi ve hücre infiltrasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (Yehia vd., 2007).

Malathion uygulanan bir diğer çalışmada, glomerüllerin yüksek ölçüde dejenerasyonu, Bowman kapsülleri ve ilişkili tübül yapısı, glomerüllerde küçülme ve renal tübüllerde ödem ve idrar boşluğunun yükselmesi de tespit edilmiştir (Afshar vd., 2008; Selmi vd., 2018).

Organofosfatlı bir pestisit olan methyl parathionun nefrotoksik etkisini ve vitamin C ve E’nin koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada methyl parathion uygulamasından 4 hafta sonra böbrek dokusunda vasküler dilatasyon ve glomerular atrofi tespit etmişlerdir. Vitamin ve methyl parathion uygulanan grupta ise tübüllerde dilatasyon ve hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (Kalender vd., 2007).

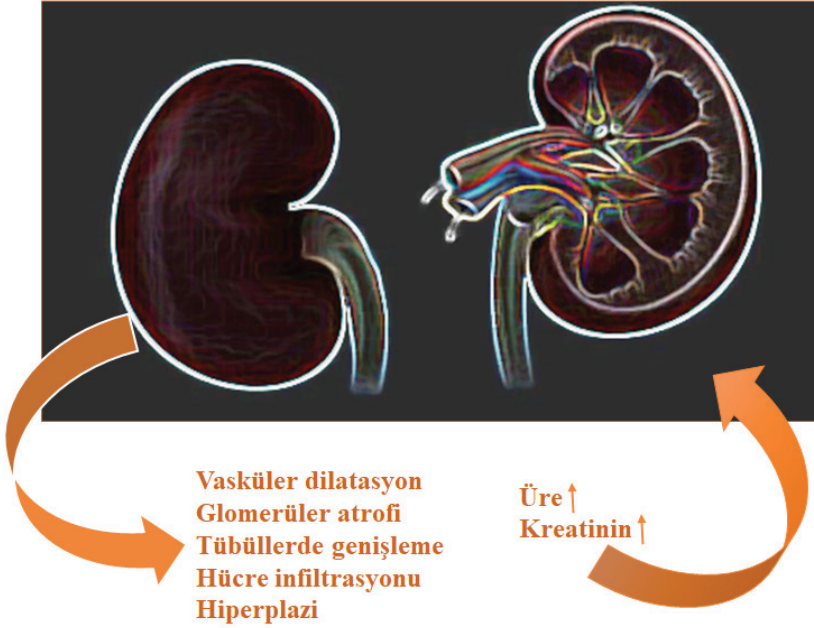
Bir başka çalışmada askorbik asidin pestisitlerin neden olduğu nefrotoksisiteye karşı koruyucu rolünü ve antioksidan özelliğinin bu yararlı etkilere önemli bir katkısı olduğu gösterilmiştir. Böbreğin histopatolojik olarak şiddetli vakuolasyonlar, hücre infiltrasyonu ve genişlemiş tübül lümen sergilediği bulunmuştur . Katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) gibi parametrelerin de C vitaminine bağlı olarak azalma eğiliminde olduğu da ayrıca gösterilmiştir (Fetoui vd., 2010).

Pestisitlerin Nefrotoksisite etkilerini en aza indirmek ve pestisit maruziyetine karşı toksisiteyi sınırlandırmak için tarımda çalışan kişilerde askorbik asit veya bunun gibi antioksidan bakımından zengin bitkiler kullanma olasılığı düşünüldüğünde bu çalışmaların verileri oldukça önemlidir.

Pestisitlerin nefrotoksik etkileri olduğu bilinmektedir ve pek çok çalışmada gösterilmiştir (Mantle vd., 1997; Pal vd., 2000; Rejeb vd., 1997).



Tarım işçilerinin pestisit maruziyeti ile hematolojik parametreler ve böbrek fonksiyonları üzerindeki bozukluk arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Pestisite maruz kalan grupta ortalama korpüsküler hacimde, kreatinin ve ürede önemli bir artış gösterilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda alkalin fosfataz aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (Dere vd., 1996). Bu gibi kan ve idrarda parametre bozuklukları görülebileceği gibi insanda böbrek yetmezliğine bile neden olabilmektedir (Hassanin vd., 2018).



*Şekil1: Pestisit Maruziyeti Sonucu Böbrekte Görülen Histopatolojik Değişiklikler*

Organofosfatlı pestisitlerin böbrekteki miktarı kandaki miktarına göre daha fazladır (Poovala vd., 1999). Böbrekte tübül düzeyde organofosfatların oluşturduğu oksidatif stresin ve akut tübül nekrozun patogenezinde rolü olduğu öne sürülmüştür. (Gauna vd., 1982). Paratiyona akut maruziyette ise köpeklerde Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olduğu bildirilmiştir (Desai ve Desai 2008).

Yapılan çalışmalarda tübül hasarı değerlendirmek için Interleukin 18 (IL-18), Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ve N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG) gibi diğer idrar biyobelirteçleri kullanılmaktadır.

IL-18 , iskemik akut tübül nekroz sırasında proksimal tübül epitel hücreleri tarafından sentezlenen proinflamatuvar bir sitokindir ve akut böbrek hastalığının öngörülmesinde önemli bir biyobelirteçtir, ancak yalnızca orta düzeyde tanısal değere sahiptir (Lin vd., 2015 ).

NGAL , nötrofiller ve böbrek epitel hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir (Firu vd., 2015) ve hasarlı tübüler hücrelerden iskemik ve nefrotoksik hasarın ardından kanda ve idrarda bulunur. Bu nedenle NGAL, akut böbrek hastalığı ve diyabetik nefropatinin biyolojik belirteci olarak kullanılmıştır .

Laws vd. (2016)'nin pestisitlerle yaptıkları çalışmalarda nefronun farklı kısımlarında tübüler epitelde sentezlenen bu belirteçlerden IL-18 ve NGAL değerlerinin idrarda artmış olduğu bulunmuştur.

Bunun nedeni, pestisitlerin ve metabolitlerinin genellikle idrarla atılması ve nefronları etkileme olasılığının olmasıdır. Aslında böbrek, vücuda zarar verme potansiyeli olan endojen metabolizma ürünlerini ve eksojen ajanları arındırma fizyolojik işlevi nedeniyle kimyasal hasar için önemli bir hedeftir ( Pizzorno, 2015 )

Bu nedenle, bu organın hayati bir işlevi vardır ve işlev bozukluğu, bireylerin sağlığında bozulmalara yol açarak, sağlık sistemleri için olumsuz sosyal ve finansal etkilere neden olarak önemli bir halk sağlığı sorununa yol açabilir ( Schieppati ve Remuzzi, 2005 ). Bu nedenle, pestisitlerin neden olduğu böbrek hasarının azaltılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi ve bu bileşiklerin bilinçli ve güvenli kullanımının sağlanması, bu maddelere aşırı ve korunmasız maruziyette görülen yüksek böbrek yetmezliği riski nedeniyle alınması gereken önlemlerdir.

## Kaynaklar

- Özdaş E., Ates U., Uyanıkgil Y., Baka M., Yavaşoğlu A., Biçer S., Ergen G. (2006). Bir herbisit olan 2,4-d (diklorofenoksiasetik asit)' in sığınarlarda testis dokusu üzerine etkisi. *Ege Tıp Dergisi*, 45: 169-174.
- Kurtoğlu S. (1992) Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi. E.Ü Yayınları, Kayseri.
- Prudente, I. R. G., Cruz, C. L., de Carvalho Nascimento, L., Kaiser, C. C., Guimaraes, A. G. (2018). Evidence of risks of renal function reduction due to occupational exposure to agrochemicals: A systematic review. *Environmental toxicology and pharmacology*, 63, 21-28.
- Vural N. (1996) Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara; 342-373.
- Singh S., Kumar V., Thakur S., Banerjee B. D., Chandna S., Rautela R. S., et al (2011). DNA damage and cholinesterase activity in occupational workers exposed to pesticides. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 31(2), 278–85
- Gangemi S., Gofita E., Costa C., Teodoro M., Briguglio G., Nikitovic D., et al. (2016). Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 38(4), 1012–20
- Mokarizadeh A., Faryabi M.R., Rezvanfar M.A., Abdollahi M. (2015) A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: Mechanisms, evidence and consequences. *Toxicol Mech Methods*; 25: 258-78.
- Özpolat Çakar N., Kutsal D., Kiran D. (2020). Tarım Çalışanlarında Pestisit Maruz Kalimi ve Kronik Böbrek Hastalığı. *Ankara Med J.*, (3):761-772
- Demirdöğen, B.C. (2010). Organofosfatlı Pestisit Zehirlenmeleri ve Serum Paraoksonaz 1 (Pon1) Enziminin Organofosfat Metabolizmasındaki Rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2:97-112.
- Costa L.G. Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta*, 2006; 366(1-2): 1-13.
- Tos-Luty S., Haratym-Maji., Latuszynska J., Obuchowska-Przebirowska D., Tokarska-Rodak M. (2001) Oral toxicity of deltamethrin and fenvalerate in swiss mice. *Ann Agric Environ Med.*, 8, 245-254.
- Sulak O., Altuntaş I., Karahan N., Yıldırım B., Aktürk O., Yılmaz H., Delibaş N. (2005). Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidathion and ameliorating effects of vitamin E and C. *Pestic Biochem Physiol.*, 83, 21-287
- Sarıtaş A., Çakır Z., Aslan Ş. (2007). Organofosfat ve Karbamat Zehirlenmeleri. *The Euroasian j Med.*, 39: 55-59

- Karcıoğlu Ö., Çolak N., Topaçoğlu H., Ünverir P. (2006). Akut miyokard infarktüsünün eşlik ettiği organofosfat zehirlenmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 16: 37-42
- Karalliedde L. (1999). Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia*, 54: 1073-88.
- Vale., J.A. (1998). Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicology Letters.*, 103: 649-652
- Kalender, S., Kalender, Y., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Durak, D. And Acikgoz, F. (2004). Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: The protective effect of vitamin E. *Toxicology*, 3: 227-235
- Kalender, S., Kalender, Y., Durak, D., Ogutcu, A., Uzunhisarcıklı, M., Cevrimli, B.S., Yıldırım, M. (2007). ‘Methyl parathion induced nephrotoxicity in male rats and protective role of vitamins C and E’, **Pesticide Biochemistry and Physiology**, 88: 213–218.
- Yehia, M.A.H., El-Banna, S.G., And Okab, A.B. (2007). Diazinon toxicity affects histophysiological and biochemical parameters in rabbits. **Experimental and Toxicologic Pathology**, 59: 215–225
- Sivapiriya., V., Jayanthisakthisekaran and Venkatraman, S., “Effects of dimethoate (O,O-dimethyl S-methyl carbamoyl methyl phosphorodithioate) and ethanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice”, **Pestic. Biochem. Phys.**, 85 (2): 115-121 (2006)
- Sarabia L., Maurer I., Bustos-Obregon V. (2009). Melatonin prevents damage elicited by the organophosphorous pesticide diazinon on the mouse testis. *Ecotoxicol Environ*. 72: 938-942
- Altuntas, I., Delibas, N. (2002). The Effects of Fenthion on Lipid Peroxidation and Some Liver Enzymes: The Possible Protective Role of Vitamines E and C. *Turk Klin J Med Sci*, 32, 293-297.
- Banerjee, B. D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S.T., Chakraborty, A.K. (1999). Biochemical Effects of Some Pesticides on Lipid Peroxidation and Free Radical Scavengers, *Toxicol Lett*, 107, 33-47.
- Cheeseman, K. H., Slater, T. F., 1993. An introduction to free radical biochemistry. *Free Radicals in Medicine*, 481- 493.
- Hassanin, N. M., Awad, O. M., El-Fiki, S., Abou-Shanab, R. A., Abou-Shanab, A. R., & Amer, R. A. (2018). Association between exposure to pesticides and disorder on hematological parameters and kidney function in male agricultural workers. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(31), 30802-30807.
- Dere, E., Bakır, S. And Atalay, A. (1996). Malathion’un fare karaciğer böbrek ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesi üzerine etkisi. *Tr. J. of Zoolog.*, 23 (2): 709- 713

- Fetoui, H., Makni, M., Garoui, E. M., Zeghal, N. (2010). Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(6), 593-599.
- Laws, R. L., Brooks, D. R., Amador, J. J., Weiner, D. E., Kaufman, J. S., Ramírez-Rubio, O., Parikh, C. R. (2016). Biomarkers of kidney injury among Nicaraguan sugarcane workers. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(2), 209-217.
- Pizzorno, J. (2015). The kidney dysfunction epidemic, part 1: causes. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 14(6), 8.
- Prudente, I. R. G., Cruz, C. L., de Carvalho Nascimento, L., Kaiser, C. C., Guimaraes, A. G. (2018). Evidence of risks of renal function reduction due to occupational exposure to agrochemicals: A systematic review. *Environmental toxicology and pharmacology*, 63, 21-28.
- Lin, X., Yuan, J., Zhao, Y., Zha, Y. (2015). Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Journal of nephrology*, 28(1), 7-16.
- Firu, S. G., Streba, C. T., Firu, D., Tache, D. E., Rogoveanu, I. (2015). Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)—a biomarker of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis: Do we have enough proof?. *Journal of medicine and life*, 8(Spec Issue), 15.
- Schieppati, A., Remuzzi, G. (2005). Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney International*, 68, S7-S10.
- Selmi, S., Rtibi, K., Grami, D., Sebai, H., & Marzouki, L. (2018). Malathion, an organophosphate insecticide, provokes metabolic, histopathologic and molecular disorders in liver and kidney in prepubertal male mice. *Toxicology Reports*, 5, 189-195.
- Desai, S. N., Desai, P. V. (2008). Changes in renal clearance and renal tubular function in albino mice under the influence of Dichlorvos. *Pesticide biochemistry and physiology*, 91(3), 160-169.
- Mantle, D., Saleem, M. A., Williams, F. M., Wilkins, R. M., & Shakoori, A. R. (1997). Effect of pirimiphos-methyl on proteolytic enzyme activities in rat heart, kidney, brain and liver tissues in vivo. *Clinica chimica acta*, 262(1-2), 89-97.
- Pal, A. K., Kushwah, H. S., Srivastava, A. B. (2000). Biological evaluation of malathion in the meat of dipped hens: influence on lipid pattern of erythrocytes and brain. *International Journal of Animal Sciences*, 15(2), 133-136.
- Rejeb, B., Maillet, M., Bescol-Liversaac, J., Guillam-Megnin, C. (1997). Ultrastructure of the kidney in paraquat-poisoned rats. *Comparative*

study with literature data on man and animal. Archives D'anatomie et de Cytologie Pathologiques, 45(4), 199-207.

Gauna, H. F., Domenech, C., Orias, R. (1982). Effect of parathion on renal water and electrolyte excretion in the dog. Pesticide Biochemistry and Physiology, 18(3), 271-279.

Afshar, S., Farshid, A.A., Heidari, R. v Ilkhanipour, M. (2008). Fenitrotiyona maruz kalan Wistar albino sıçanının karaciğer ve böbrek dokularındaki histopatolojik değişiklikler. Toksikoloji ve endüstriyel sağlık , 24 (9), 581-586.

Poovala, V. S., Huang, H., Salahudeen, A. K. (1999). Role of reactive oxygen metabolites in organophosphate-bidrin-induced renal tubular cytotoxicity. Journal of the American Society of Nephrology, 10(8), 1746-1752.

Akhgari, M., Abdollahi, M., Kebryaezadeh, A., Hosseini, R., Sebzevari, O. (2003). Biochemical evidence for free radical induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats, Human And Experimental Toxicology, 22: 205-211.

# Bölüm 70

ULTRASONOGRAFİK

FETAL KALP MUAYENESİ



*Bartış SEVER<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinataloji Bölümü





Konjenital kalp hastalıkları (KKH) insanlarda en çok görülen konjenital anomalilerdir [1]. Yaklaşık insidans 1000'de 6'dır. KKH perinatal ölümlerin yaklaşık %40'ından sorumludur [2]. Bu perinatal ölümleri yaklaşık %20'si post-natal dönemde ilk ayda meydana gelmektedir [3]. Dolayısıyla KKH hem aile açısından maddi-manevi sorun teşkil etmekte, hem de sağlık sistemi üzerinde ciddi bir ekonomik yük getirmektedir. Prenatal fetal ekokardiyografi KKH tespit etmede tek yöntemdir.

Kalp muayenesi her ultrasonografik muayenede yapılabilecek, çok zor olmayan bir ultrasondur. İlerleyen bölümlerde ayrıntısıyla tartışılacak olmasına rağmen kısaca özetleyerek başlamak gerekirse, kalp muayenesinde 5 transvers kesit alarak kalpte oluşabilecek anomalilerin yaklaşık %80 ile %85 arasındaki bir kısmını yakalamak mümkündür. Bu beş kesiti sırasıyla belirtecek olursak şunlardır:

- 1) situs (abdominal çevre ile başlar)
- 2) dört odacık görüntüsü (torakal kesitte transvers kesit)
- 3) aorta-sol ventriküler çıkış yolu
- 4) sağ ventriküler çıkış yolu
- 5) üç damar trakea kesiti [4]

Ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, hafif pulmoner stenoz, hafif aort stenozu veya ileriki haftalarda ortaya çıkan stenotik lezyonlar bu 5 kesitte görülemeyecek kalp anomalileridir.

Fetal ekokardiyografik incelemeye başlamadan önce fetüse sistematik bir inceleme yapmak gereklidir. Sistematik incelemede kalbe odaklanmadan önce diğer tüm parametrelere bakmak önemlidir. Çünkü altta yatan herhangi bir genetik hastalık veya sistematik patolojide, eşlik edebilecek kalp anomalisi açısından daha dikkatli olmamız gerekir. Ayrıntılı bir inceleme ile kalp dışındaki bulguların saptanması eşlik eden diğer patolojiler açısından önem arz eder. Tabii bu sistematik değerlendirmenin en önemli parçalarından biri olan kalp incelemesine başlamadan önce bilmemiz gereken bir gerçek var ki, o da kalp anomalilerinin en sık görülen konjenital anomali olduğu gerçeğidir. Ayrıca ultrasonografik incelemede en çok kaçırılan, tespit edilemeyen anomaliler de fetal kalp anomalileridir. Yaklaşık 1000 doğumda 6 gibi yüksek bir orana sahiptir [2]. Güncel pratiğimizde çok sık üzerinde durduğumuz trizomi 21 gibi bir hastalığın görülme ihtimalinden 6 kat daha sık görülme ihtimali vardır. Ayrıca yine benzer şekilde ayrıntılı bir şekilde saptamaya çalıştığımız nöral tüp defekti riskinden de 4 kat daha sık görülmektedir [5]. Dolayısıyla bu kadar sık görülen ve ciddi morbiditeye yol açar kalp anomalilerinin ayrıntılı bir şekilde taranması ve tanınması önem arz etmektedir. Maalesef taranmasında en çok zorlanılan organların başında da kalp gelmektedir ve buna bağlı olarak ta konjenital

kalp anomalileri ultrasonda en çok yakalanamayan konjenital anomalilerin başında gelir. Daha önce de belirttiğimiz gibi 1000’de 6 gibi yüksek bir görülme oranına sahip olan konjenital kalp anomalilerinin yaklaşık yarısı majör konjenital anomalilerdir. Yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %20’sinden bu tarz majör konjenital kalp anomalileri sorumludur. Majör konjenital kalp anomalisine sahip yenidoğanları, içerisinde fetal mortalite ihtimalinin olduğu zorlu bir süreç beklemektedir. Çoğunlukla hospitalize edilmeleri gerekir, operasyon seçeneği olanlar fetal stabilizasyon sonrası opere edilmeler. Tabii tüm bu süreç aile için ciddi yıpratıcı etkilere sahiptir. Dolayısıyla bu tarz konjenital kalp anomalilerini tarayıp tanırsak, aileye fetal prognoz hakkında danışmanlık verebiliriz. Ayrıca doğumun fetal müdahaleye uygun merkezlerde yapılmasına olanak sağlayarak fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmış oluruz.

Fetal konjenital kalp hastalığı taramasını kimlere yapalım? Bu sorunun cevabı çok tartışılmıştır [6]. Amerikan ekokardiyografi topluluğunun pediatrik konseyinde ekokardiyografi endikasyonları belirli durumlar için belirtilmiştir (tablo-1).

<b>Maternal endikasyonlar</b>	KKH aile öyküsü
	Metabolik hastalıklar (diyabet, fenilketonüri, vb.)
	Teratojen maruziyeti
	Prostoglandin sentetaz inhibitör maruziyeti
	Rubella enfeksiyonu
	Otoimmün hastalıklar (SLE, sjögren)
	Ailesel geçişli hastalıklar (Ellis van Creveld send., Marfan send.)
	İnvitro fertilizasyon
<b>Fetal endikasyonlar</b>	Anormal ultrason görüntüsü
	Ekstrakardiyak anormallik
	Kromozomal anormallik
	Aritmi
	Hidrops
	Artmış nukal translusensi
	Çoğul gebelik
	Twin to twin sendromu

*Tablo 1: Amerikan Ekokardiyografi Topluluğuna göre ekokardiyografi endikasyonları*

Bir diğer yaklaşım olan hastaları düşük riskli veya yüksek riskli gruba ayırarak, sadece yüksek riskli gruba fetal ekokardiyografik inceleme yapmak çok mantıklı bir seçenek değildir. Çünkü konjenital kalp hastalıklarının (KKH) sadece %10 ile %15 gibi düşük bir oranı yüksek riskli hastalarda görülmektedir. Yani konjenital kalp hastalıklarının çoğu (%80-%85) herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan gebelerde ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla tüm gebelerin konjenital kalp hastalığı açısından risk faktörüne bakılmaksızın kalp anomalileri açısından taranması gerekmektedir.

Kısaca yüksek riskli grubu ikiye ayırabiliriz. Maternal riskli grup ve fetal riskli grup olarak iki grup söylenebilir. Maternal riskli grubu şu şekilde sıralayabiliriz: a) aile öyküsü olanlar (risk %2 ile %4 arasında) b) metabolik hastalık varlığı (risk %4 ile 56 arasında)(diabetes mellitus, fenilketonüri, vb.) c) teratojen maruziyeti (risk %2 ile %3 arasında)(karbamazepin, lityum, retinoik aist, lityum, vb.). Fetal riskli grubu oluşturanlar ise şu şekilde sıralanabilir: a)kalp anomalisi şüphesi olanlar(risk %50 ile %60 arasında) b)anormal fetal karyotip (risk %17 ile %48 arasında) c)majör ekstra kardiyak anomali (risk %13 ile %14 arasında) d) artmış nukal translusensi (risk %5) e)fetal kardiyak ritm bozuklukları (risk %-2). Bu risk grupları yukarıdaki da belirttiğimiz Amerikan Fetal Ekokardiyografi topluluğunun, fetal ekokardiyografi için endikasyon listesidir. Yani bu tarz durumları olanlara (riskli grup) fetal ekokardiyografi önerilmesi tavsiye edilmiştir. Tüm bu risk gruplarına bakacak olursak, konjenital kalp hastalığı olma riskini en fazla arttıran yukarıda da görüldüğü gibi kalp anomalisi şüphesidir. Yani herhangi bir ultrason incelemesinde kalpte anomaliye dair şüphe duyulan vakaların fetal ekokardiyografi sonucunda, yaklaşık yarısında kalp anomalisi ortaya çıkmaktadır. İşte bu nedenden dolayı, tüm fetüslerin kalp açısından taranması gerekmekte ve düşük-yüksek riskli grup gibi ayrımlara bakarak fetal ekokardiyografi kararı vermemek gerekmektedir.

Fetal ekokardiyografi incelemesinde öncelikle toraks incelemesiyle başlamak gerekir. İdeal görüntüyü fetüsün sırt üstü yattığı, kalbin ultrason probuna yakın olduğu durumlarda alabiliriz. Eğer fetüsün sırtı ultrason probuna yakınsa, öndeki vertebra ve kostaların gölgelenmesi görüntü zafiyeti yaratabilmektedir. Bu gibi durumlarda fetüsün dönmesini beklemek gerekir. Toraksı, sagittal ve transvers kesitlerle taramaya başlarız. Öncelikle bakılması gerekenler torakal bütünlüğün olup olmadığı, vertebral ve sternal bölgede herhangi bir defektin olup olmadığıdır. Sternumda defektler ve kalbin intratorasik bölgeden herniasyonu ilk görülebilecek deformitelerdir. Ayrıca vertebral anomaliler (kifoz-skolyoz) kalp gelişimini olumsuz olarak etkileyecektir. Sagittal kesitte hipokojen bir çizgi şeklinde diyafragma görülmelidir. Bu çizgiyi baştan sona doğru takip etmeli, herhangi bir defekt var mı diye araştırmamız gereklidir. Bu hipokojen çizginin altında karaciğer ve mideyi, üstünde ise kalbi görmeliyiz. Özellikle diyafragma hernisi gibi durumlarda kalbin yanında mide, bağırsak veya karaciğer gibi yapıların görülmesi tanısal açıdan önemlidir. Dolayısıyla toraks incelemesinde sagittal kesit incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Transver kesitte, kalbin toraks boşluğunun üçte birini kapladığını ve her iki yanından ekोजen akciğerlerin olduğunu görmemiz gerekir. Toraks değerlendirmesini tüm gebelik haftaları boyunca yapabileme şansımız vardır. Kalbin her iki yanında, akciğerler dışında herhangi bir kitle, efüzyon veya intraabdominal bölgede olması gereken bir organ var mı diye gebeliğin tüm haftaları boyunca bakılması mümkündür. Toraks muayenesinde belki de en önemli incele-

melerden birisi de toraks boyutudur. Küçük bir toraks görüntüsü iskelet displazileri açısından önemli bir belirteçtir. Akciğer hipoplazisi aklımıza gelmelidir. Bu tarz dar toraksla doğan yenidoğanlarda akciğer hipoplazisine bağlı olarak prognoz kötüdür. Ayrıca toraks incelemesinde hiperekojen akciğer görüntüsünde aklımıza pulmoner sekestrasyon veya konjenital kistik adenomatoid malformasyonlar gibi patolojiler de aklımıza gelmelidir.

Bir sonraki toraks muayenesi adımı, kalbin pozisyonunu belirlemektir. Kalbin üçte ikisinin toraksın sol tarafında olması gerektiğini yukarıda belirtmiştik. Eğer kalbin toraks medialine veya daha da toraks sağına doğru itildiğini belirlersek, altta yatan bir akciğer kitlesine veya efüzyona bağlı, sekonder olarak kalbin yer değiştirdiğini düşünebiliriz.

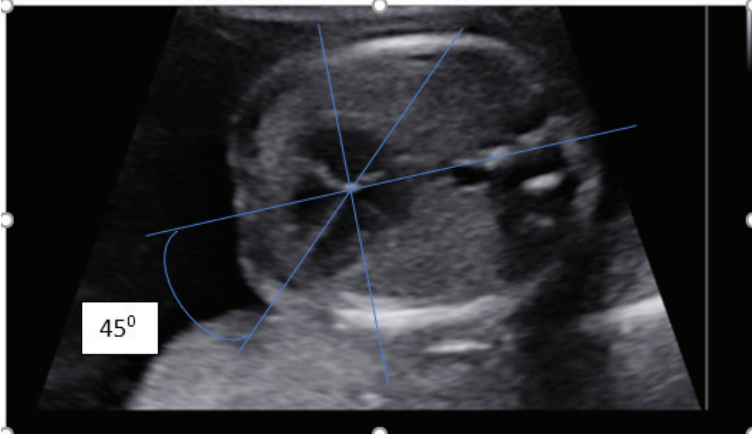
Toraks büyüklüğü saptamada kullanabileceğimiz kriterlerden biri, toraks-abdominal çevre oranıdır [7]. Normalde bu oranın 0,8 olması gerekir. Daha düşük değerlerde dar torakstan bahsetmek gerekir. Ayrıca sagittal kesitte baktığımızda diafragma seviyesinde, torakal bölgeden abdominal bölgeye geçişte açı azalışı görülmesi de toraksın küçük kaldığını ve göreceli olarak abdominal büyümeye eşlik edemediğinin göstergesidir. Abdominal çevre ölçümü yaptıktan sonra, probu çok hafif superiora doğru açılındırırsak torakal çevreye ve kalbin dört odacık görüntüsüne ulaşmış oluruz. Bu nedenle torakal kesitlere geçmeden önce abdominal ölçüm yapmak daha mantıklıdır. İlk önce abdominal çevre ölçümü yapmanın bir diğer avantajı da mide, aorta ve inferior vena cavanın yerleşimini görerek, kalbin hangi tarafta olması gerektiğini anlamamıza ve situs anomalilerinin olup olmadığını anlamamıza yardımcı olmasıdır. Tabii burada dikkat edilmesi gereken önemli hususlardan birisi de doğru abdominal ölçüm almak gerekliliğidir. Yanlış kesitlerden alınan abdominal ölçümlerden direk olarak torakal ölçümlere geçilmesi yanlış torakal değerlendirmelere neden olabilir. Doğru abdominal ölçüm almak için böbreklerin görülmemesi, portal sistemin görülmesi, mide cebinin görülmesi ve her iki yandan tek kostanın görülmesi gerekir. Her iki yandaki kostaların kesik kesik şekilde görülmesi, yanlış düzlemde olduğumuzu gösterir. Torakal değerlendirmede bir diğer önemli nokta da fetal amniyon mayi miktarıdır. Fetal intratorasik kitleler yutma fonksiyonunu bozacağı için polihidramnios neden olabilir. Polihidramnios saptanan olgularda, etioloji araştırılırken intratorasik değerlendirme ayrıntılı bir şekilde yapılmalıdır.

Torasik değerlendirmeden sonra yapılması gereken önemli bir belirleme de fetüsün uterus içindeki pozisyonudur. Fetüsün sağ ve sol kolu belirlenmeli, hayali olarak fetüsün pozisyonu bilinmelidir. Fetüsün pozisyonunu belirlemeden, fetal yapıların olması gereken tarafta olup olmadığını anlayamayız. Midenin fetüsün solunda olması gerekiyor. Umbilikal venin ve karaciğerin fetüsün sağında olması gerekiyor. Ayrıca batın arka duvarında seyretmekte olan iki yapının görülmesi gerekir. Bunlardan daha posterior-

da ve sola doğru yerleşim gösteren aortadır. Diğer aneokoik yapı, aortanın hemen ön-sağında yerleşmiş olan vena cava inferiordur. Burada görmemiz gereken yapıların yerleşim yerlerinde anormallik belirlediğimizde aklımıza ilk olarak situs anomalilerinin gelmesi gerekir.

Doğru bir abdominal çevre transvers kesiti aldıktan ve fetüs pozisyonunu belirledikten sonra, probu çok hafif fetüsün süperioruna doğru açılarak kalbin dört odacık görüntüsüne ulaşırız. Burada artık kalbe odaklanarak fetal kardiyak incelemeye başlıyoruz. İlk etapta bakmamız gerekenler şunlardır: kalbin eksen-pozisyonu, ritmi-hızı, perikardiyal efüzyon varlığı, myokardiyal hipertrofi varlığı. Yani 4 odacık görüntüsünü aldığımızda bakacağımız yapılar sadece 4 tane oda görüntüsü olmamalıdır. İlk etapta yukarıda sıraladığımız bulgular görülmelidir.

Kalbin eksenini belirlemek için toraksı hayali olarak dört eşit kadrana bölecek şekilde önden arkaya ve sağdan sola ortadan geçen iki hayali çizgi çekebiliriz. (Resim 1). Önden arkaya geçen çizginin sol tarafından kalbin üçte ikilik kısmının bulunması gereklidir. Tamamını solda olması veya tam aksi şekilde sağa doğru itilmiş olması patolojiktir. Kalbin interventriküler septumundan, hayali iki çizginin kesiştiğin noktaya çekilen çizgi kalbin eksenini gösterir. Hayali ön-arka çizgi ile interventriküler çizgi arasındaki açı normal şartlarda sola doğru 45 derece olmalıdır. Bu eksene levokardia denir. Eğer kalp apeksi orta-sağa doğru dönmüşse yani bir başka deyişle ön-arka çizgi ile interventriküler çizgi arasındaki açı daralmışsa mezokardia denir. Kalp daha da sağa doğru dönmüşse bu eksene de dekstrocardia denir ve situs anomalileri açısından dikkatli olmak gereklidir. Diğer bir değerlendirilmemiz gereken durum kalbin pozisyonudur. Yukarıda da belirttiğimiz gibi kalbin üçte ikisi solda, üçte biri sağ toraksta bulunmalıdır. Eğer kalp tamamıyla sol toraksta ise levo pozisyon, tam ortada ise mezo pozisyon, sağa doğru yer değiştirmişse dekstro pozisyon diyoruz. Eğer kalp bu şekilde dekstro pozisyonda ise aklımıza kalbi sağa doğru itecek kitleler gelmelidir. Diafragmatik herniler, konjenital kistik adenomatoid malformasyonlar bu kitlelere örnek olarak gösterilebilirler. Ayrıca herhangi bir akciğerde hipoplazi varsa, kalbin o tarafa doğru pozisyon değiştirebileceği akıldaki tutulmalıdır.

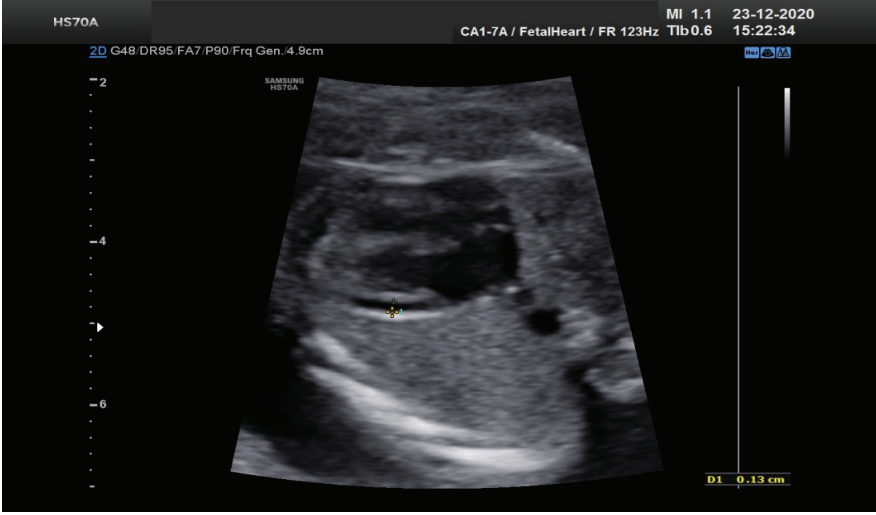


*Resim 1: Kalbin eksenini belirlemek için yapılan ölçüm*

Kalbin büyüklüğünü değerlendirmek istediğimizde, yaklaşık olarak toraksın üçte bir boşluğu kaplaması gerektiğini biliyoruz. Kalbin küçük görülmesi akciğerlerin olması gerekenden daha büyük olmasına bağlı olabilir. Üst hava yollarındaki obstrüksiyonlara bağlı olabileceği gibi plevral efüzyonlara da bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Kalbin olması gerekenden daha büyük olması kalp yetmezliği, intrauterin gelişim geriliği veya konjenital hipertrofik kardiomyopatiler açısından bizleri uarmalıdır.

Kalbin hızı ve ritmini değerlendirmek gereklidir. Kalp atım hızı normal şartlarda 120 ile 160 arasından olmalıdır. Özellikle 100'ün altında veya 160'ın üzerinde olduğunda fetal aritmilerden bahsetmek gerekir. Bu tarz durumlarda özellikle taşıartimilerde ilerleyen haftalarda fetal kardiyak yetmezliğe gidebileceğinden ve tedavisinin de mümkün olmasından dolayı, bu ritim bozukluklarını intrauterin dönemde saptamak fetal morbiditeyi azaltacaktır.

Kalbin etrafındaki perikarda ile myokardium arasında boşlukta 2 mm'den fazla kalınlıkta sıvı birikmesi patolojik olarak kabul edilmektedir (Resim 2). Ayrıca son dönemlerde fetal perikardiyak yağ dokusu kalınlığında artış görülmesinin fetal insülin direnci ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur [8].



*Resim 2: Perikardiyal bölgedeki efüzyon*

Tüm bu değerlendirmeler kalbin ilk aşamasındaki genel bir değerlendirmedir. Bu aşamadan sonra artık ayrıntılı kalp incelemesine geçmek mümkündür. İlk etapta kalbin 4 odacık görüntüsünü net bir şekilde görmemiz gerekir (Resim 3). Her iki atrium ve ventrikül aynı görüntü düzleminde görülmelidir. Ayrıca atrioventriküler kapaklar da bu düzlemde net değerlendirilmelidir. Sol- sağ ayrımı net yapılmalı, soldaki yapıların gerçekten sol yapılar, sağdaki yapıların gerçekten sağ yapılar olduğu anlaşılmalıdır. Sağ ve sol atrioventriküler kapaklar arasında seviye farkı olmalıdır. Sağ taraftaki atrioventriküler kapağın ismi triküspit kapak, sol taraftaki atrioventriküler kapağın ismi ise mitral kapaktır. Eğer seviye farkı yoksa ortak bir atrioventriküler kapaktan söz edebiliriz. Triküspit kapağın mitral kapaktan her zaman bir-iki milim daha aşağıdaki seviyede yer aldığını görmemiz gereklidir (off-set bulgusu). Triküspit kapak daha apikal yerleşimlidir. Bu atrioventriküler kapakların altındaki interventriküler septum kısmı, inlet septum kısmıdır. Atrioventriküler kapakların hemen üstündeki septum ise septum primum kısmıdır (iki atrium arasında). Yine septum primumun olmadığı durumlarda da atrioventriküler septal defekt düşünmek lazımdır. Her iki atrium arasındaki foramen ovalenin açık olması gerekir. Foramen ovalenin flebinin sağ atriumdan sol atriuma doğru yaylanma yaptığını görmemiz gerekir. Sağ ve sol ventriülün ayrımının net yapılması önemlidir. Bunun için birkaç küçük ipucu bize bu konuda yardımcı olabilir. Öncelikle sağ ventrikülün yapısı daha çok üçgene benzer. Çünkü içerisinde bir yapı mevcuttur. Buna moderatör band denir. Aslında bir kas yapısıdır (musculus trabeculosepto marginalis) ve sadece sağ ventrikülde bulunur. Sol ventrikülün içi daha düzgün seyirlidir ve sağ ventriküldeki gibi bir kas yapısı içerisinde yer almaz. Bu şekilde sağ ve sol ventrikülü morfolojik olarak



ayırt edebiliriz. Ve dolayısıyla fetüsün solunda sol ventrikülün, sağında ise sağ ventrikülün olduğunu ayırt edebiliriz. Örneğin büyük arter transpozisyonunda sol-sağ ventriküller taraf değiştirmiş olarak yer alırlar. Bu tarz anomalileri saptamanın tek yolu, bu ventriküller arasındaki inversiyonun belirlenebilmesinden geçer. Her iki ventrikülün yaklaşık olarak eşit boyutlarda olması gerekir. Görüntü itibari ile sol ventrikül daha büyükmüş izlenimi olsa da, bu görüntü sağ ventrikülde yer alan kas tabakasından kaynaklanmaktadır. Her iki ventrikülün apekse kadar uzanıp, apeksi beraberce oluşturduğunu görmemiz de, boyutlarının yaklaşık olarak eşit olduğunun kanıtıdır. Eğer ventriküllerin birisinde hipoplazi gibi bir durum söz konusuysa, bu hipoplazik olan ventrikülün apekse daha az uzanmış olduğu, apeks yapısına daha az katıldığını görürüz. Ayrıca genişlik olarak da daha dar bir yapıya sahip olduğu görürüz.



Resim 3: kalbin dört odacık görüntüsü

Atriumların değerlendirilmesinde yukarıda da belirttiğimiz şekilde septum primum ile başlıyoruz. Ayrıca off-set bulgusunu da ilk etapta görmemiz gerekir. Ayrıca atrium boyutlarının eşit olması gerekir. Foramen ovalenin ve flebinin net görülmesi gerekir. Sol atriumun hemen arkasında, sağından ve solunda hipoekoik en az iki tane yapı görülür. Bunlar sol atriuma drene olan 4 adet pulmoner vendir. Eğer sol atriuma en az 2 tane pulmoner ven girişini görebilsek, total pulmoner venöz dönüş anomali-si tanısını ekarte etmiş oluruz. Hemen sol atriumun arkasında da aortayı görmemiz gerekir. Pulmoner venöz dönüş anomalilerinde, sol atriumun arkasında aorta ile sol atrium arasında bir bağlantı yapısını görmeyi bekleriz. Dolayısıyla sol atrium ile aorta arasında alanın net değerlendirilmesi



ve pulmoner venlerin sol atriuma açıldığı noktaların iyi bir şekilde belirlenmesi, pulmoner venöz dönüş anomalilerini ekarte etmemize yardımcı olacaktır.

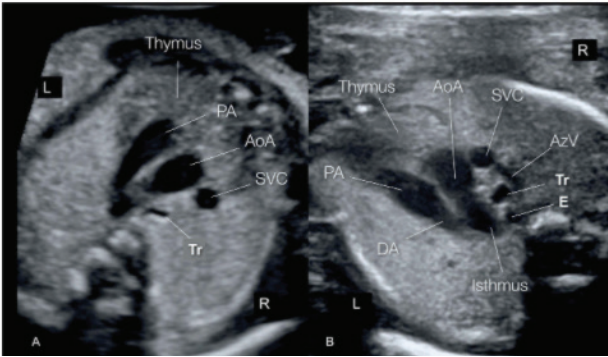
Kalbin dört odacık muayenesi ile konjenital kalp hastalıklarının sadece %50'si yakalanabilir. Eğer hasta muayene şartları uygun değilse kalbin dört odacık görüntüsü ile yetinilebilir. Ancak bu durumda hastanın bu durum hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Eğer hasta tam olarak ayrıntılı bir fetal kalp muayenesi istiyorsa ileri bir merkeze hasta yönlendirilmelidir. Dört odacık görüntüsü ile yakalanamayabilecek, yani varlığı halinde normal bir dört odacık görüntüsüne sahip olan konjenital kalp hastalıkları şunlardır:

- a) Fallot tetralojisi
- b) Büyük arter transpozisyonu
- c) Çift çıkışlı sağ ventrikül
- d) Truncus arteriosus
- e) Küçük ventriküler ve atrial septal defektler
- f) Hafif pulmoner stenoz ve aort stenozu
- g) Aort koarktasyonu

Fallot tetralojisinde, büyük arter transpozisyonunda, çift çıkışlı sağ ventrikülde ve truncus arteriosusda oluşan patolojik yapıyı yakalayabilmek için büyük damar çıkışlarına bakmak lazımdır. Eğer büyük damar çıkışlarına da bakarsak ve normal olduğunu da belirlersek, o zaman bu sayılan dört anomali de ekarte edilmiş olur ve toplamda konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık %85'lik kısmı ekarte edilmiş olur.

Büyük damar çıkışlarını değerlendirmek için, dört odacık görüntüsü görüldükten sonra, çok hafif miktarda fetüsün başına doğru probu kaydırdığımızda büyük damar çıkışları görüntü planına girmektedir. İlk önce sol ventrikülden aortanın çıktığı, sağ ventrikülden ise pulmoner arterin çıktığını görmemiz gerekir. Bu iki damarın birbiri ile çapraz yaptığını görmemiz gerekir. Yine benzer şekilde, probu fetüs başına doğru çok hafif miktarda kaydığımızda karşımıza 3 damar-trakea görüntüsü çıkacaktır. Aorta çıkışını takip ederek bu görüntüye ulaşabiliriz. Burada öncelikle belirtilmesi gereken bir durum daha mevcuttur: aort çıkışını gördüğümüz kesitte interventriküler septumun da net bir şekilde görülebilmesi gerekir. Eğer bu seviyede interventriküler septum net olarak görülürse, hastada fallot tetralojisinin olmadığını söylemek mümkündür. Buna septo-aortik devamlılık denir. Bu durumunu gözlenemediği durumlarda aort kökü genişler ve fallot tetralojisi için tipik görüntü olan ata binen aort görüntüsü oluşur. Ayrıca bu ekseninde aort boyutunu da değerlendirmek mümkündür. Aortun çok dar

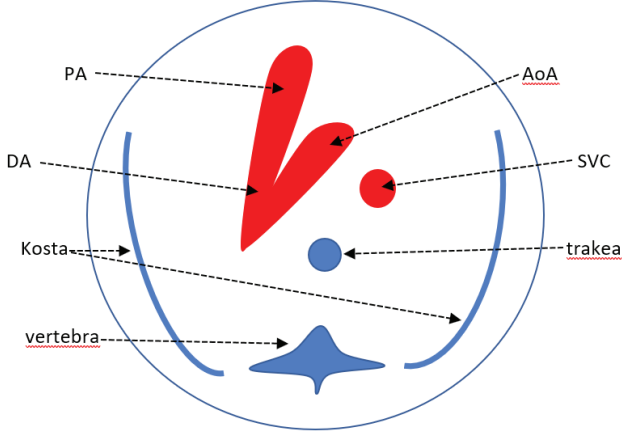
veya geniş olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Aort çıkışında aortik kapağın da hareketli ve intakt olduğunun gözlenmesi de aort çıkışının normal olduğu anlamına gelmektedir (turuncus arteriozus, aort stenozu, fallot tetralojisi gibi tanılar ekarte edilmiş olur). Aort çıkışı görüldükten sonra, sağ ventrikülden pulmoner arterin çıktığını ve aortun üstünden geçerek çaprazladığını görmemiz gerekir. Bundan sonra da iki ana dala (sağ ve sol pulmoner damar) ayrıldığını tespit edebiliriz. Sağ ventrikülden çıkan damarın pulmoner arter olduğunu anlamamızı sağlayan bu bifurkasyonun mutlaka görülmesi gerekmektedir. Büyük arter transpozisyonu gibi bir durum söz konusu ise, aort ve pulmoner arterin çaprazı izlenemez. Bu durumda damarlar aynı planda, yana yana izleneceklerdir. Bazen pozisyon defekti veya maternal obezite gibi durumlar yüzünden bu çapraz yapısı net görülemeyebilir. Bu gibi durumlarda üç damar-trakea görünütüsünü görmek gerekir. Bu görüntü, aortun ve pulmoner arterin çapraz yaptıktan sonra üst mediastende seyri esnasında verdiği görüntüdür. Pulmoner arter ve aort çıkışının görüldüğü kesitin biraz daha üstünden üç damar-trakea kesitin alınmalıdır [9] (Resim 4).



Resim 4: Üç damar trakea görünütüsünün ultrasonografik görüntüsü  
(PA:pulmoner arter, AoA:arkus aorta, SVC:superior vena cava)

Bu kesitte damarların birbirleri ile olan ilişkisine bakmak gerekir. Bu kesitte soldan sağa doğru pulmoner arteri, hemen yanında aortayı ve de son olarak en sağda superior vena kavayı görmek gerekir. Hemen arkasında da trakea görüntüsü seçilmelidir (Şekil-1). Bu görüntü dizilimi önemlidir. Bu görüntüdeki dizilim net olarak alınmazsa, bu damarların kalpten çıkışında sorun olduğuna dair işaretlerdir. Bu görüntüye şeklinin benzemesinden dolayı V-paterni denilmektedir. Soldan sağa doğru iki büyük damar V çizecek şekilde seyir göstermelidir. İki büyük damar bağlantısı (V'nin tabanı) olan bölge duktus arteiozusu gösterir. Bu yapıların boyutlarının kontrol edilmesi gerekir. V'nin her iki kolunun yaklaşık olarak birbirlerine eşit olması gerekir. Pulmoner arter, aortaya göre (arcus aorta kısmı) çok hafif oranda geniş olabilir. Bu V yapısının hemen sağında önlü arkalı iki tane hipoekojen yapı izlenir. Bunlardan öndeki superior vena cava, arkadaki ise

trakeadır. Üç damar trakea yapısının hemen önündeki daha ekojen yapı ise timus bezidir. Tüm bu yapılar net olarak görülürse, kalbin büyük damar çıkışlarında sorun olmadığı söylenebilir. Eğer ki aorta ve pulmoner arterin V yapısını oluşturmadığı ve aralarından trakeanın da geçtiği izlenirse, sağ arcus aorta yani di George sendromundan şüphelenmek gerekir. Lokalizasyonları normal şekilde seyretse bile, pulmoner arterin genişlemiş görüntüsünün olduğu ve hemen yanında daralmış-incelmiş bir aorta görüntüsünün olduğu durumlarda arcus aortadaki problemler akla gelmelidir. Aort koarktasyonu veya interrupted arcus aorta söz konusu olabilir.



Şekil-1: Üç damar-trakea kesitinin şematize edilmiş hali (PA:pulmoner arter, AoA:arcus aorta, DA:duktus arteriozus, SVC:superior vena cava)

Belirli algoritmalar izlendiği takdirde fetal kalp muayenesi kolaylıkla yapılabilecek bir muayenedir. Görülmesi gereken kesitler sıra ile uygulanırsa, rezolüsyonu yüksek bir ultrason cihazı kullanılırsa, muayene için yeterli süre tanınırsa ve tabii ki belirli bir tecrübe ile hastaya yaklaşırsa, kalp anomalilerinin çoğunun yakalanabilmesi mümkündür. İlk trimester da bile belirli majör kalp yapıları izlenebilir. Ventriküller, atriumlar, interventriküler septum gibi yapılar özellikle doppler yardımı net bir şekilde izlenebilir. Son trimesterde da kalp muayenesi yapmak mümkündür. Özellikle son dönemde ortaya çıkan fetal kardiyak anomalileri tanımak açısından faydalıdır. Ancak belirli zorlukları içinde barındırmaktadır. Özellikle kostaların ossifikasyonunun tamamlanmasına bağlı olarak gölgelenme ihtimali artar ve bu da görüntü kalitesini bozmaktadır. Fetal büyümenin ilerlemesine bağlı olarak pozisyonu çok uygun olmayabilir.

Sonuç olarak, fetal kalp muayenesini klinik pratiğimizde her hastaya uygulamamız gerekir. Belli bir tecrübe kazanıldıktan sonra daha pratik bir yaklaşımla değerlendirme kolaylaşacaktır. Bu şekilde hem hastaya daha doğru bilgilendirme yapılabilir hem de günümüzde gittikçe artan malpraktis durumlarından korunmuş olunacaktır.

## Kaynaklar:

- 1) Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 173-80
- 2) Abu-Harb M, Hey E, Wren C. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1994; 71: 3-7
- 3) Young ID, Clarke M. Lethal malformations and perinatal mortality: a 10 year review with comparison of ethnic differences. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:89-91
- 4) Lev-Sagie A, Hamani Y, Dreman-Medina D, Holzer H, Lavy Y, Yagel S. Harefuah. Prenatal diagnosis of developmental congenital malformations- the limitations of ultrasound scanning. 2003 Apr;142(4):287-92, 317, 316.PMID: 1275488
- 5) David C, Doreen M, Yona A, Deborah K, Sunita V, Michael R, Gideon K. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: *J Clin Pharmacol.* 2016 Feb;56(2):170-5. doi: 10.1002/jcph.616
- 6) M D'Alton, B Mercer, E Riddick, D Dudley. Serial thoracic versus abdominal circumference ratios for the prediction of pulmonary hypoplasia in premature rupture of the membranes remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Feb;166(2):658-63. doi: 10.1016/0002-9378(92)91693-5
- 7) Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Aug;175(2):477-83. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70165-5.
- 8) Yavuz A, Akkurt MO, Yalcin S, Karakoc G, Varol E, Sezik M. Second Trimester Fetal and Maternal Epicardial Fat Thickness in Gestational Diabetic Pregnancies. *Horm Metab Res.* 2016 Sep;48(9):595-600. doi: 10.1055/s-0042-111435.
- 9) <https://obgynkey.com/the-three-vessel-trachea-view-and-upper-mediastinum/>

# Bölüm 71

## HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA



*Nihat GÜLAYDIN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi



## Giriş:

Hidradenitis süpurativa (HS) apokrin bezlerin inflamatuvar bir hastalığıdır. Karakteristik olarak kronik seyirli, tekrarlayan apse ve sinüslerin eşlik ettiği ağrılı ve pürülan akıntılı yaralardır.

İlk olarak 1839 yılında Valpeau tarafından tanımlanmış olup, hastalığın temelde ter bezleri kaynaklı olduğu 1854 te Verneuil tarafından gösterilmiştir(1,2).

Hastalığın görülme sıklığı % 0,05 ile %4,10 arasında olup , kadınlarda dört kat daha sık olmak üzere her iki cinstede 2.ve 3. dekada en sık görülmektedir(3).

Hastalık özellikle ter bezlerinin yoğun olduğu koltuk altı, genital ve gluteal bölgelerde daha sık görülmekle beraber boyunda, sırt bölgesinde, pubik alanda ve meme kıvrımlarında da görülebilmektedir(4 ).

Hastalık ciltte hafif kızarıklık, yanma,kaşıntı ve aşırı terleme ile sinsi bir başlangıç gösteriri. Zamanla oluşan ağrılı apseler genişleyerek birleşirler ve derin yerleşimli nodüler yapılar oluşur ve oluşan akıntılı pis kokulu yaralar, sinüsler , tuneller ve nedbe dokuları teşekkül eder(5,6 ) (Resim 1).



*Resim 1: Hidradenitis süpurative*

Tanısı zor bir hastalık olup, ilk tanı konma için geçen süre ortalama 7,2 yıldır( 7).

Ayrıca tanıda, Crohn hastalığında da kutanöz fistüller, pilonidal sinüs hastalığı, akne, foleküler piyoderma, fronküller, karbonküller, apseler, granüloma inguinale(donovanozis), lenfogradüloza venorum, aktinomikozis, kedi tırmığı hastalığı, kutanöz tüberküloz, sistosarkoma multiplex, matas-tazlar akla gelmelidir(8).

### **Etyoloji:**

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik etkenler, hormonal faktörler, obezite, sigara kullanımı, metabolik sendrom, inflamatuvar barsak hastalıkları ve spondiloartropati gibi birçok hastalıklarda ilişkilidir(9,10 ).

HS patofizyolojisi tam olarak anlaşılammakla beraber kıl foleküllerindeki hiperkeratoz ilk bulgudur. Bu apokrin glandda sekresyon birikimine ve sonuçta rüptüre sebep olarak, bölgede yabancı cisim reaksiyonunu başlatır(11 ).

Perifoleküler lenfositik infiltrasyonla başlayan süreç, devamında yağ bezlerinin kaybıyla sonuçlanır. Bu lokal immün sistemin regülasyonunu bozar ve interlökin(IL)-1 ve tümör nekrozis faktör(TNF),IL-17, S100A8, S100A9, caspase-1 ve IL-10 un dokuda arttığı ve oluşan inflamasyona yanıt olarakta bölgeye nötrofillerin, monositlerin ve mast hücrelerinin geldiği görülür(8).

Erken lezyonlar normal bakteriyel flora içerirler. Buda inflamatuvar sürecin patojen mikroorganizmalardan bağımsız geliştiğini ve bakteriyel infeksiyonun sekonder geliştiğini gösterir(8).

İnflamatuvar proçes, doku yıkımı yaparak foleküler içeriğın çevre dokuya yayılmasına ve inflamasyonun artmasına sebep olur. İnflamatuvar sürecin iyleşmesi süresince dokuda tüneller ve skar dokuları oluşur.

Hastalığın derecelendirmesi için geleneksel olarak Hurley kalsifikasyonuna göre değerlendirilir(12).

Stage I: Geçici skar bırakmayan inflamatuvar lezyonlar

Stage II: Tek yada çok sayıda yayılma eğliminde skar dokuları, tüneller ve apse odakları ile karakterize tekrarlayan aktif akıntılı yaralar.

Stage III: Birbirleriyle birleşmiş tünel formasyonu ve skarların belirgin olduğu kronik inflamatuvar lezyonlar

HS lezyonları tanısı ve tedavisi zor bir hastalık olup intertrijnoz bölgelerde gelişen çok kaşıntılı, ağrılı lezyonlar olup, kötü kokulu pürülan akıntılı , kronik yaralar yaparak hastalarda depresyon, anksiyete, çalışma



hayatında problemler ve cinsel problemlere sebep olabilir .

### **Tedavide son gelişmeler:**

#### **Topikal ajanlar;**

Topikal triamkinolon ve klindamisin % 0,1 günde 2 kez kullanımı, resorsinol %15 günde bir kez Evre I-II lezyonlarda uygulanabilir(13,14 ).

#### **Intralezyonal tedavi;**

Triamkinolon asetoinidin lezyon içerisine injeksiyonu şeklinde yapılan prospektif bir çalışmada 1. Gün ağrının azaldığı, 7. Gün inflamasyonun ve ödemin azaldığı, süpürasyonun azaldığı, lezyonun küçüldüğü rapor edilmiştir(15).

#### **Antibiyoterapi;**

Antibiyotikler HS alevlenme dönemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tetrasiklin, ampicilin, ciprofloksasin, rifampisin antimikrobiyal etki yanında immünmodülatuar etkiyle tedavide etkili olurlar(16). Ancak bu kronik yaralarda uzun dönemde antibiyotiklere dirençli stafilokokus aureus, proteus suşları yaygın olarak görülür. Uzun dönem tetrasiklin ve oral klindamisin kullanımında önemli bir rezistans tespit edilmemiştir.

HS tedavisinde sistemik antibiyotikler kullanılmış olsada bu uygulamayı destekleyecek yüksek kaliteli kanıtlar yoktur. Klinisyenler 2006 yılında küçük bir hasta grubunda uygulanan 10 hafta süreyle verilen klindamisin (günde iki kez 300 miligram) ve rifampisin(günde iki kez 300 miligram) kombinasyon tedavisini hala yaygın olarak uygulanmaktadırlar(17). Yapılan prospektif bir çalışmada ise klindamisin ve rifampisin kombinasyonu 1 yıl süreyle hastalara verilmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Sonuçta bu kombinasyonun etkinliğinin sınırlı etki gösterdiği bildirilmiştir(18). Bu kombinasyonlar dışında minosiklin, kolşisin kombinasyonu, ertapenem ve devamında rifampisin, moxifloksasin, metronidazol kombinasyon tedavisi ve devamında rifampisin, moksifloksasin uzun süre kullanımı denenmiş ancak etkideki sınırlılık, tedavideki maliyet ve çalışmanın 30 hasta gibi sınırlı sayıda yapılmış olması sebepleriyle HS nin tedavisinde etkin ve pratik bir çözüm olamamıştır(19).

#### **Antiinflamatuvar tedavi;**

**Adalimumab;** Proinflamatuvar sitokin TNF-alfa yı bağlayan ve bloke eden rekombiant bir insan IgG1 anti-TNF monoklonal antikorudur(20 ).

**Anakinra;** Anakinra makrofajlar ve T hücreleri dahil geniş bir yelpazede inflamatuvar hücrelerin hem IL-1 alfa hemde IL-1 beta reseptörlerine bağlanmasını inhibe eden rekombinant bir IL-1 reseptör antagonistidir(21 ).

**Ustekinumab;** Bir insan IgG1 K monoklonal antikoru olup IL-12 ve IL-23 in p40 subünitlerine bağlanarak, T hücreleri ve natürel killer hücrelerinin IL-12Rb1 protein reseptörünü bloke eder(22).

### **Cerrahi:**

Tunellerin ve skar dokularının oluştuğu ileri dönem HS vakalarında cerrahi gerekmektedir. Bununla birlikte literatürde cerrahi tedaviyi destekleyen çalışmaların çoğu ya geniş serilerin retrospektif incelenmesine ya da klinik gözlemlere dayalıdır.

**İnsizyon ve drenaj:** Ani gelişen ağrılı akut apselerin tedavisinde uygulanabilir. Kronik apselerin tedavisinde etkili değildir.

**Lokal eksizyon ve doku koruyucu metodlar:** Deroofing ve STEEP (skin tissue-saving excision with electrosurgical peeling) benzeri işlemler olup son zamanlarda uygulanmaktadır(23).

**Geniş eksizyon:** Hasta dokunun tamamının temiz doku sınırından çıkarılması işlemi olup, bazen bir anatomik bölgenin tamamını çıkarmak gerekebilir. Nüks diğer işlemlere göre daha azdır, ancak yara enfeksiyonu, kanama ve kontraktür gelişebilir. Bu işlem sonrası oluşan geniş açıklıklar serbest deri flepleri ya da bölgesel greftlerle kapatılabilir(24,25,26,27) (Resim2-3).



*Resim 2: Peroperatif hidraadenitis süpurativa hastalığının geniş cerrahi çizimi*



*Resim 3: Geniş cerrahi eksizyon*

Kombine tedavi:

Medikal tedavi ile cerrahi tedavi kombinasyonları; İnfliximab + cerrahi tedavi(28 ).

### **Hidradenitis Süpürativa Yönetimi**

HS tedavisinde standart bir tedavi protokolü yoktur. Prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Medikal:

Multifokal HS tedavisinde hastalığın ciddiyetine göre sistemik tedavi klavuzlarına ihtiyaç vardır. Hafif derece(Stage I) hastalıktta tetrasiklin yada deoksiklin/minisiklin verilebilir. Orta(Stage II) yada ciddi HS(Stage III) vakalarında rifampisin ve klindamisin kullanımı önerilebilir. Tetrasiklin rezistans gelişiminin az olması ve yüksek dozda kullanımının mümkün olması nedeniyle ilk tercih edilen antibiyotik olmalıdır. Uzun süreli antibiyoterapi gerektiren ileri evre hastalarda TNF antikorları kullanılabilir. Adalimumab(Stage I de), infliximab(Stage II de) tedavi seçenekleri olarak kabul edilebilir. Bu tedavi seçeneklerinin yetersizliği halinde üçüncü basa-

mak tedavisi olarak targeting IL-1 (Anakinra; Stage II), p40(ustekinumab, Stage III), dapstone(Stage III) yada acitretin(Stage III) denenebilir.

### **Cerrahi:**

Stage I ve II HS vakalarına yaklaşımda sık olarak öncelikle intralezyonel 3 mg-5mg arası dozlarda triamkinolon başlanır ancak tedaviye rağmen kronik lezyonlar gelişirse cerrahi tedavi yapılabilirken Stage III de direk cerrahi tedavi tercih edilebilir. HS vakalarında lezyonlara karbondioksit lazer evaporasyon, derroofing ve STEEP yapılabilir. Derroofing ve STEEP tünellerin ve kistlerin varlığında tercih edilebilir. Stage II ve III de geniş cerrahi eksizyon (Resim4-5), medikal ve adjuvan terapilerle kombine edilebilir. Geniş eksizyon bu operasyon tekniklerine göre daha iyi bir kür sağlar ancak daha fazla komplikasyon riski vardır.



*Resim 4: Geniş cerrahi eksizyon sonrası flep yapıldıktan sonraki durumu*



*Resim 5: Geniş cerrahi eksizyonla çıkartılan piyesi*



## Kaynaklar:

1. Werth JMVD, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 2000; 142(5): 947-953.
2. Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1996;134(6):1057—9.
3. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5)(suppl 1): S4-S7.
4. Mikkelsen PR , Vinding GR , Ring HC , Jemec GB . Disutility in patients with hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study using EuroQoL-5D . *Acta Derm Venereol* 2015 , epub ahead of print
5. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):539-61.
6. Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther* 2004;17(1):50-4
7. Lipsker D, Severac F, Freysz M, et al. The ABC of hidradenitis suppurativa: a validated glossary on how to name lesions. *Dermatology*. 2016;232(2): 137-142.
8. Saunte, D. M. L., & Jemec, G. B. E. (2017). Hidradenitis Suppurativa. *JAMA*, 318(20), 2019. doi:10.1001/jama.2017.16691
9. Sartorius K , Emtestam L , Jemec GB , Lapins J . Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity . *Br J Dermatol* 2009 ; 161 : 831 – 9
10. van der Zee HH , van der Woude CJ , Florencia EF , Prens EP . Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study . *Br J Dermatol* 2010 ; 162 : 195 – 7 .
11. von Laffert M , Stadie V , Wohlrab J , Marsch WC . Hidradenitis suppurativa/ acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae . *Br J Dermatol* 2011 ; 164 : 367 – 71 .
12. Hurley HJ. In: Roenigk RK, Roenigk HH Jr, eds. *Dermatologic Surgery: Principles and Practice*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1996:623-645.
13. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325-328.
14. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(1):36-40. Epub 2009 Jun 22
15. Riis PT, Boer J, Prens EP, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): a case series. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75 (6):1151-1155.

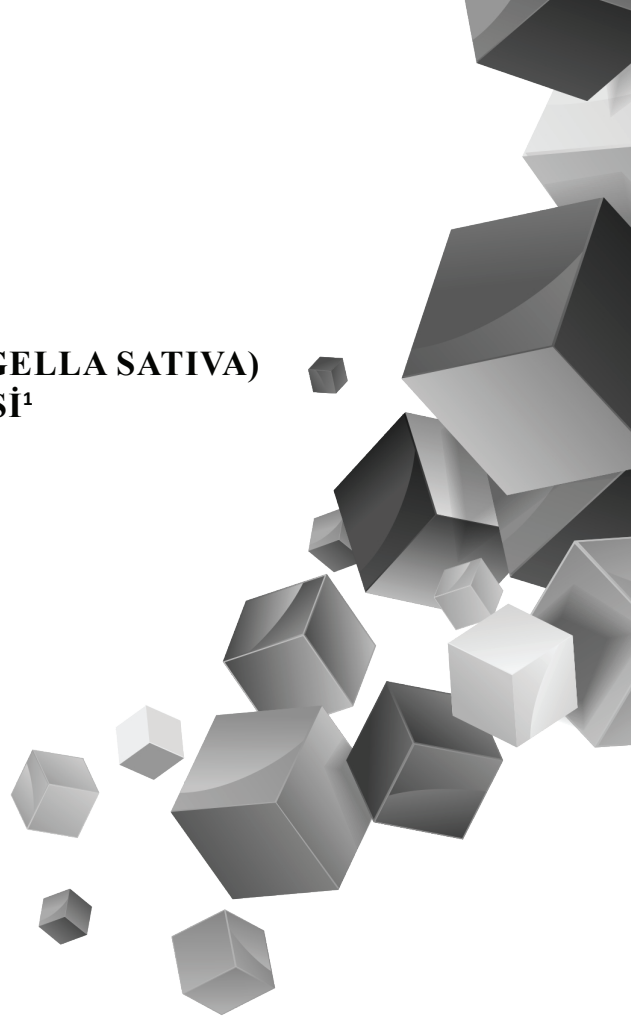
16. Bettoli V, Join-Lambert O, Nassif A. Antibiotic treatment of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):81-89
17. Albrecht, J., Baine, P. A., Ladizinski, B., Jemec, G. B., & Bigby, M. (2018). Long-term clinical safety of Clindamycin and Rifampicin combination for the treatment of Hidradenitis suppurativa: a critically appraised topic. *British Journal of Dermatology.* doi:10.1111/bjd.17265
18. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, Stratigos A, Antoniou C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(8):852-857
19. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais J-P, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):513-520
20. Moyano, B., Clemente, A., Marín-Jiménez, I., & Martorell, A. (2016). Experiencia clínica del uso de adalimumab en el manejo de la hidradenitis suppurativa. Comparando las tasas de respuesta con la enfermedad de Crohn. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107, 43–50. doi:10.1016/s0001-7310(17)30008-x url to share this paper:
21. André, R., Maescassier, H., Gabay, C., Pittet, B., & Laffitte, E. (2019). Long-term therapy with anakinra in hidradenitis suppurativa in three patients. *International Journal of Dermatology.* doi:10.1111/ijd.14596
22. Romani, J., Vilarrasa, E., Martorell, A., Fuertes, I., Ciudad, C., & Molina-Leyva, A. (2019). Ustekinumab with Intravenous Infusion: Results in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*, 1–4. doi:10.1159/000501075
23. Ingram JR, Woo P-N, Chua SL, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010081
24. Janse I, Bieniek A, Horváth B, Matusiak Ł. Surgical procedures in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):97-109.
23. Giatrakos S, Huse K, Kanni T, et al. Haplotypes of IL-12Rβ1 impact on the clinical phenotype of hidradenitis suppurativa. *Cytokine.* 2013;62(2):297-301.
24. Kohorst JJ, Baum CL, Otley CC, et al. Surgical management of hidradenitis suppurativa: outcomes of 590 consecutive patients. *Dermatol Surg.* 2016; 42(9):1030-1040
25. Maeda T, Kimura C, Murao N, Takahashi K. Promising long-term outcomes of the reused skin-graft technique for chronic gluteal hidradenitis suppurativa. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015; 68(9):1268-1275
26. Wormald JCR, Balzano A, Clibbon JJ, Figus A. Surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa of the axilla: thoracodorsal artery perforator (TDAP) flap versus split skin graft. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(8):1118-1124.

27. Wollina U, Tilp M, Meseg A, Schönlebe J, Heinig B, Nowak A. Management of severe anogenital acne inversa (hidradenitis suppurativa). *Dermatol Surg.* 2012;38(1):110-117
28. Van Rappard DC, Mekkes JR. Treatment of severe hidradenitis suppurativa with infliximab in combination with surgical interventions. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):206-208



# Bölüm 72

## ÇÖREK OTU'NUN (NIGELLA SATIVA) ANTİTÜMORAL ETKİSİ<sup>1</sup>



*Tuncay TUFAN*

---

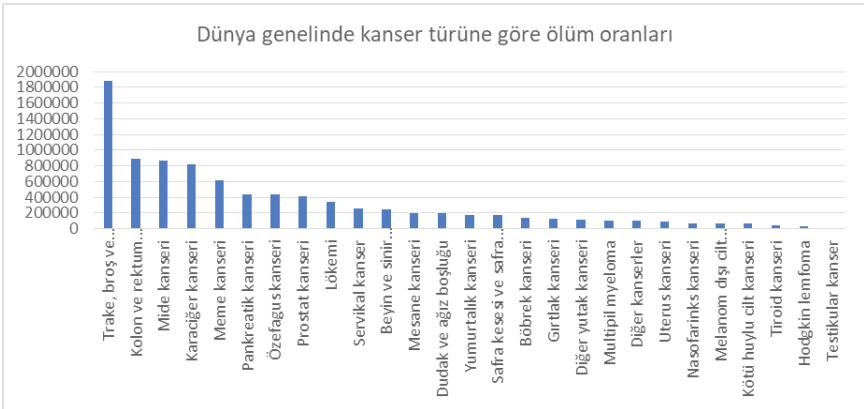
<sup>1</sup> Doç. Dr. Tuncay TUFAN, Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootečni ve Hayvan Besleme Bölümü, Siirt.



## GİRİŞ

Kanser, vücudun herhangi bir yerinde anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesidir. Bu anormal hücrelere kanser hücreleri, kötü huylu hücreler veya tümör hücreleri denir. Bu hücreler normal vücut dokularına sızabilir. Birçok kanser ve kanser dokusunu oluşturan anormal hücreler, yerleştikleri organ (örneğin, meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser) veya dokunun adıyla da tanımlanır (Kumari, 2020). Kanser, son yüzyılda gelişen ve gelişmekte olan ülkelerde insan sağlığını olumsuz etkileyen en önemli hastalıklardan biri haline geldi (Hosseini ve Ghorbani, 2015). Dünya genelinde her yıl milyonlarca kişinin çeşitli kanser türlerinden ölmektedir (Grafik 1). Dünyada her altı ölümden biri kanserden kaynaklanıyor, bu da kanseri kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci önde gelen ölüm nedeni yapıyor (Cooper, 2017; Jamel ve ark., 2011; Roser ve Ritchie, 2015). Her yıl hastalığı kontrol ve yeni tedavi yöntemlerini bulmaya yönelik yapılan muazzam çabalara rağmen kanser türlerinden ölümler hız kesmiyor.

*Grafik 1. Dünya genelinde 2017 yılında her yaş ve her iki cinsiyette kanserden kaynaklanan toplam yıllık ölüm sayısı, kanser türüne göre ayrılmıştır (Global Burden of Disease Collaborative Network. 2018; Roser ve Ritchie, 2015).*



Geçen yüzyılda, modern tıp biliminde hastalıkları kontrol altına almak için büyük ilerlemeler kaydedildi. Ancak buna rağmen kanser gibi pek çok hastalık henüz tam olarak tedavi edilememektedir (Khan ve ark., 2011). Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, kök hücre tedavisi, biyolojik tedavi, hücre bazlı tedaviler, hormonal tedaviler, cerrahi yöntemler, immünoterapi, kanser büyüme baskılayıcıları (inhibitörleri), kanser aşılı (hücre bazlı tedaviler), gen terapisi gibi birçok tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Bu uygulanan tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapi gibi yan etkileri ve uzun vadeli sekelleri, modern tedavilerin sunduğu gelişmiş etkinlik ve hastayı hayatta tutmadaki başarısına rağmen hem hastalar hem de klinisyenler için önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (Nurgali ve ark., 2018). Bu tür ağır tedavi yöntemlerinin destekleyici tedaviler ile bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde tıbbi

ve aromatik bitkiler önemli bir yer tutmaktadırlar. Araştırmacılar yeni ve özgün tedaviler bulmak için, modern tıbbın paralelinde ayrıca bu tedavileri destekleyen geleneksel ve aromatik bitkiler üzerine çalışmalara yoğunlaşmışlardır. Bu aromatik bitkilerden biri de çörek otu tohumu (*Nigella sativa*= NS=N.Sativa), ekstraktları ve yağıdır.

### **Çörek Otu Tohumunun Biyokimyasal Bileşimi**

*Nigella sativa*, Güneydoğu Asya kökenli olup, eski Mısır, Yunanistan, Orta Doğu ve Afrika'da da yüzyıllardır tıbbi amaçlar için kullanılan aromatik bir bitkidir (Khan ve ark., 2011; ). Zengin bir besin madde içeriğine sahip olan NS, %35-39 oranında yağ, %21-23 oranında protein, %38 oranında karbonhidrat, %15 oranında nişasta ve %16 oranında da diyet lifi içermektedir. Ayrıca içerdiği aktif bileşenlerden ve uçucu yağlardan bazıları da %32 *p*-simen, %23 timokinon, , %23.8 minör bileşenler, 10.8 karvakrol, %3.8 dihidrotimokinon, %2.4  $\alpha$ -thujen, %2.3 timol, %2.1 t-anethol, %3.2 oranında pinendir (Bulca, 2014; Shah ve Kasturi, 2003; Sufya ve ark., 2014; Sultan ve ark., 2009; Tufan ve Arslan, 2015-2019). Çörek otunun diğer bileşenler arasında linoleik asit, oleik asit, kalsiyum, potasyum, demir, çinko, magnezyum, selenyum, A vitamini, B vitamini, B2 vitamini, Niasin ve C vitamini bulunur (Houghton ve ark., 1995; Aljabre ve ark., 2005). Ayrıca selenyum, DL-a-tokoferol, DL-to-tokoferol ve trans retinol çörek otunda bulunan önemli antioksidanlar arasındadır. Rusmarilin ve ark., 2019; Nasır ve ark., 2005; Sufya ve ark., 2014; Tufan ve Arslan, 2019). *N. sativa*'nın etken maddeleri, farklı kanser türleri dahil birçok hastalığa karşı faydalı etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. Bu etkilerinden bazıları serum LDL kolesterol düzeyini düşürüp ve serum HDL kolesterol düzeylerini artırarak ateroskleroz riskini azaltmada etkilidir. Bir diğeri morfolojik değişiklikleri azaltarak ve pankreas beta hücre bütünlüğünü koruyarak diyabette terapötik ve koruyucu etki gösterir. Ayrıca yüksek antioksidan aktivitesine sahip olduğu ve karaciğer enzim aktivitelerini faydalı bir şekilde değiştirebildiği de bildirilen diğer bazı önemli etkileri arasındadır (Dahri ve ark., 2005; Nader ve ark., 2010; Kanter ve ark., 2009; Tuluçe ve ark., 2009; Pari ve Sankaranarayanan, 2009).

### **ÇÖREK OTUNUN ANTİTÜMORAL ETKİSİ**

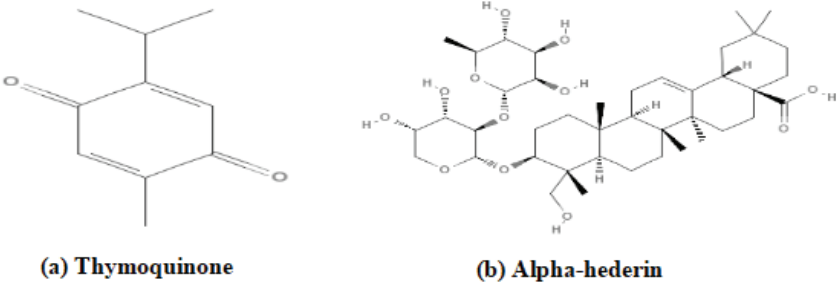
*N. sativa* tohumlarında uçucu yağlar, proteinler, alkaloidler ve saponinler gibi birçok aktif bileşen bulunmaktadır (Ali ve Blunden, 2003). Ghosheh vd. (1999), çörek otu yağında yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile aktif bileşenlerden timokinon, ditimokinon, timohidrokinon ve timolun önemli düzeyde bulunduğunu bildirmektedir. Tohumların biyolojik aktivitelerinin çoğu, uçucu yağın ana bileşeni olan ve sabit yağda da bulunan timokinondan (Şekil 1a) kaynaklanmaktadır (Ali ve Blunden, 2003). Timokinon, güçlü antioksidan, anti-kanserojen

ve anti-mutajenik ajan olarak kabul edilir (Badary ve ark., 2003; Bourgou ve ark., 2008; Khader ve ark., 2010). *N. Sativa*'dan elde edilen timokinonun, özellikle deney hayvanlarına ağızdan verildiğinde nispeten güvenli bir bileşik olduğu bildirilmektedir (Al-Ali ve ark., 2008). *N. sativa* tohumlarından izole edilen bir pentasiklik triterpen saponin (Şekil 1b) olan alfa ( $\alpha$ )-hederinin de güçlü *in vivo* antitümör aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Huat ve Swamy, 2003).

### **N. sativa'nın anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkileri**

*N. sativa*'nın güçlü anti-kanser potansiyeli, farklı hücre hatları ve hayvan modelleri kullanılarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yoluyla iyi bir şekilde belirlenmiştir. Ratlar üzerine yapılan çalışmada Sri Lanka'da geleneksel olarak kullanılan *N. sativa* (tohumlar), *Hemidesmus indicus* (kökler) ve *Smilax glabra*'dan (rizom) oluşan, kaynatma ile elde edilen sıcak su karışımının 10 hafta boyunca ratlara 4-6-8 g/kg/gün dozunda oral olarak verilmesi sonucunda dietilnitrozamin ile indüklenen hepatokarsinogenezi iyileştirdiği, dietilnitrozamin kaynaklı hepatoselüler adenoma karşı uzun vadeli bir korumaya yol açtığını göstermiştir (Iddamaldeniya ve ark., 2003; Iddamaldeniya ve ark., 2006; Samarakoon ve ark., 2010). Ayrıca, *N. sativa* (tohumlar), *H. indicus* (kökleri) ve *S. glabra*'dan (rizomu) oluşan polih herbal karışımının 5-50 mg/ml oranında oral uygulamasının anti-kanser insan hepatom HepG2 hücre hattında sitotoksik etkiler uyguladığı bildirilmektedir (Thabrew ve ark., 2005). Bu duruma *N. sativa*'nın güçlü antioksidan özelliğinin ve sitotoksik özelliğinden ya da içerdiği diğer aktif biyolojik komponentlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

**Şekil 1.** *N. sativa*'dan izole edilen anti-tümör ajanlarının kimyasal yapısı (Khan ve ark., 2011).



### **N. sativa'nın antioksidan ve sitotoksik etkileri**

Yapılan araştırmalarda *N. sativa*'nın antioksidan ve sitotoksik etkileri olduğu da bildirilmektedir (Majdalawieh ve Fayyad, 2016). Swamy ve Tan (2000), *N. sativa*'nın sulu bir ekstraktının ve *N. sativa* tohumlarının

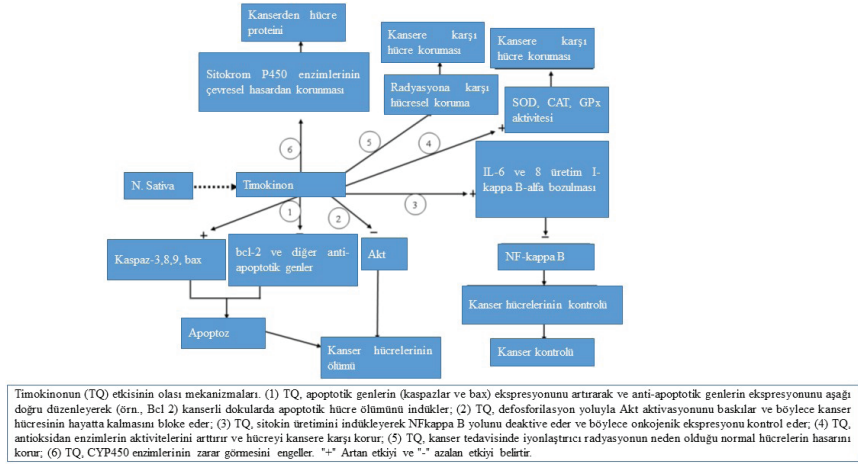
(50 mg / ml) bir etil asetat kromatografik fraksiyonunun çeşitli kanser hücreleri türlerinde (HepG2, MOLT4 ve LL / 2) potansiyel anti-kanser özelliklerine sahip olduğunu ve önemli sitotoksik etkilere neden olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca Anti-proliferatif etkilerinin yanı sıra, N. sativa tohumlarının hem sulu hem de etanolik özütlerinin, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında ve yokluğunda MCF-7 hücreleri üzerinde önemli sitotoksik etkilere neden olduğu bulunmuştur (Farah ve Begum, 2003). Bununla birlikte, N. sativa'nın etanolik özütü, sulu özütle karşılaştırıldığında MCF-7 hücrelerine karşı daha fazla etki gösterdi (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında LC50 değerleri sırasıyla 377 mM ve 725 mM).

### **N. sativa'nın tümör hücreleri üzerine anti-mutajenik etkileri**

Etki mekanizması karmaşık olsa bile çörek otunun tümör hücreleri üzerine mutajenik etkisi de olduğu bildirilmektedir. Araştırmacılar, N. sativa'nın doğrudan etkili bir mutajen olan N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) karşı sitoprotektif veya antimutajenik aktiviteye sahip olmasa bile kromozomal aberasyonları nedeniyle MNNG mutajenitesine karşı inhibe edici bir etki yaptığını bildirmektedirler (Khader ve ark., 2007; Khader ve ark., 2010). Çörek otunun MNNG'ye karşı gösterdiği anti-mutajenik etkilerin, MNNG'yi bozan detoksifiye edici enzimlerin olası indüksiyonuna, MNNG ile kimyasal etkileşime veya emilimine (veya elektrofilik bozunma ürünleri), DNA replikasyonunun bağlılığına veya geliştirilmiş DNA onarımına atfedildi.

### **N. sativa'nın kansere karşı moleküler mekanizmaları**

Kanserler, genetik değişikliğin neden olduğu anormal hücre büyümesidir. Bu nedenle, anti-kanser aktivitesine sahip herhangi bir ajan, ya genetik materyali değişime karşı korur ya da genetik olarak değiştirilmiş kanser hücrelerini öldürür. N. sativa'dan elde edilen aktif bileşenler (esas olarak timokinon=TQ), çeşitli moleküler yollarla onları öldürmeye yardımcı olmak için kanser hücresine etki eder (Khan ve ark., 2011 ) (Şekil 3). El-Mahdy ve ark., (2005) TQ'nun apoptozu indüklediğini, mitokondriyal membran potansiyelini bozduğunu ve HL-60 hücrelerinde kaspaz 8, 9 ve 3'ün aktivasyonunu tetiklediğini bildirmektedir. Bunu da TQ tarafından indüklenen apoptoz, genel bir kaspaz inhibitörü olan z-VAD-FMK tarafından inhibe edilerek yapar (kaspaz-3'e özgü bir inhibitör, z-DEVD-FMK; aynı zamanda kaspaz-8'e özgü bir inhibitör olan z-IETD-FMK). Buna ilaveten, HL-60 hücrelerinin TQ işlemi, Bax'ın yukarı regülasyonu ve Bcl2 proteinlerinin aşağı regülasyonu nedeniyle Bax / Bcl2 oranlarında belirgin bir artışa neden olur. TQ ile indüklenen apoptozun, kaspaz-8'in bir yukarı akış aktivatörü olarak hareket ettiği ve aktive kaspaz-8'in TQ ile indüklenen apoptoz sırasında sitokrom c salımını başlattığı kaspaz 8, 9 ve 3'ün aktivasyonu ile ilişkili olduğunu gösterdi (El-Mahdy ve ark., 2005; Khan ve ark., 2011).

**Şekil 2.** (Khan ve ark., 2011'den aldım Antitümoral effect black seed 2 dosyası)

NF-kappa B, bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynar ve NF-kappa B'nin yanlış düzenlenmesinin kanserle bağlantılı olduğu bulunmuştur (Albensi ve Mattson, 2000). Sethi vd. (2008), TQ'nun tümör nekroz faktörünün neden olduğu NF-kappa B aktivasyonunu doza ve zamana bağlı bir şekilde bastırıldığını ve çeşitli kanserojenler ve enflamatuar uyarıların neden olduğu NF-kappa B aktivasyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Ayrıca TQ'nun Akt yolunu kontrol etmede aktif olduğu da bildirilmiştir (Yi ve ark., 2008; Xuan ve ark., 2010).

Birçok çalışma, N. sativa yağının veya TQ'nun antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) glutasyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırdığını göstermiştir (Ebru ve ark., 2008; Barron ve ark., 2008). N. Sativa'nın kanseri önleyici özelliklere ek olarak, bileşenleri kanser koruyucu rollere de sahiptir. Muzandu ve ark. (2008) N. sativa yağ uygulamasının CCl4 aracılı CYP (ilaç metabolize eden sitokrom P450 enzimleri) baskılanmasına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Radyoterapi, insan kanserlerini tedavi etmek için en yaygın stratejilerden biridir, ancak bu tedavi normal doku için bir şekilde risklidir. Cemek ve ark. (2006), N. sativa ve glutasyon tedavisinin radyasyonun etkilerini önemli ölçüde antagoneze ettiğini gösterdiğini bildirmektedirler.

## SONUÇ

N. sativa bileşenlerinin anti-kanser etkisinin geleneksel tıpta çok eski yıllarda da bilinmesine rağmen meknizması ile ilgili bilgiler yakın zamana kadar bulunmamaktaydı. Yapılan güncel araştırmalar ile antikanser mekanizması ile ilgili bulgular ortaya konulmaktadır. Bu derlemede

elde edilen bulgular, erek otunun kimyasal bileşiminin antikanser mekanizmaları üzerine yeni araştırmalar yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak; birçok araştırmacı, geleneksel tıbbın kansere karşı gelecek vaat eden yeni bir tedavi kaynağı olduğuna inanıyor ve N. sativa ile yapılan kapsamlı araştırmalar, yeni antikanser stratejilerinin keşfedilmesine katkıda bulunabilir.



**KAYNAKLAR**

- Al-Ali, A., Alkhawajah, A. A., Randhawa, M. A., & Shaikh, N. A. (2008). Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 20(2), 25-27.
- Albensi, B. C., & Mattson, M. P. (2000). Evidence for the involvement of TNF and NF- $\kappa$ B in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse*, 35(2), 151-159.
- Ali, B. H., & Blunden, G. (2003). Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives*, 17(4), 299-305.
- Aljabre SHM, MA, Randhawa N, Akhtar OM, Alakloby AM, Alqurashi A and Aldossary A (2005) Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol.* 101: 3116-119.
- Badary, O. A., Taha, R. A., Gamal El-Din, A. M., & Abdel-Wahab, M. H. (2003). Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug and chemical toxicology*, 26(2), 87-98.
- Barron, J., Benghuzzi, H., & Tucci, M. (2008). Effects of thymoquinone and selenium on the proliferation of mg 63 cells in tissue culture. *Biomedical sciences instrumentation*, 44, 434-440.
- Bourgou, S., Ksouri, R., Bellila, A., Skandrani, I., Falleh, H., & Marzouk, B. (2008). Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *Comptes Rendus Biologies*, 331(1), 48-55.
- Bulca, S. (2014). Çörek Otunun Bileşenleri ve Bu Yağın ve Diğer Bazı Uçucu Yağların Antioksidan Olarak Gıda Teknolojisinde Kullanımı. *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 11(2), 29-36.
- Cemek, M., Enginar, H., Karaca, T., & Ünak, P. (2006). In Vivo Radioprotective Effects of *Nigella sativa* L Oil and Reduced Glutathione Against Irradiation-Induced Oxidative Injury and Number of Peripheral Blood Lymphocytes in Rats. *Photochemistry and photobiology*, 82(6), 1691-1696.
- Cooper, C. (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1151-1210.
- Ebru, U., Burak, U., Yusuf, S., Reyhan, B., Arif, K., Faruk, T. H., ... & Kemal, E. (2008). Cardioprotective effects of *Nigella sativa* oil on cyclosporine A-induced cardiotoxicity in rats. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 103(6), 574-580.
- Ghosheh, O. A., Houdi, A. A., & Crooks, P. A. (1999). High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and

- related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 19(5), 757-762.
- Global Burden of Disease Collaborative Network. 2018. *Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results*. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018.
- Hosseini, A., & Ghorbani, A. (2015). Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna journal of phytomedicine*, 5(2), 84.
- Houghton PJ, Zarka R, De lasHeras B and Hoult JR (1995) Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Medica* 61: 33-36.
- Huat, B. T. K., & Swamy, S. M. K. (2003). Intracellular glutathione depletion and reactive oxygen species generation are important in  $\alpha$ -hederin-induced apoptosis of P388 cells. *Molecular and cellular biochemistry*, 245(1-2), 127-139.
- Iddamaldeniya, S. S., Thabrew, M. I., Wickramasinghe, S. M. D. N., Ratnatunge, N., & Thammitiyagodage, M. G. (2006). A long-term investigation of the anti-hepatocarcinogenic potential of an indigenous medicine comprised of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra*. *Journal of carcinogenesis*, 5, 11.
- Iddamaldeniya, S. S., Wickramasinghe, N., Thabrew, I., Ratnatunge, N., & Thammitiyagodage, M. G. (2003). Protection against diethylnitrosoamine-induced hepatocarcinogenesis by an indigenous medicine comprised of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra*: a preliminary study. *Journal of Carcinogenesis*, 2, 6.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). *Global cancer statistics*. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.
- Khader, M., Bresgen, N., & Eckl, P. M. (2010). Antimutagenic effects of ethanolic extracts from selected Palestinian medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), 319-324.
- Khan, A., Chen, H. C., Tania, M., & Zhang, D. Z. (2011). Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin). *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(5S).
- Khan, A., Chen, H. C., Tania, M., & Zhang, D. Z. (2011). Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin). *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(5S).
- Kumari, M. (2020). UNIT 1. NUTRITION IN CANCER. Lecture Notes\_Therapeutic Nutrition Amity Institute of Food Technology, AMITY University. Erişim Tarihi: 16.12.2020).[https://www.researchgate.net/publication/338685968\\_Cancer\\_notes](https://www.researchgate.net/publication/338685968_Cancer_notes).

- Muzandu, K., Ibrahim, Z. S., Ishizuka, M., Soliman, M., ElBohi, K., Wageh, S., ... & Fujita, S. (2008). Protection by *Nigella sativa* against carbon tetrachloride-induced downregulation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats.
- Nasır, Z., Abıd, A.R., Hayat, Z. & Shakoor, H.I. (2005). Effect of kalongi (*Nigella sativa*) seeds on egg production and quality in white Leghorn layers. *Journal of Animal and Plant Sciences* 15: 22-24.
- Nurgali, K., Jagoe, R. T., & Abalo, R. (2018). Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae?. *Frontiers in pharmacology*, 9, 245.
- Roser, M., & Ritchie H. (2015) - "Cancer". (This article was first published in July 2015; updated in April 2018 with latest cancer data for the year 2017 – and revised substantially in November 2019) Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/cancer>' (Online Erişim:16.12.2020).
- Rusmarilin, H., Lubis, Z., Lubis, L. M., & Barutu, Y. A. P. (2019). Potential of natural antioxidants of black cumin seed (*Nigella sativa*) and sesame seed (*Sesamum indicum*) extract by microencapsulation methods. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 260, 1, p. 012097). IOP Publishing.
- Samarakoon, S. R., Thabrew, I., Galhena, P. B., De Silva, D., & Tennekoon, K. H. (2010). A comparison of the cytotoxic potential of standardized aqueous and ethanolic extracts of a polyherbal mixture comprised of *Nigella sativa* (seeds), *Hemidesmus indicus* (roots) and *Smilax glabra* (rhizome). *Pharmacognosy research*, 2(6), 335.
- Sethi, G., Ahn, K. S., & Aggarwal, B. B. (2008). Targeting nuclear factor- $\kappa$ B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Molecular cancer research*, 6(6), 1059-1070.
- Shah, S., & Kasturi, S. R. (2003). Study on antioxidant and antimicrobial properties of black cumin (*Nigella sativa* Linn). *Journal of food science and technology*, 40(1), 70-73.
- Sufya, N. M., Walli, R. W., Wali, F. M., Alareiba, M. S., & Doro, B. M. (2014). Studies of the antimicrobial activity of Black Seed Oil from *Nigella Sativa* on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Libyan J Med Res*, 8(1), 59-68.
- Sultan, M. T., Butt, M. S., Anjum, F. M., Jamil, A., Akhtar, S., & Nasir, M. (2009). Nutritional profile of indigenous cultivar of black cumin seeds and antioxidant potential of its fixed and essential oil. *Pak J Bot*, 41(3), 1321-1330.

- Swamy, S. M. K., & Tan, B. K. H. (2000). Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. *Journal of ethnopharmacology*, 70(1), 1-7.
- Tufan, T., Arslan, C., 2019. Kanatlıların Beslenmesinde Alternatif Yem Katkı Maddesi Olarak Çörek Otu Kullanımı. 3. Uluslararası Tarım, Hayvancılık ve Kırsal Kalkınma Kongresi 20-22 Aralık 2019 Van.
- Tufan, T., Arslan, C., Sarı, M., & Kaplan, O. (2015). Effect of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds or black cumin oil addition to Japanese quail diets on growth performance, carcass traits and some blood parameters. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(4), 593-599.
- Tuluçe, Y., Ozkol, H., Sogut, B., & Celik, I. (2009). Effects of *Nigella sativa* L. on lipid peroxidation and reduced glutathione levels in erythrocytes of broiler chickens. *Cell Membranes and Free Radical Research*, 1(3), 95-99.
- Xuan, N. T., Shumilina, E., Qadri, S. M., Götz, F., & Lang, F. (2010). Effect of thymoquinone on mouse dendritic cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 25(2-3), 307-314.
- Yi, T., Cho, S. G., Yi, Z., Pang, X., Rodriguez, M., Wang, Y., ... & Liu, M. (2008). Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Molecular cancer therapeutics*, 7(7), 1789-1796.

# Bölüm 73

## VARROA İLE MÜCADELE YÖNTEMLERİ\*



*Adnan AYAN<sup>1</sup>*

*Osman Selçuk ALDEMİR<sup>2</sup>*

*Özlem ORUNÇ KILINÇ<sup>3</sup>*

---

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, adnanayan@yyu.edu.tr

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, oselcuk9@hotmail.com

3 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp Meslek Yüksekokulu, Van, Türkiye, ozlemkilinc@yyu.edu.tr

\*Bu Çalışmada "Aydın Bölgesindeki Bal Arılarında (*Apis mellifera*) Bulunan *Varroa destructor*'un (Akar: Varroidae) Genetik Karakterizasyonu" adlı 458175 Nolu Doktora tezinden yararlanılmıştır.



## GİRİŞ

Bal arıları (*Apis mellifera*) dünya genelinde ticari olarak yetiştiriciliği yapılan en değerli bir böcek türüdür. Bal arıları çok önemli bir besin kaynağı olan balı ürettikleri için ekonomik değeri olan böceklerdir (Allsopp ve ark. 2008). (Resim 1).



**Resim 1.** *Bal Arısı (Apis mellifera)*. (WEB\_1, 2020)

Türkiye 7,9 milyon kovan varlığı ile dünya csdr. Ülkemizin kovan başına bal üretimi 14,36 kg'dır. Türkiye arıcılık verileri tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Türkiye Arıcılık Verileri 2020 (WEB\_2, 2020)

YIL	Arılı Kovan			Bal Üretimi	Bal verimi	Balmumu
	Eski Kovan (adet)	Yeni Kovan (adet)	TOPLAM (adet)	(ton)	(kg/kovan)	(ton)
2002	180.232	3.980.660	4.160.892	74.554	18	3.448
2003	190.538	4.098.315	4.288.853	69.540	16	3.130
2004	162.660	4.237.065	4.399.725	73.929	17	3.471
2005	157.059	4.432.954	4.590.013	82.336	18	4.178
2006	146.950	4.704.733	4.851.683	83.842	17	3.484
2007	135.318	4.690.278	4.825.596	73.935	15	3.837
2008	137.963	4.750.998	4.888.961	81.364	17	4.539
2009	128.743	5.210.481	5.339.224	82.003	15	4.385
2010	137.000	5.465.669	5.602.669	81.115	15	4.148
2011	149.020	5.862.312	6.011.332	94.245	16	4.235
2012	156.777	6.191.232	6.348.009	89.162	14	4.222
2013	183.265	6.458.083	6.641.348	94.694	14	4.241
2014	193.825	6.888.907	7.082.732	103.525	14	4.053
2015	222.635	7.525.652	7.748.287	108.128	14	4.756
2016	220.882	7.679.482	7.900.364	105.727	13	4.440
2017	194.406	7.796.666	7.991.072	114.471	14	4.488
2018	203.922	7.904.502	8.108.424	107.920	13	3.987
2019	198.992	7.929.368	8.128.360	109.330	13	3.791

Türkiye gibi bazı ülkelerde göçer arıcılık yapılmaktadır. Göçer arıcılık ekolojik dengenin korunmasında endemik bitki çeşitliliğinin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. Bal arısı kolonileri bitkisel üretimde verim artışı sağlamak ve doğal tozlaşma ve amacıyla kiralanmaktadır. Bal yetiştiriciliğinde en önemli sorunlar arasında arı patojenleri yer almaktadır (Muz, 2008). *Varroa destructor* (Acari: Mesostigmata: *Varroidae*), bal arılarının ektoparaziter patojenidir. *V. destructor* olgunlaşmamış ve ergin bal arılarının hemolenfi ile beslenerek arıları büyük ölçüde zayıflatır veya öldürür. (Sammataro ve ark. 2000; Zhang, 2000; Ayan ve ark. 2017a; Ayan ve ark. 2017b, Ayan ve Aldemir 2018; Ayan ve ark. 2019). Arı yetiştiriciliğine zarar veren bu akar türünün oluşturduğu Varroosise tüm dünyada rastlanılmaktadır (Popa, 1982; Elzen ve ark. 2000). *V. destructor* arılara zarar veren, ekonomik açıdan önemli bir dizi virüs için bir vektördür ve bu virüsler ile *V. destructor* arasındaki etkileşim, dünya çapında bal arısı kolonisi kayıplarında en önemli tek faktör olarak kabul edilir (Dynes et al 2020). (Resim 2).





**Resim 2.** *Varroa destructor* akarı (WEB\_3, 2020)

Varroa ile mücadelede farklı yöntemler uygulanmaktadır. Mücadele yöntemleri kimyasal, mekanik ve biyolojik yöntemler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Sıcaklık dahil fiziksel koşullar, nem, koloni boyutu, koloni durumu, yılın zamanı vb., kullanılan herhangi bir kontrol yönteminin veya ürünün etkinliğini etkiler.

### **KORUNMA YOLLARI**

Varroa ile mücadele ederken ilaç kullanmaktan olabildiğince kaçınılmalıdır. Hastalığı tedavi etmekten ziyade arıları hastalıklara karşı korumak gerekir. Bunun için; 1) Koloniler Varroa yönünden kontrol edilmeli, sonbahar ve ilkbahar bakımları düzenli bir şekilde yapılmalıdır. 2) Gezgin arıcılık kontrol altında tutulmalıdır. 3) Kovanların diziliminde arıların girecekleri kovanları şaşırmasını önlemek için tedbirler alınmalı. 4) Zayıf kolonilerin buldukları kovanlarda yağmacılığı önlemek için uçuş deliği daraltılmalıdır. 5) Kolonilerin zayıf düşmelerini önlemek için beslenmelerine dikkat edilmeli. 6) Ağır enfeste koloniler imha edilmelidir (WEB\_4, 2020).

### **KİMYASAL MÜCADELE**

Varroa ile mücadelede en sık kullanılan yöntemler kimyasal olanlardır ancak burada önemli nokta akarı öldüren ama aynı zamanda insanları veya arıları da zehirlemeyen, ayrıca balı kirletmeyen kimyasallar bulmaktır. Kimyasal mücadele uygulaması kolay ve ekonomik olduğu için tercih edilmektedir. Fakat insan sağlığı üzerindeki etkileri tam olarak netlik kazanmamıştır. Kimyasal olarak en sık kullanılanlar sentetik olan pestisitlerdir (WEB\_5, 2020). Kimyasal pestisitlerin kullanımındaki en önemli sorunlardan biri de Varroalarda bu ilaçlara karşı direncin gelişebilmesidir ki buda Varroa ile mücadeleyi çıkmaza sokabilir (Sammataro ve ark. 2005).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda yasal olarak izin verilmediği halde ballarda çeşitli antibiyotik kalıntısı bulunmuştur. Kalıntı konusunda sadece Türkiye değil diğer birçok ülkede de balda kalıntı sorunu yaşanmaktadır. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından yayımlanan Ulusal Kalıntı İzleme Planı’nın da ve balda aranan kimyasallar ve izleme metodu tespit limiti değerleri tablo 2’de gösterilmiştir.

*Tablo 2 (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Ulusal Kalıntı İzleme Planı 2018)  
Balda Aranan Kimyasallar ve İzleme Metodu Tespit Limiti (WEB\_6, 2018)*

1	3	7	
KONTROL EDİLECEK MADDE GRUBU	ARANACAK MADDE /KALINTI	İZLEME METODU TESPİT LİMİTİ [ $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ]	
A6	Kloramfenikol+ Nitrofuranlar+ Nitroimidazoller		
	KLORAMFENİKOL	kloramfenikol	0,3
	NİTROFURAN	AOZ	-
		AMOZ	-
		AHD	-
SEM		-	
B1+B2c			
B1	TETRASİKLİN GRUBU	Tetrasiklin	
		Oksitetrasiklin	
		Klortetrasiklin	
		Doksisiklin	
SÜLFONAMİD GRUBU	Sulfamerazin	20	
	Sulfatiazol	20	
	Sulfametazin	10	
	Sulfametaksazol	20	
	Sulfadimektoksin	5	
	Sulfadiazin	10	
	BETALAKTAM GRUBU	Ampisilin	25
		Amoksisilin	25
	STREPTOMİSİN GRUBU	Streptomisin	30
	MAKROLİD GRUBU	Filosin	20
		Eritromisin	20
		Tilmikosin	20
		Spiramisin	20
		KİNOLON GRUBU	Enrofloksasin
	Siprofloksasin		20
Danofloksasin	20		
Marbofloksasin	20		
Sarafloksasin	20		
Diflofloksasin	20		
nalidiksikasit	20		
Flumequin	20		
Oksolinik asit	20		

B2c	KARBAMATLAR	karbaril	50
		karbofuran	100
		Methiocarb	10
	PYRETROIDLER	metomil	100
		propoksür	50
		Sipermetrin	10
B2f	DİĞER FARMAKOLOJİK AKTİF MADDELER	Fumagilin	
	B3a+B3b+B3c		
B3a	ORGANOKLORLU MADDELER	Beta-Endosulfan	10
		Bromopropylate	10
		Amitraz ve metabolitleri	200
B3b	ORGANOFOSFORLU MADDELER	Parathion-methyl	10
		Malathion	10
		Diazinon	10
		Dichlorvos (DDVP)	10
		Chlorpyrifos	10
		Coumaphos	10
B3c	KİMYASAL ELEMENTLER	Kurşun	10,6
		Bakır	8
		Kadmiyum	4,2
		Çinko	14,7
B3f	DİĞER MADDELER	Naftalin	5

Varroa ile mücadelede yıllar içinde değişik kimyasal savaşım yöntemleri uygulanmıştır (Elzen ve ark, 1988; Milani, 1995; Eischen, 1998; Samataro ve ark 2000).

Özellikle; son 15 yıldır Varroa ya karşı en çok kullanılan sentetik akarisitler organik fosforlu koumafos, pyretroitler tau-fluvalinat ve flumetrindir. Bunun yanı sıra amitraz da kullanılmıştır (Milani ve Barbattini, 1988; Milani ve Lob, 1998; Demirel ve ark. 2019).

Varroasis'in kontrolünde arıcılarımızın % 53'ü amitraz, % 30'u tau-fluvalinat, % 13'ü koumafos kullanmışlardır. Ayrıca % 4'ü ise formik asit kullandıklarını bildirmişlerdir. % 90'ı ise ilaçlama zamanını erken ilkbaharda, geç sonbaharda uyguladıklarını bildirmişlerdir. (Aydın ve ark, 2003).

### Amitraz

Amitraz insektisit ve akarisit özelliklere sahip hem hayvanlardaki hem de ekinlerdeki pestisitleri kontrol etmek için tüm dünyada kullanılan sen-

tetik bir bileşiktir. Meyve mahsullerindeki kırmızı örümcek akarlarından kenelere, bitlere veya çiftlik hayvanlarına kadar geniş yelpazesi sayesinde farklı birçok koşul için uygundur (Yılmaz ve Yıldızdas, 2003). Amitraz alfa-2 adrenerjik agonisttir Uyuklama, poliüri, solunum baskılanması, koma, konvülsiyon, miyozis, kusma, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi görülmektedir (Yılmaz ve Yıldızdas, 2003).

### **Koumafos**

Koumafos içeren ilaçlar ile bal arılarında hem Varroa hem de arı biti enfestasyonlarının mücadelesi tüm dünyada başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Organik fosforlu bir insektisit olan koumafos sistemik etkiye sahiptir. Ayrıca Varroa mücadelesinde kullanıldığında yan etkisinin bulunmadığı (Akkaya ve Vurusaner, 1997) ve arılar için toksitesinin düşük olduğu da bildirilmiştir (Frilli ve ark, 1991).

### **Flumetrim**

Flumetrim parazitlerin % 95'ini öldürür, ama kuluçka hücre içindeki larvalara etki etmez. Ayrıca çoğalma evresinde bulunan parazitlere de etki etmez. 45 gün boyunca kovan içinde etkinliğini devam ettirir. Çoğalma evresinden 15 gün geçtikten sonra çıkan akarların jenerasyonlarını da ortadan kaldırır. (Girişgin ve Aydın, 2010).

### **Fluvalinat**

*Varroa destructor* 15 yıl önce fluvalinat a karşı dirençli hale gelmiş durumdadır. Flumetrim ve Acrinatrın gibi diğer piretroitlere karşı çapraz dirençte mevcuttur. Koumafos gibi organik fosforlu ve amitraza karşı bazı akarların direnç geliştirdiği gözlenmiştir. Dirençli akar popülasyonu artabilir ve tahmin edilemeyecek sonuçlar doğurabilir (Sammataro ve ark, 2005; Trouiller, 1998; Lodesani, 2004; Milani, 2001). Ruhsatlı yerli ve ithal Varroa ilaçları tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Ruhsatlı Varroa İlaçları, 2018 (WEB\_7, 2018)

<b>TİPİ</b>	<b>ADI</b>	<b>ETKEN MADDE</b>	<b>FARMASÖTİK ŞEKİL</b>
İthal	<b>APISTAN %10</b>	Tau-fluvalinate	Şerit
İthal	<b>ABvarBio</b>	Timol	Tablet
İthal	<b>FLUMEVAR</b>	Flumethrin	Şerit
İthal	<b>APIVAR</b>	Amitraz	Şerit
Yerli	<b>ARIFOR</b>	Formik asit	Pat
Yerli	<b>BIYOVAR-T</b>	Timol	Sünger
İthal	<b>AB VAR C</b>	Koumafos	Tablet
İthal	<b>ECOSTOP</b>	Timol/mentol	Tablet
İthal	<b>VAROSTOP</b>	Flumethrin	Şerit
İthal	<b>APIGUARD</b>	Timol	Jel
Yerli	<b>FORBEEVAR</b>	Formik asit	Jel
Yerli	<b>THYMOSET</b>	Timol	Toz
İthal	<b>THYMOVAR (KOVANIÇI SÜNGER)</b>	Timol	Sünger
Yerli	<b>VARROSET</b>	Amitraz	Tütsü Kağıdı
Yerli	<b>FORMİSET</b>	Formik asit	Şerit
İthal	<b>BAYVAROL</b>	Flumethrin	Şerit
Yerli	<b>RULAMIT-VA</b>	Amitraz	Tütsü Kağıdı
Yerli	<b>VARROASON</b>	Amitraz	Tütsü Kağıdı

Kimyasal ilaçlamada son yıllarda organik fosforlu, formamidin ve sentetik pyretroidler ön plana çıkmıştır. Özellikle Coumaphos, Amitraz, Flumethrin ve Fluvalinat en fazla kullanımda olanlardır. Klasik anlamda ilaçlı mücadele erken ilkbahar ve geç sonbahar ilaçlaması önerilirken, yavaş salınlı plastik şerit preparatların 8 haftalık erken sonbaharda (bal hasadını takiben) toplu mücadelede kullanımı, ilaç kullanımının yılda tek sefere düşürülebileceğini göstermiştir. Ortam çevre ısısının günlük 12 °C altına inmesi kovan içinde arıların kış salkımı oluşturmamasından sonra ilacın görevini yapmayacağını iyi bilinmesi gerekmektedir (Ellis, 2001; Girişgin ve Aydın, 2010). Varroa direnci oluşmaması için 2-3 yılda bir ilaç değişimi yapılmalıdır (Aydın, 2012).

Tedavi sonucunda akarazitler arı kovanında kalıntı bırakmaktadır. Bu sentetik bileşikler saf bal imajını zedelemektedir. Kalıntının miktarını kullanılan maddenin yıl boyunca kullanım sıklığı etkilemektedir. Maver ve Poklukar, (2003) yılında yapmış oldukları çalışmada amitraz ve kaomofos kullanımının balda kalıntı durumunu değerlendirmiş ve balda kalıntı bıraktığını göstermişlerdir.

## **ORGANİK ASİTLERİN KULLANIMI**

Organik asitler Varroa ile mücadelede en çok kullanılan biyo-pestisidlerdir. Koloniye uygun bir zamanda ve dozda uygulandıklarında kolonide bulunan ergin arı, ana arı ve yavrularda olumsuz bir etki oluşturmadığı bildirilmiştir (Mert ve ark, 2007).

### **Formik Asit (HCOOH)**

Renksiz, uçucu özelliğe sahip ve zayıf karakterde bir organik asittir (Akyol ve Özkök, 2005). Formik asit kısa süreli olarak veya uzun süreli olarak uygulanmaktadır. Formik asit konsantrasyonu kısa süreli uygulamalarda yüksek tutulmalıdır. Bir kez uygulandığında % 60-80 civarında, ikinci kez uygulandığı zaman % 90-95 oranında etkilidir. (Imdorf ve ark, 1999).

Varroa mücadelesinde formik asidin buharlaşma özelliğinden yararlanılmaktadır. Formik asidin etkinliği açısından yavaş buharlaşması önemlidir ve ilacın etkinliği uygulama mevsimine, hava koşullarına, kabın kuluçkalığa olan uzaklığına ve buharlaşma kabının hacmine göre farklılık göstermektedir (Mert ve ark, 2007). 10-25 °C'ler arasında ki hava sıcaklığında uygulandığında sonuçlar başarılıdır. (Akyol ve Özkök, 2005). 30 °C'den yüksek sıcaklıklarda arı kaybı oluşmaktadır ve 10 °C'den düşük sıcaklıkta ilaç istenilen etkiyi göstermemektedir (Mert ve ark, 2007).

Formik asit sub-tropikal iklimlerde ve ilkbahar gibi hava sıcaklığının birden artmasından dolayı hızlı bir şekilde buharlaştığı ve Arı pupalarının ölmesine neden olduğu bildirilmektedir (Underwood and Currie, 2003; Gi-

rişgin ve ark, 2007).

Formik asiti kolonilerde kullanabilmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Formik asit balda doğal olarak (% 0,1-0,5) oranında olmasına karşın kalite ile ilgili sorunların oluşmaması için bal hasadı yapılmadan 6-8 hafta öncesinden uygulamanın tamamlanmış olması gerekir (Akyol ve Özkök, 2005). Formik asidin etkinliği % 60-92 arasında kullanım şekline göre değiştiği bildirilmektedir (Imdorf ve ark, 1997).

Formik asidin sprey şeklinde uygulanması etkili olmasına rağmen hızlı bir şekilde buharlaşmasından dolayı toksik etki artmaktadır (Imdorf ve ark, 1999).

### **Laktik Asit (CH<sub>3</sub>CHOH-COOH)**

Laktik asit, 15 ml laktik asit 85 ml su ile seyreltilerek hazırlanan karışım her çerçeveye 5 mL dozda püskürtülerek uygulanır. Uygulama zamanında çevre sıcaklığı 0-6 °C olmalıdır. Laktik asit petek gözlerini etkileyememektedir bu nedenle tedavi birkaç kez tekrarlanmalıdır. Organik asitlerde klasik tedavide kullanılan ilaçlar gibi kovanda balın bulunmadığı erken ilkbahar veya geç sonbaharda uygulanmalıdır. Çünkü bal bu asitlerin buharını çekmekte ve balın tüketiminde ağızda ekşi bir tat bırakmaktadır. Arıların bu tarz balları tüketmedikleri bildirilmektedir. Bir diğer hususta, bu asitlerin hazırlanış aşamasında toksik etkilerinden korunmak için solunmaması ve vücut ile temasından kaçınılması gerekliliğidir (Aldemir ve Bakırcı, 2014).

### **Oksalik Asit (H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)**

Oksalik asit akarlara karşı kullanılan en yaygın doğal akarisitlerden biridir (Okada ve Nekane, 1987; Popov ve ark. 1989). Oksalik asit yüksek etkinlik (>90 %) ve düşük kovan kontaminasyon riskinden dolayı *Varroa destructor*'u kontrol etmek için yaygın bir şekilde kullanılır. (Gregorc ve Planinc, 2001; Gregorc ve Planinc, 2002; Nanetti ve ark. 2003; Marinelli ve ark. 2006; Rademacher ve Harz 2006; Bacandritsos ve ark 2007; Ayan ve ark. 2019). Oksalik asit, kolonilere, arıların üzerine bir oksalik asit solüsyonu ve şekerli su çözeltisi püskürtülerek veya damlatılarak veya ısı ile kristalleri buharlaştırarak uygulanır (Rademacher ve Harz 2006).

## **ENTEGRE YÖNTEMLER**

### **Yavrulu Gözlerin Taşınması ve Tuzak Yöntemi**

Varroa'nın ürettiği ve çoğaldığı yer kapalı yavru gözleridir. Kapalı yavru gözlerinin alınması ile parazitte kovandan uzaklaştırılmış olur. Yavru gözlerinin uzaklaştırılmasında; kapalı olan işçi arı gözlerinin uzaklaştırılması ve kapalı erkek arı gözlerinin ise kovandan alınması şeklinde iki yöntemle yapılmaktadır (Büchler, 1997).

## **İşçi Arı Gözlerinin Kovandan Uzaklaştırılması**

Varroa çoğalmak ve yumurtlamak için kovandaki erkek arı gözlerini seçmesinin yanında işçi arıların bulunduğu gözleri de tercih etmektedir. Kovanda işçi arı gözlerine sahip peteklerin çıkartılıp imha edilmesi parazitini çoğalmasının önlenmesi açısından önemlidir. Çok fazla işçi arı gözünün çıkarılmasından dolayı koloni gelişimini negatif yönde etkilemektedir (Goodvin ve Eaton, 2001; Akyol ve Korkmaz, 2006).

## **Erkek Arı Gözlerinde Tuzaklama Yöntemi**

Varroa üremek için erkek arı gözlerini tercih etmektedir. Bu oran işçi arı gözlerine göre 10-12 kat daha fazla tercih edilmektedir. Bundan dolayı Varroa popülasyonu dengede tutulmaya çalışılmakta ve iki şekilde uygulanmaktadır. Birincisi koloniler belli zamanlarda kontrol edilip tüm kapalı erkek arı gözleri imha edilir ve yılda 5-6 defa tekrarlanmalıdır. İkincisi ise kovana erkek arı gözü bulunan petekler bırakılır. Bu peteklere ana arı hapsedilerek sadece dölsüz yumurta bırakması sağlanır. Daha sonra erkek arı gözünden oluşan bu petekler sırlandığı zaman kovandan alınarak imha edilir (Büchler, 1997; Akyol ve Korkmaz, 2006).

## **Tel Kafesli ve Çekmeceli Taban Uygulama Yöntemleri**

İşçi ve erkek arılar gelişimlerini tamamlayarak gözden çıkarken gözde bulunan Varroa yavrularının tamamı ise gelişimini henüz tamamlayamamıştır. Gelişimini tamamlamak üzere olanlar da arılarla birlikte gözden çıkarlar ama kendilerini idare edecek durumda değildirler. Kovan tabanında veya peteklerin değişik bölgelerinde gelişmelerini tamamlayabilirler. Bu şekilde olan varroalar arılı bölgeden uzak tutulabilirse ya açlıktan ya da soğuktan ölürlür. Çekmecenin üst kısmına arıların geçemeyeceği ancak Varroaların dökülebileceği bir tel ızgara gerilir. Izgaranın altına düşen ve tekrar arılar üzerine geçemeyen orada soğuk ve açlıktan ölürlür. Bu yöntemin Varroa popülasyonunu azaltma oranı % 14-28 arasında değiştiği bildirilmiştir (Akyol ve Korkmaz, 2006).

## **Isı Uygulamalarından Yararlanma**

Varroa'lar 34 °C'nin üzerindeki sıcaklıklara arı larva ve pupasından daha duyarlıdır. Ancak sıcaklık uygulamasının tüm kovanda uygulanması hem işçi arıların sıcaktan zarar görmesine hem de işçi arıların kovanda sıcaklığı düşürmek için hava sirkülasyonu yapmaları; gerek ergin arılar gerekse gözlerde yaşayan Varroa üzerine etkili olmamaktadır. Uygulamada kapalı yavrulu petekler 44 °C' de 4 saat bekletildikten sonra Varroaların % 100'ünün pupaların ise % 5'inin öldüğü belirlenmiştir. Isı uygulamasının gözlerden çıkan arılarda deformasyonlara neden olacağı belirtilmektedir. Bu yöntemin ticari arıcılıkta fazla uygulama şansı bulunmamaktadır (Goodvin ve Eaton, 2001).

## Genç Ana Arı Kullanma Yöntemi

Varroa'nın üremek için erkek arı gözlerini tercih etmesi ve genç ana arı bulunan kolonilerde erkek arı göz sayısının az olması, erkek arı göz sayısı çok olsa bile genç ana arının dölsüz yumurta bırakma oranının az olması nedeniyle kovadaki erkek yavru sayısını ve böylece Varroa sayısını azaltmak amaçlanmaktadır. Farklı yöntemlerle birlikte kullanıldığında etkinlik ve başarı oranı artmaktadır (Akyol ve Korkmaz, 2006).

## Polen Tuzağı Kullanmak

Polen tuzakları tarladan dönen arıların güçlüğüle geçebildikleri kovan girişine veya altına yerleştirilen plastik veya metalden yapılmış düzeneklerdir. Kovana girebilmek için plastik levhadaki deliklerden geçen arılar polen yükünü bırakmak zorunda kalırlar hatta birçok durumda arılar üzerindeki Varroaların da tuzağa takılarak arılardan ayrılmak zorunda kaldıkları ve tuzak eleğinden alta düştükleri belirlenmiştir. Yöntem tek başına yüksek bir etkinliğe sahip olmayıp diğer yöntemlerle birlikte uygulanmasında yarar vardır (Çakmak ve ark, 2002).

## Erkek Yavru Gözü Üretimini Sınırlandırılması

Varroa üremek ve çoğalmak için erkek arı gözlerini tercih etmesi ve erkek arının gözden çıkış süresinin daha uzun olması nedeniyle parazit erkek arı gözünde daha çok çoğalabilmektedir. Erkek arı gözünün azaltılması dolayısıyla bu gözlerde çoğalan Varroanın da azaltılacağı anlamına gelmektedir. Erkek arı gözü sayısını azaltmak için yapılacak uygulamalar:

- a) Petek üzerinde bulunan erkek arı gözlü bölgelerin kesilip alınması
- b) Erkek arı gözü bulunan temel peteklerin kullanılmaması
- c) Dölsüz yumurta bırakma oranı az olan genç ana kullanılması (Akyol ve Korkmaz, 2006).

## BİYOLOJİK KONTROL

Biyolojik kontrolde toprakta bulunan insan ve memeli hayvanlar için zararsız (saprofit) olduğu bilinen mantarların entamopatojenik (böcek zararlısı) özellikleri keşfedilmeye başlanmıştır (Aydın, 2005).

*Metarhizium anisopliae* (*Entomophthora anisopliae*) dünyanın her yerinde bulunan toprak orijinli Hypomycetes sınıfında bir mantardır. *M. anisopliae* sporlanmış kolonilerinde yeşil renk hâkim olduğu için "Yeşil Muscardin" olarak tanımlanır. Aralarında *V. destructor*'un da olduğu 200'e yakın insekt-akar'ı (Uyuz, Kene, Sinek vb.) enfekte edilebilir. *M. anisopliae* sporları, (Conidia) bulunduğu zaman insan ve memeli hayvanlara zararlı olabilir. Patates Dekstroz Agarda (PDA) kolayca kültüre edilebilen sporlar -78 °C'de aylarca canlı saklanabilir, 25 °C ve % 85 nemde 13 saat içinde hızla üretilebilir. *Hirsutella thompsonii* ve *Metarhizium anisopliae*, *V. dest-*



*ructor*'un yoğun bulunduğu kovanlar ile laboratuvar ortamında denenmiş 4-6 gün içinde laboratuvar ortamında tüm *Varroa*'lar ölmüştür. Kovanlarda ise yavrusuz zamanda 7 günde % 90'ın üzerinde etkisi görülmüş bu etkinin tedavinin 42.gününde % 82 civarında devam ettiği görülmüştür. Balda herhangi bir kalıntı görülmediği gibi işçi arı ve özellikle kraliçe arıda herhangi bir istenmeyen etki görülmemiştir (Aydın, 2005; Kanga ve ark, 2002).

### **BİTKİSEL KAYNAKLI MÜCADELE**

Kimyasal mücadelede kullanılan akarisitlerin pek çoğunun yanlışı kullanımları sonucu, *Varroa* giderek bu ilaçlara karşı direnç kazanmakta, bu nedenle ilaçların etkinliği azalmaktadır (Boecking ve Spivak, 1999).

Ülkemizde arıcılıkla uğraşanların bir kısmı buldukları yörelerden topladıkları veya piyasadan temin ettikleri bitkisel kökenli maddelerle *Varroa* mücadelesi yapmaktadır. Akarasit özelliğine sahip 8-10 bitki türü, doğrudan veya birbirleri ile değişik oranda karıştırılarak kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılanlar tütün, ardıç katranı, kekik, okaliptüs, pireotu, ceviz yaprağı, lavanta, nane ve çam yaprağıdır (Girişgin ve ark, 2007).

Ardıç katranı bal ve bal mumunda insan sağlığına zararlı olarak kanserojen etki yapma ve balın tadını bozma riski vardır. Girişgin ve ark. (2007) ardıç katranı dumanı uygulaması sonucunda istenilen başarı sağlanamamıştır. Elde edilen toplam *Varroa* sayısı baz alınarak, dumanlamadan sonra çekmeceye düşen *Varroa* sayılarının toplamına göre; ardıç katranı dumanının *V. destructor*'a karşı etkinliği % 3.61 olarak tespit edilmiştir (Kumova, 2004; Kurt, 2007).

*Varroa* kontrolünde kullanılan sarımsak, tütün, ceviz, domates, acı pelin, sarıçam bitkilerinin bu parazite karşı % 50 -80 etkili olduğu belirlenmiştir. Çam yaprağının yakılması ile açığa çıkan eterik yağ ve bazı alkoloitlerin akar öldürücü etkisi de çok zayıftır. Greyfurt ve sedir yapraklarının karışımı ile elde edilen duman *Varroa* kontrolü için kullanılmıştır. Ceviz yaprağı dumanı ve polen tuzakları ile *Varroa* kontrolünün etkili olduğu; bu yöntemin fiziksel kontrol yöntemleri ile birleştirilerek uygulanması durumunda kolonilerde *Varroa* kontrolünün daha güvenli ve etkili yapılabileceği bildirilmektedir (Kumova, 2004; Kurt, 2007).

### **BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN UÇUCU YAĞLARIN VARROA KONTROLÜNDE KULLANIMI**

**Uçucu yağlar** (Aromatik yağlar, Eterik yağlar, Esanslar, Aetheroleum)

Kuvvetli kokulu, uçucu, yağimsı, oda sıcaklığında sıvı halde bulunan (bazen katılaşıp) karışımlardır. Bitkilerin çeşitli kısımlarında bulunurlar. Uçucu yağlar bitkilerde genellikle % 1-2, çoğu kez de < % 1 oranında bulunur (Kaya, 2013).

Esansiyel yağlar ucuz olarak temin edilebilen ve sağlık yönünden tehlikesiz maddelerdir. Ancak bu uçucu yağların uygulamalar sırasında standart duruma getirilebilmesi oldukça zordur. Laboratuvar koşullarında 150 den fazla uçucu yağ bileşiği Varroa kontrolünde test edilmiştir (Imdorf ve ark, 1999; Kumova, 2004; Ruffinengo ve ark, 2005; Kurt, 2007). Çeşitli ülkelerde Varroa kontrolünde Catnip yağı (*Napeta cataria*), Cinnomon yağı (*Cinnamomun cassia*), Citronella yağı (*Cynbopoga nardusun*), Eucalypt yağı (*Eucalypt globulus*), Melaleuca yağı (*Melaleuca leucadendron*), Patchouly yağı (*Hedeoma pulegioides*), Pennroyal yağı (*Mentha pulepium*), Peppermint yağı (*Mentha piperita*), Rosemary yağı (*Rosmariunus officinalis*), Spearmint yağı (*Menta spicata*), Tea tree yağı (*Melaleuca alternifolia*), Keklik üzümü yağı, Neem yağı (*Azadirachata indica*) ve kekik yağı (*Thymus vulgaris*) kullanılan esansiyel yağlardır (Kurt, 2007; Kumova, 2004). Bitkilerden hazırlanan bu maddeler akarlar karşı diğer entegre kullanım yöntemleriyle birlikte kullanılmalıdır. Bir defa yapılan uçucu yağ uygulamalarının genellikle Varroa popülasyonuna etkili olmadığını göstermektedir (Kurt, 2007; Kumova, 2004).

Thymol, doğal thyme yağını (*Thymus vulgaris*) içeren uçucu bir yağ maddesi olduğu için Varroa akarına karşı toksik bir etki göstermektedir (Imdorf ve ark, 1994; Lindberg ve ark, 2000).

Kekik (*Thymus vulgaris* L.): Önemli bir kısmını timol (% 30-50), karvakrol (% 1-5), p-simen (% 15-45) ve sitral oluşturur. % 1-3 borneol, kâfur, limonen, linalool,  $\beta$ -pinen, karyofillen, < % 1 bornilasetat, kamfen, ökaliptol, linalilasetat, terpineol, terpinilasetat vardır (Kaya, 2013).

Timol uygulaması 1984 - 1998 yılları arasında çeşitli araştırmacılar tarafından toz ve karışım şeklinde peteklerin aralarına veya petekler üzerinde petri içinde, 8-49 gün süre ile uygulandığında etkinlikte % 66 - 97,8 olarak belirlenmiştir (Kumova, 2004; Kurt, 2007).

Nane (*Mentha piperita* L.): Yapraklarda uçucu yağ, tanen, reçine- li maddeler, şekerler, flavonoidler, terpenoidler ve acı maddeler bulunur. Taze yapraklar % 0,5-1, kuru yapraklarda % 3 dolayında uçucu yağ içerir. Uçucu yağda bulunan başlıca maddeler şunlardır: Mentol (%40-50), Neomentol (% 3-3,5), Menton (% 15-20), İzomenton (% 2-3), Mentofuran (% 2-7), Mentilasetat (%3-5), Limonen (%2-3), Ökaliptol (%6-8), Pulegon (% 1), İzopulegol (% 0,5-0,8),  $\beta$ -Karyofillen (% 1),  $\alpha$ -Pinen (% 1-3,5),  $\beta$ -Pinen (% 1-2), Trans-sabinen hidrat (% 1) ,Germakren-D (% 1-2) , $\beta$ -Bourbone (Kaya, 2013).

Ökaliptus ağacı (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.): Kuru yapraklarda % 3-5 uçucu yağ, reçineler, acı maddeler, % 0.01 flavonoidler, metilflavon, ökaliptin, %2-4 triterpenoidler, floroglusinol-seskuiterpen-çifti maddeler, fazla miktarda tanen bulunur. Uçucu yağda %80-90 ökaliptol,

1,4-sineol, Gerianol, Kamfen, İzoborneol, Limonen (%0,5), Ödesmol, p-Simen (% 2,7),  $\alpha$ -Pinen (% 2,6), Pinokarveol, 1,4-Sineol, Terpinen-1-ol, Terpinen-4-ol gibi maddeler bulunmaktadır (Kaya, 2013).

Timol ve timol, okaliptus, kâfur ve mentol karışımı ürünlerin uygulama şekli ve dozları Varroa'lar için yüksek toksik etki oluştururken, arılar bu dozlardaki etkin maddeleri çok iyi tolere edebilmektedir. Kâfur gibi çok uçucu maddeler özel jeller içerisinde hazırlanarak kullanımı uygulamada karşılaşılan zorluklar ortadan kaldırılabilir. Araştırmalar, bu maddelerin doğru kullanımı sonucu balda oluşacak kalıntının eşik düzeyinin altında kaldığını göstermektedir (Kumova, 2004; Kurt, 2007). Bogdanov ve ark.'nın (1998) yapmış oldukları çalışmada balda timol seviyesi 0,02 mg/kg olarak bulmuşlardır. Uygulama mevsimine göre timolün balda bulunan seviyesi değişmektedir (Bogdanov ve ark, 1998).

## SONUÇ

Varroa akarının kontrolünde kimyasal, biyolojik, bitkisel kaynaklı mücadele ve entegre yöntemler uygulanmaktadır. Bazı kimyasalların bal arılarına hem olumsuz etkileri hem de Varroanın kimyasallara karşı direnç geliştirir. Ayrıca bal ve mumda kalıntı bırakabilir. Bu nedenle kimyasallara alternatif olarak organik asitler, biyolojik, bitkisel kaynaklı mücadele ve entegre yöntemler kullanılmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Akkaya H, Vuruşaner C. “Flumethrin ve Coumaphos’un Balarılarının Varroasis’ine Karşı Etkilerinin Koloni Yapısına Göre Sahada Belirlenmesi. *Acta Parasitologica Turcica*, 1997; 21: 83-86.
- Akyol E, Korkmaz A. Biological methods to control of the *Varroa destructor*. *Uludağ Bee Journal*, 2006; 6(2): 62-67.
- Akyol E, Özkök D. *Varroa (Varroa destructor)* Mücadelesinde organik asitlerin kullanımı. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2005; 5(4): 167-174.
- Aldemir OS, Bakırcı S. Bal Arısı Hastalıkları ve Zararlıları. Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Aydın, 2014; s 53-94.
- Allsopp MH, de Lange WJ, Veldtman R. Valuing insect pollination services with cost of replacement. *PLoS One*. 2008; 10: 3-9.
- Ayan A, Aldemir OS, Selamoglu Z. Analysis of COI Gene Region of *Varroa destructor* in Honey Bees (*Apis mellifera*) in Province of Siirt. *Turkish Journal of Veterinary Research*, 2017a; 1(1): 20-23.
- Ayan A, Aldemir OS. Genetic characterization of *Varroa destructor* (Family: *Varroidae*) prevalent in honeybees (*Apis mellifera*) in the province of Aydın in Turkey. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018, 6(1): 26-32.
- Ayan A, Tutun H, Aldemir OS. Control Methods against Varroa Mites. *International Journal of Advance Study and Research Work*, 2019; 2(11): 19-23.
- Ayan A, Ural K, Aldemir OS, Tutun H. Van Bölgesindeki Bal Arılarında (*Apis mellifera*) Görülen *Varroa destructor*’un Genetik Karakterizasyonunun Belirlenmesi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017b, 5(2): 78-84.
- Aydın L, Çakmak İ, Güleğen E, Korkut M. Güney Marmara Bölgesi Arı Hastalıkları ve Zararlıları Anket Sonuçları. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2003; 3(1): 37-40.
- Aydın L. *Varroa destructor*’un kontrolünde yeni stratejiler. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2005; 5(2): 59-62.
- Aydın L. *Varroa* İlaçları ve Kontrol Programı. International III. Muğla Beekeeping and Pine Honey Congress, 1-4 November 2012, Muğla Turkey.
- Bacandritsos N, Papanastasiou I, Saitanis C, Nanetti A, Roinioti E. Efficacy of repeated trickle applications of oxalic acid in syrup for varroosis control in *Apis mellifera* : Influence of meteorological conditions and presence of brood. *Veterinary Parasitology*, 2007; 148: 174-178.
- Boecking O, Spivak M. Behavioral defences of honey bees against *Varroa jacobsoni* Q. *Apidologie*, 1999; 30: 141-158.

- Bogdanov S, Imdorf A, Kilchenmann V. Residues in wax and honey after Apilife VAR (R) treatment. *Apidologie*, 1998; 29(6): 513–524.
- Büchler R. Trapping Combs with drone Brood for the Elimination of Varroa Mites. XXXV th International Apicultural Congress of Apimondia, 76/196, 1-6 Eylül 1997, Antwerp, BELÇİKA.
- Çakmak İ, Aydın L, Camazine S, Wells H. Polen Traps and Walnut-Leaf Smoke for Varroa Control. *American Bee Journal*, 2002; 142(5): 367-370.
- Demirel M, Keskin G, Kumral NA. Varroa Mücadelesinde Sentetik ve Organik Akarisitlerin Kullanım Olanakları. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2019; 19(1): 96-109.
- Dyness TL, Berry JA, Delaplane KS, Roode JC, Brosi B. Assessing virulence of *Varroa destructor* mites from different honey bee management regimes. *Apidologie*, 2020; 51: 276-289.
- Ellis M. Chemical Control of Varroa Mites. *Mites of Honey Bee* Edit. Webster TC, Delaplane KS. Dadant. Sons Inc. 2001, 179-196.
- Elzen PJ, Baxter JR, Spivak M, Wilson WT. Control of *Varroa jacobsoni* Oud. resistant to fluvalinate and amitraz using coumaphos. *Apidologie*, 2000; 31: 437-441.
- Frilli F, Milani N, Barbattini R, Greatti M, Chiesa F, Lob M, D'Agora M, Prota R, Floris L. The effectiveness of various acaricides in the control of *Varroa Jacobsoni* and their tolerance by honeybees. *Proceeding of the Corrent state and Development of Research in Apiculture*, Sassari, Italy, 25-26 October 1991; 59-77.
- Girişgin AO, Çakmak İ, Çakmak SS, Aydın L. Varroa'ya karşı ardıç katranı dumanı etkili mi? *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2007; 7(4): 132-134.
- Girişgin O, Aydın L. *Varroa destructor* ile Doğal Enfeste Balarılarında Organik Asitlerin Kullanımı ve Etkinliği. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2010; 16(6): 941-945.
- Goodvin M, Eaton VC. Control of Varroa. *A Guide for New Zealand Beekeepers*. New Zealand by Astra Print, Wellington, 2001, s 13-69.
- Gregorc A, Planinc I. Acaricidal effect of oxalic acid in honeybee (*Apis mellifera*) colonies. *Apidologie*, 2001; 32: 333-340.
- Gregorc A, Planinc I. The control of *Varroa destructor* using oxalic acid. *The Veterinary Journal*, 2002; 163: 306-310.
- Imdorf A, Bogdanov S, Ibanez O, Calderone NW. Use of Essential Oils for the Control of *V. jacobsoni* Honey Bee Colonies. *Apidologie*, 1999; 30: 209-228.
- Imdorf A, Charriere JD, Kilchenmann V, Tschan A, Bachofen B. The Integrated Control of Varroaosis without Using the Persistent Varroacide Substances. *The XXXV th International Apicultural Congress of Apimondia*, 369/176, 1-6 Eylül 1997, Antwerp, BELÇİKA.

- Imdorf A, Kilchenmann V, Mmacquelin C, Bogdanov S. Optimization of the use of ApiLife VAR to combat *Varroa Jacobsoni* Qud. in honey bee colonies. *Apidologie*, 1994; 25(1): 49-60.
- Kanga LHB, James RR, Boucias DG. *Hirsutella thompsonii* and *Metarhizium anisopliae* as potential microbial control agents of *Varroa destructor* a honey bee parasite. *Journal of Invertebrate Pathology* 2002; 81: 175-184.
- Kaya S. Tıbbi Botanik ve Tıbbi Bitkiler, 2. Baskı. Ankara Medisan Yayınevi, 2013, s 186-221.
- Kumova U. Varroa ile mücadele yöntemleri. 2. Marmara Arıcılık Kongresi Bildiri Kitabı, Aydın L (Ed), Çakmak İ (Ed), Güneş N (Ed), Uludağ Üniv. Basımevi, Bursa, 2004, 83-131.
- Kurt M. Organik arıcılık kuralları ve hastalıklarla mücadele. Samsun Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, 2007; 19-23.
- Lindberg CM, Melathopoulos AP, Winston ML. Laboratory evaluation of miticides to control *Varroa Jacobsoni* (Acari: *Varroidae*), a honey bee (Hymenoptera: Apidea) parasite. *Journal of Economic Entomology*, 2000; 93(2): 189-198.
- Lodesani M. Control strategies against Varroa mites. *Parassitologia* 2004; 46(1-2): 277-279.
- Marinelli E, Formato G, Vari G, De Pace FM. Varroa control using cellulose strips soaked in oxalic acid water solution. *Apiacta*, 2006; 41: 54-59.
- Maver L, Poklukar J. Cumafos and amitraz residues in Slovenian honey. *Apiacta*, 2003; 38: 54-57.
- Mert G, Yücel B, Köseoğlu M. Bal arısı Hastalık ve Zararlıları ile Organik Mücadele Yöntemleri. *Hasad Hayvancılık Dergisi*, 2007; 261-263.
- Mert G, Yücel B, Köseoğlu M, 2007. Bal arısı Hastalık ve Zararlıları ile Organik Mücadele Yöntemleri. *Hasad Hayvancılık Dergisi*, 2007; 261-263.
- Milani N, Barbattini R. Effectiveness of Apistan (Fluvalinate) in the control of *Varroa jacobsoni* Oudemans and its tolerance by *Apis mellifera* Linnaeus. *Apicoltura*, 1988; 4: 39-58.
- Milani N, Lob M. Plastic strips containing organophosphorous acaricides to control *Varroa jacobsoni*. *American Bee Journal*, 1998; 138: 612-615.
- Milani N. Management of the resistance of Varroa mites to acaricides. In: Delaplane, K.S., Webster, T. (Eds.), *Mites of the Honey Bee*. Dadant, Sons, Hamilton, USA, 2001, s 241-250.
- Muz MN. Bal arılarında ani koloni sön-mesi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2008; 32: 271-275
- Nanetti A, Büchler R, Charriere JD, Fries I, Helland S, Imdorf A, Korpela S, Kristiansen P. Oxalic acid treatments for Varroa control (review). *Apiacta*, 2003; 38: 81-87.

- Okada N, Nekane T. Oxalic acid fumigations, a new control measure of Varroa mite (in Japanese), Honeybee Science, 1987; 8(3): 103-106
- Popa A. Varroa disease of bees, A threat to world apiculture, Revista Mundial de Zootecnia, 1982; 42: 2-10.
- Popov ET, Melnik AN, Matchinev AN. Application of oxalic acid in varroosis. In: Proceedings 32o Int. Congr. Int. Apimondia, Rio de Janeiro (Brasil), 22-28 October 1989.
- Rademacher E, Harz M. Oxalic acid for the control of varroosis in honey bee colonies – a review. Apidologie, 2006; 37: 98-120.
- Ritter W, Ritter US. Differences in Biology and Means of Controlling *Varroa Jacobsoni* and *Tropilaelaps clareae*, Two Novel Parasitic Mites *Apis mellifera*. Africanised Honeybees and Bee Mites, 1988; 387-395.
- Ruffinengo S, Eguaras M, Floris I, Faverin C, Bailac P, Ponzi M. LD50 and repellent effects of essential oils from Argentinian wild plant species on *Varroa destructor*. Journal of Economic Entomology, 2005; 98(3): 651-655.
- Sammataro D, Gerson U, Needham G. Parasitic mites of honey bees: life history, implications, and impact. Annual Review of Entomology, 2000; 45: 519-548.
- Sammataro D, Untalan P, Guerrero F, Finley J. The resistance of Varroa mites (Acari: *Varroidae*) to acaricides and the presence of esterase. International Journal of Acarology, 2005; 31(1): 67-74.
- Trouiller J. Monitoring *Varroa jacobsoni* resistance to pyrethroids in Western Europe. Apidologie, 1998; 29: 537-546.
- Underwood RM, Currie RW. The effects of temperature and dose of formic acid on treatment efficacy against *Varroa destructor* (Acari: *Varroidae*), a parasite of *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae). Experimental and Applied Acarology, 2003; 29: 303-313.
- WEB\_1. (2020). File:Honey bee (*Apis mellifera*).jpg. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Honey\\_bee\\_\(Apis\\_mellifera\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Honey_bee_(Apis_mellifera).jpg) (15.12.2020).
- WEB\_2. (2020). Arıcılık Verileri. <https://www.tarimorman.gov.tr/sgb/Belgeler/SagMenuVeriler/HAYGEM.pdf> (15.12.2020).
- WEB\_3. (2020). *Varroa destructor*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Varroa\\_destructor](https://en.wikipedia.org/wiki/Varroa_destructor) (15.12.2020).
- WEB\_4. (2020). Bal Arılarının Varroosis'ine Karşı Korunma ve Mücadele Talimatı. [https://www.tarimorman.gov.tr/Belgeler/Mevzuat/Talimatlar/gkgm/balarilarinin\\_varroosis\\_hast\\_mucadele\\_koruma\\_talimati.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/Belgeler/Mevzuat/Talimatlar/gkgm/balarilarinin_varroosis_hast_mucadele_koruma_talimati.pdf) (15.12.2020).
- WEB\_5. (2020). IPM 6 Fighting Varroa The Arsenal: Our Choice of Chemical Weapons. <http://scientificbeekeeping.com/the-arsenal-our-choice-of-chemical-weapons/> (15.12.2020).

WEB\_6. (2018). Ulusal Kalıntı İzleme Planı- 2018 [https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB\\_Gida\\_Kont/Ulusal\\_Kalinti\\_Izleme\\_Plani\\_2018.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Kont/Ulusal_Kalinti_Izleme_Plani_2018.pdf) (15.12.2020).

WEB\_7. (2020). Bakanlık Ruhsatlı Varroa İlaçları 2018. <https://www.aricilar.net/bakanlik-ruhsatli-varroa-ilaclari-2018.html>. (15.12.2020).

Yilmaz HL, Yildizdas DR. Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management and preventive strategies. Archives of Disease in Childhood, 2003; 88(2): 130-134.

Zhang ZQ. Notes on *Varroa destructor* (Acari; *Varroidae*) parasitic on honeybees in New Zealand. Systematic and Acarology Acarology Special Publications, 2000; 5(1): 9-14.



# Bölüm 74

## SÜT DİŞİ PULPA TEDAVİLERİ



*Hanife Betül KARAASLAN<sup>1</sup>*

*Emin Caner TÜMEN<sup>2</sup>*

---

1 Arş. Gör. Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A.D./  
Diyarbakır/Türkiye/dentistbetulokumus@gmail.com

2 Prof. Dr. Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A.D./  
Diyarbakır/Türkiye /ect1976@gmail.com



Pulpal tedavilerin amacı, ağız dokularının sağlığını ve bütünlüğünü korumaktır. Süt dişlerinin erken kaybedilmesi, estetik, fonetik ve fonksiyonel problemlere neden olabilir. Mümkün olduğunca pulpanın canlılığını korumak esastır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ise dişin fonksiyonu korunarak pulpanın çıkarılması gereklidir (Fuks, 2005; Fuks & Hebling, 2016). Bir dişin fonksiyonu, vital pulpa dokusu olmadan da korunabilir. Pulpası enfekte olmuş bir süt dişine uygulanan endodontik tedavinin amacı; ark uzunluğunu korumak, ağız dokularının bütünlüğünü sağlamak ve ağrıyı hafifleterek hastanın genel sağlığını korumaktır (American Academy of Pediatric Dentistry, 1999).

### **Süt Dişleri ile Sürekli Dişler Arasındaki Farklar** (Nelson & Ash, 2010)

Süt ve sürekli dişler arasında 12 temel farklılık bulunmaktadır.

1. Süt dişleri her boyutta daimi dişlerden daha küçüktür.
2. Süt dişi kronları, kron boyu uzunluğuna kıyasla meziodistal mesafe olarak daha geniştir.
3. Süt dişleri kron boyu uzunluğu ve genişliğine kıyasla; daimî dişlerden daha dar ve uzun köklere sahiptir.
4. Kronların servikal ve fasiyal üçlü kısımları anterior süt dişlerinde daha belirgindir.
5. Süt dişlerinin mine sement sınırı daha belirgin daralma gösterir.
6. Süt azı dişlerin fasiyal ve lingual yüzeyleri okluzal yüzeyde birleşir, bu nedenle okluzal yüzey, servikal bölgeye göre, fasiyolingual mesafe olarak daha kısadır.
7. Süt azı dişlerin kökleri, daimi diş köklerine göre daha uzun ve kıvrıktır.
8. Süt azı dişlerin kökleri servikal üçlüde apeksteki üçlüye oranla daha dışarıda yer alır.
9. Süt dişlerinde mine tabakası daha incedir (Yaklaşık 1 mm).
10. Pulpa odası, dentin ve mine arasındaki mesafe süt dişlerinde daimî dişlere oranla daha azdır.
11. Süt dişlerinde pulpa odası daha geniştir.
12. Süt dişlerindeki mezial pulpa boynuzu okluzal yüzeye daha yakın yer alır.

### **SÜT DİŞİ PULPA PATOLOJİSİ VE DİAGNOZU**

Süt dişi çürüklerine pulpanın vereceği cevap, pulpanın üzerindeki dentinin oluşturduğu kalsifikasyon derecesi ile bağlantılıdır (Rayner &

Southam, 1979). Çürük süreci ilk etapta, pulpada kronik bir enflamatuvar reaksiyon başlatır. Pulpanın kan damarları genişler ve dağınık halde bulunan kronik inflamatuvar hücreler, enfekte dentin tübüllerine bitişik olarak görülür. Çürük lezyon pulpaya doğru ilerlerken, bakteriler ve bakteriyel ürünler, pulpada akut bir tepkiye neden olur. Bakterilerin pulpaya invazyonu ile pulpa nekroze olur (Seltzer, 1984). Pulpanın ekspoz olmadığı durumlarda sağlıklı olma olasılığı daha yüksektir. Pulpanın ekspoz olduğu durumlarda ise koronal pulpanın iltihaplı olduğu görülmüştür. Kassa ve ark., okluzal ve proksimal çürüğü bulunan çekilmiş süt dişleri üzerinde yaptıkları çalışmada, çürük dentin kalınlığının yarısını geçmişse pulpal inflamasyonun başladığını tespit etmişlerdir (Kassa et al., 2009). Dikkatli bir klinik muayene; palpasyon, mobilite, perküsyon ve hassasiyet testlerini içermelidir. Hassasiyet testleri yanlış pozitif sonuç verdiği için daha az dikkate alınmalıdır (McDonald & Avery, 1994). Kapsamlı medikal hikâye alınarak ekstraoral ve intraoral muayene tamamlanır. Radyografiler de klinisyene yol göstericidir. Ağrının karakteristiği ve yapılan hassasiyet testleri, pulpanın durumu ile ilgili genel bilgiyi sağlamaktadır. Kanıt eksikliğine rağmen, immün sistemi aşırı baskılanmış hastalar için, Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (AAPD), tedavi sırasında daha tedbirli davranmayı önermektedir (American Academy of Pediatric Dentistry, 1999). Pulpaya yakın derin çürük lezyonları tedavi ederken, pulpayı içeren inflamasyon söz konusu olduğunda, çoğu klinisyen, daha radikal bir prosedürü uygulamaya karar verir. Risk içeren konservatif bir tedavi yapmak yerine ilgili dişin çekimi tercih edilir (Cvek, 1992).

Ekstraoral olarak yüzde şişlik, kızarıklık ve / veya submandibular lenfadenopatinin varlığı, akut dentoalveolar apse varlığına işaret edebilir. Yüz bölgesinde selülit tarzında ödem gelişebilir. Bu yaygın ödem, göz altı boşluğunu da içerirse gözün kısmen veya tamamen kapanmasına sebep olabilir. Bu durum sınırlı ağız açıklığı (trismus), ateş ve halsizlik ile sonuçlanır. Hastanın intravenöz antibiyotik alabilmesi için hastaneye gönderilmesi gerekli hale gelir.

İntraoral muayenede ise sert ve yumuşak dokular dikkatli bir şekilde gözlenmelidir. Süt dişlerinde ayırıcı tanıda kullanılan ağrının varlığı daimi dişlerdeki kadar güvenilir değildir. İnterdental alanda gıda birikmesi sonucu oluşan ağrı hekimi yanıltabilir. Uykudan uyandıracak derecede şiddetli ya da zonklar tarzda uzun süren ağrı “spontan ağrı” olarak adlandırılır. Spontan ağrı hikayesi olan hastalarda büyük olasılıkla geri dönüşümsüz pulpa iltihabı teşhisi mevcuttur. Tutarsız sonuçlardan dolayı süt dişlerinde hassasiyet ve perküsyon testleri endike değildir (Shah & Lee, 2004). Radyografiler; pulpal tutulumu olan derin çürüklerde, kalsifik metamorfozu olan dişlerde, periapikal lezyon varlığında teşhis için yardımcı olarak kullanılır (Fuks, 2000). Travmatik yaralanmalarda ise süt dişinin pulpal kan akımını tespit etmek için “Lazer Dopplermetre” akım ölçer kullanılabilir (Fratkin & Kenny, 1999).

## **SÜT DİŞLERİNE UYGULANAN PULPA TEDAVİLERİ**

Vital ve nonvital pulpa tedavileri olarak iki ana başlıkta incelenebilir.

### **1. VİTAL PULPA TEDAVİLERİ**

#### **1.1. İndirekt Pulpa Kuafajı**

Günümüzde, klinik ve radyografik muayane yapılarak teşhisi koyulan geri dönüşümlü pulpa enflamasyonuna sahip süt dişlerinde tedavi olarak indirekt pulpa kuafajı önerilir (Fuks, 2002). İndirekt pulpa kuafajında, yumuşak çürük temizlendikten sonra kalan dentinin en derin tabakası biouyumlu materyaller yerleştirilerek restorasyon tamamlanır (Fuks & Guelmann, 2013).

Bu işlemin amacı; çürüğü temizledikten sonra bakterileri ortamdaki uzaklaştırmak ve tamir dentini oluşumunu sağlayarak pulpanın canlılığını sürdürmektir (Shovelton, 1972).

İndirekt pulpa tedavisinde yapılan işlemin başarısı, materyalden daha çok yapılan restorasyonun sızdırmazlığına bağlıdır (Falster, 2002).

#### **1.1.1. İndirekt Pulpa Kuafajı Endikasyonları**

- Diş vital olmalıdır.
- Radyografik olarak herhangi bir patoloji bulgusu olmamalıdır.
- Dişte spontan, uzun süreli veya şiddetli ağrı olmamalıdır, klinik olarak asemptomatik olmalıdır.
- Dişte aşırı kron harabiyeti olmamalıdır (Cohenca, Paranjpe & Berg, 2013).

İndirekt pulpa tedavisi tek aşamalı veya iki aşamalı olarak uygulanabilir.

#### **1.1.1.1. Tek Aşamalı İndirekt Pulpa Kuafajı**

Kavite tabanında bırakılan çürük dentin antibakteriyel bir madde ile örtüldükten sonra dişlerin daimî restorasyonu yapılarak işlem tek seansla tamamlanır. İndirekt pulpa tedavisinde kavitede bırakılan çürük dentin miktarının belirlenmesine dair kesin bir metot olmamasına rağmen, bu klinik kararın verilmesinde deneyimli hekimin el hassasiyetinin etkili olduğu bildirilmiştir. Tedavinin temel amacı, çürüğün ilerlemesini durdurarak dentin sklerozunu teşvik etmek, tersiyer dentin oluşumunu stimule etmek ve çürük dentinin remineralizasyonu ile pulpa vitalitesinin devamlılığını sağlamaktır (Rodd, Waterhouse, et al., 2006).

Genel Diş Hekimlerinin ve Çocuk Diş Hekimlerinin dahil edildiği bir çalışmada ise, süt dişlerinde tek aşamalı indirekt pulpa tedavisinin tercih edildiği belirtilmiştir (Bowen&Mathu-Muju, 2012).

### 1.1.1.2. İki Aşamalı İndirekt Pulpa Kuafajı

İki aşamalı indirekt pulpa tedavisi, basamaklı/kademeli çürük kaldırma yöntemi olarak da adlandırılır (Kidd, 2004). Pulpanın açığa çıkmasını önlemek için çürük dokusu kademeli olarak uzaklaştırılır. İlk seansta, enfekte dentin mümkün olduğunca temizlenip üzeri antibakteriyel bir materyalle (genellikle kalsiyum hidroksit) örtüldükten sonra diş geçici dolgu maddesi ile restore edilir. Tamir dentin oluşumu ve kalan çürük dentin tabakasının remineralizasyonu için belirli bir süre beklenir (Alaçam, 2000). Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Birliği kılavuzuna göre süt dişlerinde bırakılan çürüğün kaldırılması için ikinci seansı gerektirecek kesin kanıt yoktur. Genç daimî dişlerde ise tek veya iki seans indirekt pulpa tedavisi kararını verirken, hasta kişisel olarak değerlendirilmeli ve hastaya ait koşullar göz önünde bulundurulmalıdır (American Academy of Pediatric Dentistry, 2016).

### 1.2. Direkt Pulpa Kuafajı

Travma sonucu ya da derin dentin çürüğünün kaldırılması sırasında pulpanın kazara açığa çıktığı dişlerde, pulpanın vitalitesinin korunması amacıyla açığa çıkan kısmın doku rejenerasyonunu sağlayacak bir materyalle örtülenmesi işlemdir (Schröder et al., 1994).

Perforasyon bölgesindeki odontoblastlar yok edildiğinden, tamir dentini yapımı için enfekte olmamış vital pulpa içindeki kök hücrelerin farklılaşmasına gerek duyulur. Uygulanacak kuafaj materyalleri bu farklılaşmayı uyaracak TGF- $\beta$  (Transforming growth faktör-Beta) gibi büyüme faktörleri ve hücre dışı moleküllerin salgılanmasını sağlamalıdır (Koma-bayashi & Zhu, 2010).

Bu tedavi şekli, pulpanın enflamasyon belirti ve semptomlarının olmadığı durumlarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Buna göre açığa çıkan pulpa alanının iğne ucu büyüklüğünde olması, etrafının sağlam dentinle çevrili olması, kanamanın olmaması ya da 2- 3 dk. içinde kontrol altına alınabilmesi ve pulpanın kırmızı ya da pembe renkte görünmesi istenir (Mason, 2004). Süt dişlerine direkt pulpa kuafajı yapılması, iç rezorpsiyon olasılığı sebebiyle kötü bir prognoza sahiptir (Llewelyn, 2000). Direkt pulpa tedavisinin süt dişlerindeki başarı olasılığı zayıf olduğu için, pulpotomi tedavisi tercih edilir (Allen, 1979).

### 1.3. Pulpa Amputasyonu (Pulpotomi)

Süt dişlerinde pulpa amputasyonu uygulamaları çocuklarda yapılan endodonti tedavileri arasında en yaygın tedavi yöntemidir. Vital pulpa amputasyonu, koronal pulpa dokusu bütünüyle çıkarıldıktan sonra geriye kalan kök pulpasının vitalitesinin devamlılığını sağlayan bir tedavi prosedürüdür (Tziafas, 2004).

Kanama radiküler pulpanın sağlık durumunu belirlemek için önemli bir belirteçtir. Bu yüzden intrapulpal anestezi yapılmaz. Hemostatik ajanlar ise mümkün olduğunca az kullanılmalıdır. Hemostaz sağlandıktan sonra hafif nemli pamuk pelet kavitede 5 dakika boyunca bekletilir. Pamuk pelet kaviteden uzaklaştırıldığı zaman kanama odakları koyu kahverengi şekilde açıkça görülmelidir. Kanama durmuşsa, amputasyon materyali kavite içerisine dikkatli bir şekilde yerleştirilir. Çinko oksit ojenol (ZOE) kavite tabanı boyunca yerleştirilip yayılır. Üzerine kaide materyali koyulduktan sonra final restorasyonu tamamlanır (Kurji, Sigal & Andrews, et al., 2011). Eğer kanama durmuyor ve koyu bir şekilde devam ediyorsa pulpa enflamasyonu tüm dişin pulpasını içermektedir.

### **1.3.1. Süt Dişi Amputasyon Uygulaması Endikasyonları**

- İlgili dişte apse veya fistül bulunmaması,
- Spontan ağrının olmaması,
- Enflamasyonun kök pulpasına ilerlemediği durumlarda,
- Patolojik mobilite bulunmaması,
- Tedavi sırasında pulpa hemorajisinin herhangi bir hemostatik ajan kullanılmaksızın 3-5 dk içinde kontrol edilebilmesi,
- Palpasyona ve perküsyona hassasiyetin mevcut olmaması,
- Lamina dura ve periodontal aralığın sağlıklı bir şekilde izlenebilmesi,
- Kök rezorpsiyon seviyesinin 1/3'ü geçmemiş olması,
- Patolojik olarak eksternal veya internal kök rezorpsiyonu bulunmamasıdır.

### **1.3.2. Süt Dişi Amputasyon Uygulaması Kontrendikasyonları**

- Restore edilemeyecek kadar harap olmuş krona sahip dişler,
- Sistemik rahatsızlığı olan hastalar (romatizmal kalp veya konjenital kalp defektleri, diabet, kronik böbrek hastalıkları, patolojik mobilite, immün sistemi baskılanmış çocuklar vb.),
- Kooperasyon sağlanamayan hastalar,
- İşlem sırasında kök pulpasında meydana gelen kanamanın kontrol altına alınamaması,
- Dişte spontan veya sürekli ağrı hikayesi,
- Pulpa tavanı kaldırıldığında seröz veya pürülan eksudanın mevcut olması,
- Furkal bölgede patoloji mevcudiyeti,

- Kök kanallarında patolojik eksternal veya internal rezorpsiyonun görülmesi (Andlow & Rock, 1982; Fuks, 2000).

Pulpotomi tedavilerinin başarısı; çocuğun klinik yaşına, pulpadaki iltihap durumuna, kök rezorpsiyon derecesine, tedavide kullanılan tekniğe, kullanılan materyallere, yapılan restorasyonların sızdırmazlık özelliğine ve hekimin tecrübesine bağlı olarak değişebilmektedir.

### **1.3.3. Günümüze Kadar Kullanılan Pulpotomi Materyalleri ve Prosedürler**

#### **1.3.3.1. Kalsiyum Hidroksit**

İlk kez 1938'de Teucher ve Zander süt dişlerinin amputasyonlarında kalsiyum hidroksiti kullanmıştır (Teuscher & Zander 1938). Amputasyon tedavisinde kalsiyum hidroksitin başarı oranı %31-100 arasında değişmektedir (Schröder, 1978; Percinoto, de Castro & Pinto 2006). Pulpa ile temas eden kalsiyum hidroksit 3 tip reaksiyona sebep olur. Bunlar; başlangıç reaksiyonu, matriks oluşumu, bariyerin mineralizasyonu ile hücresel difransiasyondur.

Başlangıç reaksiyonunda ödem ile likefaksiyon nekrozu oluşur, doku ve plazma proteinlerinin bu bölgede kalsiyum hidroksil iyonlarını nötralle etmesi ile koagülasyon nekrozuna dönüşür. Altı saat ile birkaç gün arasında sağlam dokuya iltihabi hücreler göç eder. Matriks oluşumunda ise dört gün sonra yeni kollajen oluşur ve yedinci günde DNA sentezi ile pulpa hücrelerinde artış gözlenir. Yedi günün sonunda bariyerin mineralizasyonu oluşmaya başlar. Bir ayın sonunda pulpal alanda üzerinde predentin benzeri doku bulunan bariyer gözlenir. Kalsifik köprü altındaki pulpa dokusu vitaldir ve iltihabi hücre bulunmaz (Schröder, 1985).

Bazı araştırmacılar kalsiyum hidroksit başarısızlığında internal rezorpsiyona yol açan faktörün; tedavi öncesi pulpal inflamasyon olduğunu belirtirken, bazıları kanama kontrolünün zorluğu ve final restorasyonun önemli etmenler olduğunu bildirmişlerdir (Schröder, 1978; Briso, Rahal, Mestrener & Dezan, 2006).

#### **1.3.3.2. Formokrezol**

Formokrezol ilk olarak, 1904 yılında Buckley tarafından tanıtılmıştır ve yıllardır popüler amputasyon materyali olarak kullanılmaya devam edilmiştir (Ranly, 1994).

Toksik, immünolojik ve mutajenik etkileri kullanımında şüphe yaratmaktadır. 2004 yılında Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı formaldehiti, insanlar için kanserojen olarak sınıflandırdı. Formokrezol materyali de formaldehit içerdiği için araştırmacılar daha sağlıklı ve güvenli materyallere yönelmek zorunda kaldılar (International Agency for Research on Cancer web sayfası, 2004).



### 1.3.3.3. Gluteraldehit

Gluteraldehit (GA), 1979 yılında Kopel tarafından diş hekimlerine tanıtılmıştır. Üstün fiksatif özelliği, düşük antijenitesi ve toksisitesi nedeniyle pulpotomi ajanı olarak formokrezole alternatif olarak önerilmiştir. GA, altta kalan pulpa dokusunda hızlı yüzey fiksasyonu sağlar (Balaprassana, 2011).

Daha az toksik ve daha iyi bir fiksatif olduğu halde formokrezol kadar klinik başarı gösteremeyen bu materyal yaygın olarak kullanılmamıştır. Gluteraldehitin saf halde stabil olmaması ve solüsyonun taze bir şekilde hazırlanma gerekliliği olumsuz özelliklerindedir (Alaçam, 2000).

### 1.3.3.4. Ferrik Sülfat

Günümüzde pulpotomide kullanılan kanama durdurucu ajanlardan-  
dır. Kan ile etkileşime girip demir-iyon protein kompleksi oluşturmaktadır (Agamy, Bakry, Mounir & Avery, 2004). Bu oluşan bileşik damarları tıkayarak hemostaz sağlamaktadır. Demir iyon-protein tabakası kanal ağzlarını tıkararak kaide materyalinden gelen irritanlar için bariyer oluşturur. Böylece internal rezorpsiyon riski de ortadan kalkar (Fei, Udin & Johnson, 1991). Çocuk hastalarda avantajı hızlıdır. %15,5'lik Ferrik sülfat 15 saniye uygulanır ve çinko oksit ojenol kaide uygulanır.

Ferrik sülfatın klinik başarısı ile ilgili sonuçların çok tartışmalı olduğu ve araştırmacıların ferrik sülfat kullanımı konusunda ortak bir görüş içinde olmadıkları görülmektedir. Bazı araştırmacılar; ferrik sülfatın antimikrobiyal etkinliğinin olmayışı, pulpada rejenerasyonu sağlayamaması, fiksatif özellik göstermemesi gibi nedenlerle amputasyon materyali olarak kullanılmasının doğru olmadığını belirtmektedir (Ibricevic & Al-Jame, 2000; Smith, Seale & Nunn, 2000).

### 1.3.3.5. MTA (Mineral Trioksit Agregat)

1993 yılında Torabinejad tarafından diş hekimliğine tanıtılmıştır (Torabinejad et al., 1993). MTA ilk olarak kök ucu dolgu materyali olarak geliştirilmiştir, fakat daha sonra yapılan insan ve hayvan deneylerinde vital pulpa çalışmalarındaki başarısı kanıtlanmıştır (Holland, de Souza & Murata et al., 2001; Menezes & Bramante et al., 2004). MTA biouyumlu bir materyal olup, sızdırmazlığı amalgam ve çinko oksit ojenole göre daha iyidir (Torabinejad & Chivian, 1999; Chacko & Kukirose, 2006).

MTA, kemik hücrelerinden sitokin salınımını uyardığı için, aktif olarak sert doku oluşumunu destekler (Eidelman, Holan & Fuks, 2001). MTA ile yapılan tedavilerde kalan pulpanın vitalitesi ve fizyolojik işlevinin korunduğu rapor edilmiştir (Holan, Eidelman E & Fuks, 2005). Pulpotomide kullanılan MTA ile ilgili çalışmalarda herhangi bir yan etki rapor edilmiştir (Eidelman, Holan & Fuks, 2001).

Yapılan çalışmalarda MTA'nın başarısının formokrezolden daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır. MTA'nın üstün olan özellikleri; biyoyumluluğu, alkanitesi, dentin köprüsü oluşturması ve üstün sızdırmazlık kabiliyetidir (Erdem, Guven & Balli, 2011).

Cuadros-Fernández ve ark., yaptığı çalışmada, MTA biodentinle karşılaştırıldığında, ikisinin de birbirine karşı herhangi bir üstünlüğü bulunmamıştır (Cuadros-Fernández, 2016).

### 1.3.3.6. Biodentin

Biodentin, doğal dentine benzer özelliklere sahiptir ve odontoblastların farklılaşmasını aktive eden büyüme faktörlerinin uyarılmasını sağlar (Niranjani, Prasad & Vasa et al., 2015). MTA gibi yaygın kullanım alanına sahip, biyoaktif yeni bir materyaldir (Neamatollahi & Tajiki, 2006). Biodentin, vital pulpa tedavilerinde kullanılan kalsiyum silikat bazlı bir materyaldir. Biyoyumlu oluşu, tamir dentini yapımını sağlaması, antibakteriyel özelliği en önemli avantajlarından (Malkondu & Kazandağ et al., 2014). MTA'nın 3-4 saatlik sertleşme zamanı ile karşılaştırıldığında 12 dakika ile biodentinin sertleşme zamanı oldukça kısadır.

Süt dişi amputasyon tedavisi üzerinde Niranji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; MTA, lazer ve biodentin kullanılmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Niranjani, Prasad & Vasa et al., 2015). Grewal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, biodentin ve kalsiyum hidroksit karşılaştırılmış olup; süt dişine uygulanan pulpatomi tedavisinde kullanılan biodentin, rejenaratif özelliği sayesinde daha üstün klinik başarı göstermiştir (Grewal & Salhan et al., 2016).

### 1.3.3.7. Calcium Enriched Mixture (CEM)

Yakın zamanda piyasaya sürülen bir biyomateryal olarak, kalsiyumla zenginleştirilmiş karışımdan oluşmaktadır. Hidroksiapatit dahil olmak üzere sert doku oluşumunu indüklemeye yeteneğine sahiptir (Asgary, Parirrh & Eghbal, 2006). Kalsiyumla zenginleştirilmiş karışım olan bu siman, yapısındaki kalsiyum bileşikleri sayesinde antimikrobiyal özellik gösterir (Mozayeni, Milani & Marvasti, 2012).

CEM'in partikül boyutu MTA'ya göre daha küçüktür ve kabul edilebilir sızdırmazlık özelliklerinin bununla ilişkili olduğu düşünülmüştür (Soheilipour, Kheirieh, Madani, Akbarzadeh & Asgary, 2009). CEM, yüksek pH ortamı yaratır ve eş zamanlı olarak kalsiyum ve fosfor iyonlarını lokal kaynaklardan salar. Bu mekanizma, hidroksiapatit oluşum sürecini kolaylaştırır (Asgary, Eghbal, Parirokh & Ghoddusi, 2009).

Vital pulpa tedavileri üzerine gerçekleştirilen hayvan deneylerinde, CEM'in dentin köprüsü oluşumu indüksiyonunun MTA'ninkine karşılaştırılabilir ve kalsiyum hidroksitten üstün olduğu gösterilmiştir (Asgary,

Eghbal, Parirokh, Ghanavati & Rahimi, 2008; Tabarsi, Parirokh, Eghbal, Haghdoost, Torabzadeh & Asgary, 2010).

### 1.3.3.8. Ankaferd Blood Stopper (ABS)

Günümüzde doğal bitkilerin kullanımı ve tıbbi amaçlı kullanılan ekstraktlar son derece önem kazanmıştır (Lima, Esmeraldo, Carvalho, Oliveira & Silva, et al., 2011). ABS, beş farklı bitki karışımından oluşmuş bir materyaldir. ABS'nin içeriğindeki bitkiler; *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpina officinarum* ve *Urtica dioica*'dır.

Lee ve ark., bu bitkilerin, endotelyum, kan hücreleri, anjiyogenez, hücre proliferasyonu, vasküler dinamikler ve hücre medyatörleri üzerinde etkili olduğunu yaptıkları çalışmada kanıtlamışlardır (Lee, Umamo, Shibamoto & Lee, 2007). Kan proteinlerinden özellikle "fibrinojenle" etkileşerek eritrositlerin agregasyonunu sağlar. Böylece süt dişi pulpotomi tedavilerinde kullanılır (Goker, Haznedaroglu, Ercetin, Kirazli, Akman & Ozturk, et al., 2008; Odabaş, Cinar, Tulunoğlu & Işık, 2011; Yaman, Görken, Pinar, Sepet & AYTEPE, 2012).

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, süt dişi amputasyon tedavisinde ABS'nin etkinliğinin formokrezol ve ferrik sülfata benzer olduğu, bu ajanlara alternatif olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (Ozmen & Bayrak, 2017).

### 1.3.3.9. Elektrocerrahi ve Lazer

Elektrocerrahi farmakolojik olmayan ve etkinliği kanıtlanmış bir pulpotomi yöntemidir. (Mack, Dean, 1993). Formokrezolle yapılan pulpotomilere göre daha kısa sürede ve daha iyi görüş imkanı ile uygun hemostaz sağlar (Bahrololoomi, Moeintaghavi, Emtiazi & Hosseini, 2008). Yapılan çalışmalarda elektrocerrahinin başarısının formokrezolle benzer olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, elektrocerrahi tekniği pulpa dokusundaki iltihabı ortadan kaldırmaz ve bu yüzden radiküler pulpanın, tedaviye başlamadan önceki sağlık durumu büyük önem taşır (Dean, Mack, Fulkerson & Sanders, 2002; Rivera, Reyes, Mazzaoui & Moro'n, 2003).

Lazer tedavisinde ise, kanama kontrolünün sağlanması, mekanik temas olmayışı ve diş pulpasındaki rejeneratif hücre dizilerinin uyarılması ile ilgili birtakım avantajlar mevcuttur. CO<sub>2</sub>, Er: YAG ve Nd: YAG lazerler kullanılarak yapılan uygulamalarda bakteriyel eliminasyonun daha fazla olduğu gözlenmiştir (Matsumoto, Jukic, Anic, Koba & Najzar-FlejerD, 1988; Hasheminia, Feizi, Razavi, Feizianfard, Gutknecht & Mir,A, 2010; Odabas, Bodur, Baris, Demir, 2007).

Diyot lazer, dokulardan yüksek miktarda absorbe edilebildiği için pulpotomi tekniği için en ideal olarak kullanılacak lazer türüdür. (980 nm) Çeşitli Diot lazerle yapılan histopatolojik çalışmalarda pulpadaki ter-

mal hasarın azaldığı ve buna bağlı olarak iyileşmenin hızlandığı tespit edilmiştir. (Saltzman, Sigal, Clokie, Rukavina, Tittle & Kulkarni, 2005).

Formokrezolle lazer karşılaştırıldığında ise, lazerin fiksasyon özelliğinin bulunmayışı ve bakterisit etkiye sahip olmaması sebebiyle başarısızlık ihtimalinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Coster, Rajasekharan & Martens, 2013).

## **2. NONVİTAL PULPA TEDAVİLERİ**

### **2.1. Kök Kanal Tedavisi (Pulpektomi)**

Çürük sebebiyle pulpanın canlılığını yitirdiği, geri dönüşümsüz enflamasyonlu ya da travma ile açığa çıkan pulpası olan dişlere uygulanan bir tedavi şeklidir (Barr, Flaitz, Hicks, 2010). Canlılığını yitirmiş pulpaya sahip bir dişin tedavisi, genel ağız sağlığı ve ark bütünlüğünün korunması için gerekli ve önemlidir (American Academy of Pediatric Dentistry, 2019). Süt dişlerinin kök kanal tedavisinde amaç öncelikle endodontik enstrümantasyon ile bakteriyel enfeksiyonun ortadan kaldırılması, ardından kök kanallarının doldurulmasıdır.

Önemli olan faktörler; uygun vaka seçimi, uygulanan lokal anestezi tipi, pulpaya erişim kolaylığı, kök uzunluğunun belirlenmesi, mekanik preparasyon ve kök kanalındaki debrislerin uzaklaştırılmasıdır (Pramila, Muthu, Deepa, Farzan, Rodrigues, 2016). Pulpektomi tedavisine başlamadan önce ilgili dişin köklerinin açıkça görüldüğü radyografik teşhis filmi alınır. Lokal anestezi yapıp, rubberdam ile uygun bir izolasyon sağlanır. Çürük temizlenir. Ucu keskin olmayan bir frezle pulpa tavanı kaldırılır. Koronal pulpa dokusu keskin uçlu bir ekskavatör veya frezle yavaşça temizlenir. Kök kanallarının yeri teşhis edilir. Kök kanallarının çalışma boyu belirlenir. Çalışma boyu, genellikle radyografik apekten 2 mm kısa olmalıdır. Küçük boy eğeler kanal içine nazikçe yerleştirilir. Kanallara, serum fizyolojik (% 0,9), sodyum hipoklorit çözeltisi (% 1) ya da klorhexidine (% 0,4) ile irrigasyon yapılır. Kanal boyundan yaklaşık olarak 2 mm daha kısa olacak şekilde ölçülüp, işaretlenmiş olan paper pointler ile kurutma işlemi gerçekleştirilir. Kanalda enfeksiyon (eksuda) mevcutsa, kalsiyum hidroksit patı kanal içine yerleştirilir ve diş geçici bir restorasyon materyali ile kapatılır (İki aşamalı tedavi). Sistemik antibiyotik reçete edilir. Kanallar tedavi sırasında kurutulabiliyorsa rezorbe olabilen kanal patıyla doldurulabilir. İdeal sızdırmazlık için prefabrik kronlar final restorasyonunda kullanılmalıdır (Llewelyn, 2000).

#### **2.1.1. Pulpektomi Uygulaması Endikasyonları**

- Kısa sürede durmayan kanamaya sahip akut pulpitisli dişler,
- Travma kaynaklı pulpanın açığa çıktığı kesici süt dişleri,
- Nekroze pulpası olan tüm süt dişleri,

- Kökler arası alanda enfeksiyona bağlı kemik kaybı mevcut olan süt dişleri (kökün 1/3'ünü geçmeyecek şekilde),
- Altında daimi diş germi bulunmayan süt dişlerinde, pulpektomi tedavisi uygulanır.

### 2.1.2. Pulpektomi uygulaması kontrendikasyonları

- Ciddi sağlık problemi olan çocuk hastalar (özel gereksinimi olan hasta, kardiyak problemlili hastalar gibi),
- Restore edilemeyecek şekilde aşırı kron harabiyeti olan dişler,
- Karmaşık kök kanalı morfolojisine sahip olan dişler,
- İç ve dış rezorpsiyonlu dişler,
- Fizyolojik kök rezorpsiyon boyutu kökün 2/3'ünden fazlasını içeren dişler,
- Pulpal tabanı perforasyon olmuş dişlerde,

kök kanal tedavisi endike değildir (Bandon, Lopez-Cazaux, Brun-Croese & Portier, 2003).

Süt dişlerinde başarılı bir kanal tedavisi başlangıcı yapmak için iyi bir giriş kavitesi açmak önemlidir. Daha sonra kök kanallarında çalışma boyu belirlenir. Uygun kanal preparasyonu yapılır. İrrigasyonun ardından kanallar kurularak ideal bir kanal patı ile doldurulur. Yapılan irrigasyon, kök kanalının temizlenmesini ve lubrikasyonunu sağlar (Souza, Souza, Valera & Moraes, 2005). Günümüzde kullanılan en ideal kanal irrigasyonu sodyum hipoklorittir (NaOCl). Sodyum hipoklorit, iyi bir organik doku çözücüdür. % 0,5'ten % 5,25'e kadar olan konsantrasyonlarda kullanılabilir (Yoshida, Shibata, Shinohara, Gomyo & Sekine, 1995; Perez-Heredia, Ferrer-Luque, Gonzalez-Rodriguez, 2006).

Yapılan çalışmalarda, NaOCl'nin smear tabakasını tek başına çözemeyeceği saptanmıştır. Bu nedenle sodyum hipoklorit kullanımının yanında inorganik çözücü olan EDTA kullanımı önerilmiştir. EDTA, mekanik kök preparasyonu esnasında oluşan smear tabakasını çözmede etkilidir (Dotto, Travassos, de Oliveira, Machado & Martins, 2007; de Vasconcelos, Luna-Cruz, De-Deus, de Moraes, Maniglia-Ferreira & Gurgel-Filho, 2007). EDTA, nötral pH'ya sahiptir. %14 ile % 17 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılabilir. Dentin yüzeylerine etki ederek mineral içeriğini yok eder (Calt & Serper, 2002). %17'lik EDTA ile kullanılan NaOCl, smear tabakasının kaldırılmasında daha etkili bulunmuştur (Teixeira, Felipe & Felipe, 2005).

Kök kanalları yıkanıp kurutulduktan sonra rezorbe olabilen bir pat kullanılarak doldurulmalıdır (Goerig & Camp, 1983).

### 2.1.3. Süt Dişi Kanal Dolgu Patları

Süt dişi kanal tedavilerinde kullanılacak kanal dolgu patlarının bakterisit olması, kök rezorpsiyonu sırasında köklerle aynı zamanda rezorbe olabilmesi, alttaki daimi diş germinin gelişimini engellememesi, kök ucundan taşıdığı durumlarda hızla rezorbe olması, periapikal dokuların sağlığını devam ettirmesi, kolay uygulanabilmesi ve kanal duvarlarına iyi bir şekilde adaptasyon sağlayarak doku sıvılarının kanal içine geçişini önlemesi istenir.

Süt dişleri için ideal bir dolgu patı henüz bulunamamıştır. Kök kanal dolgu patı olarak çinko oksit ojenol, kalsiyum hidroksit ve iyodoform bazlı patlar kullanılmaktadır. (Kubota, Golden, Penugonda, 1992).

#### 2.1.3.1. Çinko oksit ojenol (ZOE)

Süt dişi pulpektomi tedavilerinde en sık kullanılan patlardan biridir. Buna rağmen, ideal kriterleri tamamen karşılamamaktadır. Rezorbe olabilen materyal olarak tanımlanmış olsa da diş eksfoliye olduktan sonra o bölgede varlığını sürdürmektedir. Bu sebeple geniş apikal foramene sahip süt dişlerinde taşmadan ve dikkatli bir şekilde çalışılmalıdır (Erausquin, & Muruzábal, 1967).

Yapılan araştırmalarda çinko oksit ojenolün periapikal dokulara zarar verdiği gözlemlenmiştir ve bu sebeple bu pat yerleştirilirken apeksten taşmamaya özen gösterilmelidir (Erausquin & Muruzábal, 1967).

#### 2.1.3.2. Kalsiyum Hidroksit (Ca (OH)<sub>2</sub>)

Tchaou ve ark., kalsiyum hidroksit materyali ile yaptığı çalışmalarda, inhibisyon alanının iyi bir difüzyon kapasitesine sahip olmasına rağmen, bakteriyel büyümeyi (Özellikle *S. Faecelis*) engelleyemediğini gözlemlemiştir (Tchaou, Turng, Minah & Coll, 1995). Bu nedenle antibakteriyel etkiye sahip diğer materyallerle karışımı sağlanmalıdır. Çinko oksit ojenol patı kullanılan süt dişlerinde kanal dolgusu apeksten taşarsa, altında yer alan daimi diş sürmekte zorlanabilir. Bu yüzden süt dişi kanal dolgu patı olarak Ca(OH)<sub>2</sub> içeren karışımli patlar veya iyodoform içerikli patların kullanılması gerekir (Coll & Sadrian, 1996).

#### 2.1.3.3. İyodoform Bazlı Patlar

Süt dişine uygulanan pulpektomi tedavilerinde klinik ve radyografik olarak iyodoform içerikli patlar daha başarılıdır. Apeksten taşılrsa bile 1-2 hafta içerisinde rezorbe olabilme yeteneğine sahip olup, alttaki daimi dişin sürmesine herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır (Rifkin, 1980). Ca(OH)<sub>2</sub> ile karıştırılmasıyla elde edilen iyodoform içerikli pat (Vitapex) süt dişlerinde en uygun kök kanal dolgu materyali olarak kullanılmaktadır (Kubota, Golden, Penugonda, 1992). Nurko & Garcia-Godoy yaptıkları çalışmada, süt dişine iyodoform içerikli kanal patı uygulanarak tedavi edi-

len hastaların 10-16 ay sonraki kontrol seansında, klinik ve radyografik açıdan başarılı sonuçlar tespit etmiştir (Nurko, Garcia-Godoy, 1999).

## 2.2. Süt Dişlerinde Lezyon Sterilizasyonu ve Doku Tamiri

Dentinal, pulpal ve periapikal lezyonlar gibi oral enfeksiyonların kontrolünde, antibiyotiklerin (metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin) kombinasyonunun kullanılmasına olanak sağlayan bir işlemdir (Vijayaraghavan, Mathian, Sundaram, Karunakaran, Vinodh, 2012). Bu tedavi, lezyonları temizleyerek ve doku rejenerasyonunu uyararak konağın doğal dokularını geri kazanmasını ve böylece hastalıklara neden olan bakterileri ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır (Kim, Kim, Shin, Park & Jung, 2013). Pulpal ve periapikal lezyonlardaki tüm patojenik mikroorganizmaların tamamen elimine edilmesini sağlamak için üç çeşit antibiyotik kombine edilmiştir (Tripathi, 2013). Sato ve ark., süt dişlerinin derin çürüklerinde, nekrozlu pulpada ve enfekte kök kanallarında etkinliğini göstermek için in-vitro olarak bu ilaç kombinasyonunu denemiş ve etkili olduğunu kanıtlamışlardır. Birkaç yıl sonra Hoshino ve ark., siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinden oluşan patın (25 gm/ml) seyreltik bir kombinasyonunun enfekte kök kanalını in vitro olarak temizleme etkinliğine sahip olduğunu rapor etmiştir (Sato, Hoshino, Uematsu, Noda, 1993).

Verilen bu bilgiler ışığında süt dişlerinin fizyolojik düşme zamanlarına kadar diş arkında korunmaları, sürekli dişlenme ve çene gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır. Çocuklarda süt dişleri uygun bir teknik ve materyalle tedavi edildiği takdirde, çiğneme fonksiyonu ve estetiğin kazandırılmasının yanısıra, kötü dil alışkanlıklarının engellenmesi, altında daimi diş jermi olmayan süt dişinin yerinde korunması ve alttaki diş jermiinin anormal erüpsiyonu da önlenebilecektir. Yapılan süt dişi endodontik tedavilerinden sonra, hastanın düzenli olarak klinik ve radyografik kontrollerinin yapılması başarı olasılığını artıracaktır.



## KAYNAKÇA

- Agamy HA, Bakry NS, Mounir MM, Avery DR. (2004). Comparison of mineral trioxide aggregate and formocresol as pulp-capping agents in pulpotomized primary teeth. *Pediatr Dent*, 26: 302-309.
- Alaçam T. (2000). Dentin ve Pulpa Tedavileri, In: *Endodonti*, p.107-153, Ed. Alaçam T., Uzeri İ., Alaçam A., Aydın M., Barış yayınları fakülteler kitabevi, Ankara
- Alaçam T. (2000). *Endodonti*. 2 Baskı. Ankara; Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları. p. 708.
- Allen KR. (1979). Endodontic treatment of primary teeth. *Aust Dent J*, 24: 347-51
- American Academy of Pediatric Dentistry. (1999). Guidelines for pulp therapy for primary and young permanent teeth: reference manual. *Pediatr Dent*, 21 :62-63.
- American Academy of Pediatric Dentistry. (2016). Council on Clinical Affairs. Guideline on Pulp Therapy for Primary and Immature Permanent Teeth. *Pediatr Dent*, 38(6):280-8.
- American Academy of Pediatric Dentistry. (2019). Pulp treatment for primary and immature permanent teeth. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry, 353-61.
- Andlow RJ, Rock WP. (1982). *A Manual of Paedodontics*. 3rd ed. London. Churchill Livingstone, 101-110.
- Asgary S., Eghbal MJ, Parirokh M., Ghanavati F., Rahimi H. (2008). A comparative study of histologic response to different pulp capping materials and a novel endodontic cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106:609–14.
- Asgary S., Eghbal MJ, Parirokh M., Ghoddusi J. (2009). Effect of two storage solutions on surface topography of two root-end fillings. *Aust Endod J*, 35:147–52.
- Asgary S., Parirrh M., Eghbal M., GHoddusi J. (2006). SEM evaluation of pulp reaction to different pulp capping materials in dog's teeth. *Iranian Endodontic J*, 1:117–34
- Bahrololoomi Z., Moeintaghavi A., Emtiazi M., Hosseini G. (2008). Clinical and radiographic comparison of primary molars after formocresol and electrosurgical pulpotomy: a randomized clinical trial. *Ind J Dent Res*, 19(3):219-223.
- Balapasanna KC. (2011) Pulpotomy in primary teeth-A review. *J India Academy Dent Specialists*, 2(2): 29–31.



- Bandon D, Lopez-Cazaux S, Brun-Croese N, Portier R. (2003). Endodontie des dents temporaires “*Le cercle dentaire*” n°7: 1-5.
- Barr E S, Flaitz C M, Hicks M J. (2000). A retrospective radiographic evaluation of primary molar pulpectomies. *Paediatr Dent*, 13: 4-9.
- Bowen JL, Mathu-Muju KR, Nash DA, Chance KB, Bush HM, Li HF. (2012). Pediatric and general dentists' attitudes toward pulp therapy for primary teeth. *Pediatr Dent*, 34(3):210-5
- Briso AL, Rahal V, Mestreneur SR, Dezan Junior E. (2006). Biological response of pulps submitted to different capping materials. *Braz Oral Res*, 20(3):219-25.
- Calt S., Serper A., (2002). Time-dependent effects of EDTA on dentin structures. *J Endod*, 28(1):17-19.
- Chacko V., Kukirose S. (2006). Human pulpal response to mineral trioxide aggregate (MTA): a histologic study. *J Clin Pediatr Dent*, 30: 203-210.
- Cohenca N., Paranjpe A., Berg J. (2013). Vital Pulp Therapy. *Dent Clin North Am*, 57:59-73.
- Coll JA, Sadrian R. (1996). Predicting pulpectomy success and its relationship to exfoliation and succedaneous dentition. *Pediatr Dent*, 18:57- 63.
- Cuadros-Fernández C., Al LR et al (2016) Short-term treatment outcome of pulpotomies in primary molars using mineral trioxide aggregate and biodentine: a randomized clinical trial. *Clin Oral Invest* 20:1639-1645
- Cvek M. (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endod Dent Traumatol*. 1;8(2):45-55.
- De Vasconcelos BC, Luna-Cruz SM, De-Deus G, de Moraes IG, Maniglia-Ferreira C, Gurgel-Filho ED. (2007). Cleaning ability of chlorhexidine gel and sodium hypochlorite associated or not with EDTA as root canal irrigants: a scanning electron microscopy study. *J Appl Oral Sci*, 15(5):387-391.
- Dean JA, Mack RB, Fulkerson BT, Sanders BJ. (2002). Comparison of electrosurgical and formocresol pulpotomy procedures on children. *International Journal of Paediatric Dentistry* 12: 177-182.
- Dezan Junior E. (2006). Biological response of pulps submitted to different capping materials. *Braz Oral Res*, 20(3):219-25.
- Dotto SR, Travassos RM, de Oliveira EP, Machado ME, Martins JL. (2007). Evaluation of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) solution and gel for smear layer removal. *Aust Endod J*, 33(2):62-65.
- Eidelman E., Holan G., Fuks A B. (2001). Mineral trioxide aggregate vs. formocresol in pulpotomized primary molars: a preliminary report. *Pediatr Dent*, 23: 15-18

- Eidelman E., Holan G., Fuks AB (2001). Mineral trioxide aggregate vs formocresol in pulpotomized primary molars. *Journal of Pediatric Dentistry* 23, 15–8.
- Erausquin J., Muruzábal M. (1967). Root canal fillings with zinc oxide-eugenol cement in the rat molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 24:547-58.
- Erausquin, J., & Muruzábal, M. (1967). Root canal fillings with zinc oxide-eugenol cement in the rat molar. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 24(4), 547–558.
- Erdem AP, Guven Y., Balli B., et al. (2011). Success rates of mineral trioxide aggregate, ferric sulfate, and formocresol pulpotomies: a 24-month study. *Pediatr Dent*, 33:165–70.
- Falster K. (2002). Indirect Pulp Treatment: in vivo Outcomes of an Adhesive Resin System vs Calcium Hydroxide for Protection of the Dentin-Pulp Complex. *Pediatric Dent*, 24:241-248
- Fei AL, Udin RD, Johnson R. (1991). A Clinical Study of Ferric Sulfate as a Pulpotomy Agent in Primary Teeth. *Pediatr Dent*, 13:327-32.
- Fratkin RD, Kenny DJ, Johnston DH. (1999). Evaluation of a laser doppler flowmeter to assess blood flow in human primary incisor teeth. *Pediatr Dent*, 2: 153-56.
- Fuks A, Hebling J, Costa CAS. (2016). The primary pulp: developmental and biomedical background. In: Fuks AB, Peretz B, eds. *Pediatric Endodontics*. Switzerland: Springer International Publishing
- Fuks A.B. (2005). *Pulp therapy for the primary dentition*. In: Pinkham JR, ed. *Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence*. Philadelphia: Saunders
- Fuks AB, Guelmann M. (2013). *Pulp therapy for the primary dentition*. In: al C, editor. *Pediatric dentistry infancy through adolescence*. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders. pp. 333–51.
- Fuks AB. (2000) Pulp therapy for the primary and young permanent dentitions. *Dent Clin North Am*, 44(3): 571-596.
- Fuks AB. (2000). Pulp therapy for the primary and young dentitions. *Pediatr Dent*, 44:571-96.
- Fuks AB. (2002). Current concepts in vital primary pulp therapy. *Eur J Paediatr Dent*, 3: 115–20
- Goerig AC, Camp JH. (1983). Root canal treatment in primary teeth: a review. *Pediatric Dentistry*, 5:33–7.
- Goker H., Haznedaroglu IC, Ercetin S., Kirazli S., Akman U., Ozturk Y., et al. (2008). Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd blood stopper. *J Int Med Res*, 36:163-70.
- Grewal N., Salhan R., Kaur N., Patel HB. (2016). Comparative evaluation of calcium silicate-based dentin substitute (biodentine®) and calcium hydroxide (pulpdent) in the formation of reactive dentin bridge in

- regenerative pulpotomy of vital primary teeth: triple blind, randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent*, 7:457–63.
- Hashemina SM, Feizi G., Razavi SM, Feizianfard M., Gutknecht N., Mir M. (2010). A comparative study of threetreatment methods of direct pulp capping in canineteeth of cats: a histologic evaluation. *Lasers Med Sci*, 25:9–15.
- Holan G., Eidelman E., Fuks AB (2005). Long term evaluation of pulpotomy in primary molars using mineral Trioxide Aggregate. *Journal of Pediatric Dentistry* 27, 129–36.
- Holland R., de Souza V., Murata S. et al. (2001). Healing process of dog dental pulp after pulpotomy and pulp covering with mineral trioxide aggregate or Portland cement. *Braz Dent J*,12: 109–113.
- Ibricevic H., Al-Jame Q. (2000). Ferric sulfate as pulpotomy agent in primary teeth: twenty month clinical follow up. *J Clin Pediatr. Dent*, 24:269-72.
- International Agency for Research on Cancer web sayfası. (2004). Press release no. 153. Available at: “[http://www.iarc.fr/ENG/ Press\\_Releases/archives/pr153a.html](http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/archives/pr153a.html)”. Accessed June 15,
- Kassa A, Day P, High A, et al. (2009). Histological comparison of pulpal inflammation in primary teeth with occlusal or proximal caries. *Int J Paediatr Dent*, 19:26–33
- Kidd EA. (2004). How 'clean' must a cavity be before restoration? *Caries Res.*,38(3):305-13.
- Kim JH, Kim Y., Shin SJ, Park JW, Jung IY. (2010). Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: A case report. *J Endod*, 36:1086-91.
- Komabayashi T., Zhu Q. (2010). Innovative endodontic therapy for anti-inflammatory direct pulp capping of permanent teet with a mature apex. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109: e75-e81.
- Kubota K., Golden BE, Penugonda B. (1992). Root canal filling mater-ials for primary teeth: a review of the literature. *Journal of Dentistry for Children*, 58: 225–227.
- Kubota K., Golden, B.E., Penugonda B. (1992). Root canal filling materials for primary teeth: a review of the literature. *J Dent Child*; 59: 225-227.
- Kurji ZA, Sigal MJ, Andrews P., et al. (2011). A retrospective study of a modified 1-minute formocresol pulpotomy technique part 2: effect on exfoliation times and successors. *Pediatr Dent*, 33: 139–143.
- Lee SJ, Umamo K, Shibamoto T., Lee KG. (2007). Identification of volatile compenents in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chem*, 91:131-137.
- Lima RV, Esmeraldo MR de Carvalho MG de Oliveira PT de Carvalho RA da Silva FL, et al. (2011). Pulp repair after pulpotomy using different pulp

capping agents: A comparative histologic analysis. *Pediatr Dent*, 33:14-18.

- Llewelyn D R. (2000). UK national guidelines in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent*, 10: 248–252.
- Llewelyn DR. (2000). UK national guidelines in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent*, 10:248-52.)
- Mack RB, Dean JA. (1993). Electrosurgical pulpotomy: a retrospective human study. *Journal of Dentistry for Children*, 60:107–114.
- Mason C. (2004). Endodontic treatment of primary teeth. In: Stock C, Walker R, Gulabivala K, eds. *Endodontics*. 3rd ed. Edinburg:Elsevier, Mosby; p. 307-12.
- Matsumoto K., Jukic S., Anic I., Koba K., Najzar-Flejer D. (1988). The effect of pulpotomy using CO2 and Nd:YAGlaser. *J Jpn Soc Laser Med*, 9: 169–172.
- McDonald RE, Avery DR. (1994). Treatment of deep caries, vital pulp exposure, and pulpless teeth. In: McDonald RE, Avery DR. editors. *Dentistry for the child and adolescent*, 5th ed. St Louis: Mosby
- Menezes R., Bramante CM, Letra A., Carvalho V. G. G, Garcia RB. (2004). Histologic evaluation of pulpotomies in dog using two types of mineral trioxide aggregate and white Portland cements as wound dressings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 98: 376–379.
- Mozayeni MA, Milani AS, Marvasti LA, Asgary S. (2012). Cytotoxicity of calcium enriched mixture cement compared with mineral trioxide aggregate and intermediate restorative material. *Aust Endod J*, 38(2):70–5.
- Neamatollahi H., Tajiki A. (2006). Comparison of clinical and radiographic success rates of pulpotomy in primary molars using formocresol, ferric sulfate and mineral trioxide aggregate (MTA) *J Dent*, 3 :6–14.
- Nelson S, Ash M. (2010). *Wheeler's dental anatomy, physiology and occlusion*, ed 9, St Louis, Saunders.
- Niranjani K, Prasad MG, Vasa AA, Divya G, Thakur MS, Saujanya K. (2015). Clinical evaluation of success of primary teeth Pulpotomy using mineral trioxide aggregate (®), laser and biodentine(TM)- an in vivo study. *J Clin Diagn Res*, 9 :35–7.
- Niranjani K., Prasad MG, Vasa AA, Divya G., Thakur MS, Saujanya K. (2015). Clinical evaluation of success of primary teeth pulpotomy using mineral trioxide aggregate(®), laser and Biodentine(TM)- an in vivo study. *J Clin Diagn Res*, 9: ZC35-7.
- Nurko C., Garcia-Godoy F. (1999). Evaluation of calcium hydroxide/iodoform paste (Vitapex) in root canal therapy for primary teeth. *Journal of Clinical Paediatric Dentistry*, 23: 289–294.

- Odabas ME, Bodur H., Baris E., Demir C. (2007). Clinical, radiographic, and histopathologic evaluation of Nd:YAG laser pulpotomy on human primary teeth. *J Endod*, 33: 415–421.
- Odabaş ME, Cinar C., Tulunoğlu O., Işık B. (2011). A new haemostatic agent's effect on the success of calcium hydroxide pulpotomy in primary molars. *Pediatr Dent*, 33:529-34.
- Ozmen B., Bayrak S. (2017). Comparative evaluation of fankaferd blood stopper, ferric sulfate, and formocresol as pulpotomy agent in primary teeth: A clinical study. *Niger J Clin Pract*, 20:832-8
- Ö. Malkondu, M.K. Kazandağ, E. Kazazoğlu. (2014). A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material *Biomed Res Int*, pp. 1-10, doi no: 10.1155/2014/160951
- P. De Coster, S. Rajasekharan & L. Martens. (2013). Laser-assisted pulpotomy in primary teeth: a systematic review *International Journal of Paediatric Dentistry*, 23:389–399
- Percinoto C., de Castro AM, Pinto LM. (2006). Clinical and radiographic evaluation of pulpotomies employing calcium hydroxide and trioxide mineral aggregate. *Gen Dent*, 54(4):258-61.
- Perez-Heredia M., Ferrer-Luque CM, Gonzalez-Rodriguez MP. (2006). The effectiveness of different acid irrigating solutions in root canal cleaning after hand and rotary instrumentation. *J Endod*, 32(10): 993-997.
- Pramila R., Muthu MS, Deepa G., Farzan JM, Rodrigues SJL. (2016). Pulpectomies in primary mandibular molars: A comparison of outcomes using three root filling materials. *Int Endod*, 49(5):413-21.
- Ranly DM. (1994). Pulpotomy therapy in primary teeth: new modalities for old rationales. *Pediatr Dent*, 16(6):403-9.
- Rayner JA, Southam JC. (1979). Pulp changes in deciduous teeth associated with deep carious dentine. *J Dent*, 7, 39-42.
- Rifkin A. (1980). A simple, effective, safe technique for the root canal treatment of abscessed primary teeth. *J Dent Child*, 47(6) :435-41.
- Rivera N., Reyes E., Mazzaoui S., Moro'n A. (2003). Pulpal therapy for primary teeth: formocresol vs electrosurgery: a clinical study. *ASDC Journal of Dentistry for Children* 2003; 70: 71–73.
- Rodd HD, Waterhouse PJ, Fuks AB, Fayle SA, Moffat MA. (2006). UK National Clinical Guidelines in Paediatric Dentistry. Pulp therapy for primary molars. *Int J Paediatr Dent Int*, 16 *Suppl 1*: 15-23.
- Saltzman B., Sigal M., Clokie C., Rukavina J., Titley K., Kulkarni GV. (2005). Assessment of a novel alternative to conventional formocresol-zinc oxide eugenol pulpotomy for the treatment of pulpally involved human primary teeth: diode laser-mineral trioxide aggregate pulpotomy. *Int J Paediatr Dent*, 15:437–447

- Sato T., Hoshino E., Uematsu H., Noda T. (1993). In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs on bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol*, 8:172-6.
- Schröder U. (1978) A 2-year follow-up of primary molars, pulpotomized with a gentle technique and capped with calcium hydroxide. *Scand J Dent Res*, 86(4):273-8.
- Schröder U. (1978). A 2-year follow-up of primary molars, pulpotomized with a gentle technique and capped with calcium hydroxide. *Scand J Dent Res*. 86(4):273-8
- Schröder U. (1985). Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation. *J Den Res*, 64: 541-548.
- Schröder U., Heide S., Höskuldsson E., Rolling I. (1994). *Endodontics*. In: Koch G, Modeer T, Paulsen S, Rasmussen P, eds. *Pedodontics- a clinical approach*. 1st ed. Kopenhagen: Munksgaard, p. 185-211
- Seltzer S, Bender IB. (1984). *The Dental Pulp*. Biologic Considerations in Dental Procedures. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot.
- Shah PV, Lee JY, Wright JT. (2004). Clinical success and parental satisfaction with anterior preveneered primary stainless steel crowns. *Pediatr Dent*, 26:391-5.
- Shovelton DS. (1972). The maintenance of pulp vitality. *Br Dent J*, 133:95-101.
- Smith NL, Seale NS, Nunn ME. (2000). Ferric sulfate pulpotomy in primary molars: a retrospective study. *Pediatr Dent*, 22:192-9
- Soheilipour E., Kheirieh S., Madani M., Akbarzadeh Baghban A., Asgary S. (2009). Particle size of a new endodontic cement compared to Root MTA and calcium hydroxide. *Iran Endod J*, 4:112-6.
- Souza RE, Souza EA, Valera FB, Moraes IG. (2005). Avaliacao da remocao de debris apos irrigacao com EDTA 17% e EGTA 1% associados ao hipoclorito de sodio 1% Analise histologica. *Revista Odonto Ciencia*, 20(47):11-17
- Tabarsi B., Parirokh M., Eghbal MJ, Haghdoost AA, Torabzadeh H., Asgary S. (2010) A comparative study of dental pulp response to several pulpotomy agents. *Int Endod J*,43:565-71.
- Tchaou WS, Turng BF, Minah GE, Coll JA. (1995). In vitro inhibition of bacterial from root canals of primary teeth by various dental materials. *Pediatr Dent*; 17:351-355
- Teixeira CS, Felipe MC, Felipe WT. (2005). The effect of application time of EDTA and NaOCl on intracanal smear layer removal: an SEM analysis. *Int Endod J*, 38(5):285-290.

- Teuscher GW, Zander HA. (1938). A preliminary report on pulpotomy. *Northwest. Univ. D. Res & Grad. Quart*, 39 (5): 48
- Torabinejad M., Chivian N. (1999). Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod*, 25: 197–205.
- Torabinejad M., Watson TF, Ford Pitt TR. (1993). Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod*, 19:591–95.
- Tripathi KD. (2013). *Essentials of Medical Pharmacology*. 6th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers;
- Tziafas D. (2004). The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration. *Caries Res*, 38: 314-20.
- Vijayaraghavan R., Mathian VM, Sundaram AM, Karunakaran R, Vinodh S. (2012). Triple antibiotic paste in root canal therapy. *J Pharm Bioallied Sci*;4: S230-3.
- Yaman E., Görken F., Pinar Erdem A., Sepet E., Aytepe Z. (2012). Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper® in vital primary molar pulpotomy. *Eur Arch Paediatr Dent*, 13:197-202.
- Yoshida T., Shibata T., Shinohara T., Gomyo S., Sekine I. (1995). Clinical evaluation of the efficacy of EDTA solution as an endodontic irrigant. *J Endod*, 21(12): 592-59.





# Bölüm 75

## YAŞAM BOYU ÖĞRENME BİÇİMİ OLARAK KANITA DAYALI UYGULAMA VE ARAŞTIRMA



*Murat ÇAY<sup>1,2</sup>*

---

1 Dr. Murat ÇAY, Akdeniz Üniversitesi, Sosyal Bilimler MYO, Sosyal Hizmet ve Danışmanlık Bölümü, muratcay@akdeniz.edu.tr

2 Bu çalışma “Sosyal Hizmet Uzmanlarının Kanıta Dayalı Uygulama Bilgi, Tutum ve Kullanımının Bazı Değişkenlere Göre İncelenmesi” isimli doktora tezinin bir bölümünden oluşmaktadır.



Bilgi çağı olarak da nitelendirdiğimiz 21.yy'da elde edilen bilgiler kısa sürede eskimekte, doğru bilinen gerçekler hızlı bir biçimde reddedilebilmektedir. Yakın zamanda elde edilen bilgilerin geçerliliği ve güvenilirliği hızlı bir şekilde değişebilmekte veya elde edilen yeni bulgular daha önce doğru olarak kabul edilenlerin tekrar ele alınmasını gerektirebilmektedir. Bilgi ve bilgiyi elde etme tüm gelişmiş toplumlar için sadece ekonomik olarak değil politik, siyasal, toplumsal güç için gereklilik taşımaktadır. Toplumların refahının sağlanmasında, bugün, en önemli kaynağın bilgi olduğu söylenilebilmektedir. Günümüzde bilgi vazgeçilmez bir değerdir ve kullanılması, geliştirilmesi, üretilmesi en temel önceliklerden bir tanesidir (Yüksel 2014). Bilginin sürekli değişmesi günümüzde ortaya çıkan profesyonel mesleklerin de uygulamalarını, yöntemlerini sorgulamasını ve değiştirmesini zorunlu kılmaktadır. Mesleki uygulamaların kanıta dayanması ihtiyacı her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Bunda artan bilgi üretiminin ve yanlış mesleki uygulamaların da etkili olduğu belirtilmektedir.

Günümüzde doğru bilgiye, doğru kanıtlara ulaşmak sadece belirli bir meslek, disiplin için değil tüm mesleki ve bilimsel disiplinler için de önemli hale gelmektedir. Doğru bilimsel kanıtların kullanımı sorunların anlaşılması ve sorunlara dair çözümlerin daha nitelikli bir biçimde çözülmesini kolaylaştırmaktadır. Tüm bu bilgiler bize giderek önemi artan kanıta dayalı uygulama ve araştırmaların daha fazla önem kazanacağını belirtmektedir. Meslekler ve disiplinler açısından kanıta dayalı uygulamalar, araştırmaya dayanan bilgilerin kullanılmasının değerinin git gide artacağı belirtilebilir. Ortaya konan bu çalışmada ilk olarak kanıta dayalı uygulama kavramı ortaya konularak daha sonra araştırma ve sosyal hizmet mesleği açısından da değerlendirmeler yapılacaktır. Kanıta dayalı uygulama, araştırma ve sosyal hizmet arasındaki ilişkinin daha net bir biçimde anlaşılmasının sağlanması temel amacıyla yapılan bu derleme özellikle kanıta dayalı uygulamanın anlaşılmasını sağlayacaktır.

Kanıta dayalı uygulama (KDU) bilim ve uygulamayı bütünleştirmeye çalışan yaklaşımlardan biri olarak karşımızda durmaktadır. Bu yaklaşım mesleki karar alma sürecinde müracaatçıların yararı için bilimsel bilginin mesleki deneyim ve müracaatçıların tercihleri ile bütünleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Polat 2007). Alan yazında yer alan çalışmalar irdelendiğinde özellikle son yıllarda sosyal hizmet bağlamında KDU ile ilgili tartışmaların arttığı görülmektedir. Alan yazında geniş yer tutan KDU'nun ülkemizde yeterince ele alınmadığı, sosyal hizmet perspektifinde yeterince tartışılmadığı düşünülmektedir.

### **Kanıta Dayalı Uygulama**

Sağlık alanında kanıta dayalı uygulamanın ortaya çıkışı oldukça eskilere dayanmakla birlikte kanıta dayalı uygulamaların bugünkü anlamını

kazanarak kavramlaşması 20. yüzyılın son 20 yılında gerçekleşmiştir (Bayın ve Akbulut 2012). 1922 yılında ilk kez Kanada’da McMaster Üniversitesi’nde Tıp Fakültesinde Gordon Guyat tarafından Kanıta Dayalı Tıp (KDT) kavramı kullanılmıştır. Daha sonra sağlık hizmetlerinde daha genel konuları içeren KDU ve Kanıta Dayalı Sağlık (KDS) ifadelerinin kullanımı yaygınlaşmıştır (Dinçer ve ark 2015).

ABD’de 1970’li yıllarda sağlık sisteminde yapılan çeşitli reformlarla halkın sağlık hizmetlerine erişimini kolaylaştıran düzenlemelere yer verilmiştir. Kolaylaşan sağlık hizmetlerine erişim, sağlık hizmetlerinde bütçenin de artmasına neden olmuştur. Bu durum, araştırmacıları “en iyi tedaviyi-müdahaleyi” araştırmaya yönlendirmiştir. Süreç içerisinde gerçekleştirilen araştırmalarda en iyi tedavi yöntemlerinin neler olduğu, hangilerinin araştırmayla desteklendiği, uygulanan tedavi yönteminin tedavi uygulanmayan gruplara göre daha etkili olup olmadığı irdelenmiştir. Yates (2013)’e göre bu durum günümüzdeki KDU yaklaşımının temelini oluşturan önemli faktörler arasında yer almaktadır. Kanıta dayalı uygulama İngiliz hekim, epidemiyolog Archie Cochrane’ın, 1970’li yıllarda sağlık bakım kararlarının kanıta dayalı olması gerektiğine, bireysel deneyimlere ve görüşlere göre olmaması gerektiğine dikkat çekerek KDU tartışmalarını başlatmıştır (Yılmaz 2005, Yurtsever ve Altıok 2006, Küçükçaya 2010).

KDU en iyi sağlık hizmetini sunabilmek için sistematik araştırmalar neticesinde elde edilen bilgi ile mesleki deneyimlerin ve hastanın değer ve tercihleriyle bütünleştirilmesidir (Sackett ve ark 1996, Babadağ ve Kara 2004, Deliktaş ve Kabukcuoğlu 2017). KDU tanımı mesleki karar vermek sürecinde var olan olanakların ve hasta tercihlerinin dikkate alınarak elde edilen en iyi kanıtın bilinçli, açık ve akılcı kullanımının önemine işaret etmektedir (Yılmaz ve Gürlü 2017). Amerikan Psikoloji Derneği -APA (2006) ise KDU’yu, elde edilebilen en iyi araştırma sonuçlarının müracaatçının özellikleri, kültürü ve tercihlerini göz önüne alarak klinik uygulamalarla bir araya getirilmesi olarak tanımlamaktadır. Kanıta dayalı uygulama hastanın veya müracaatçı için geçerliği ve uygulanabilirliği olan en uygun müdahalenin belirlenmesine yönelik klinik karar verme sürecini ifade etmektedir. Bu nedenle kanıta dayalı uygulama müracaatçının bireysel değer ve ihtiyaçlarına yönelik en uygun kanıtın bulunarak uygulanması sürecini ifade etmektedir (Kardaş ve Yalçın 2016). Bu uygulama yaklaşımı, uygulayıcının mevcut en iyi araştırmayı gözden geçirmesini, eleştirmesini ve uygulamasını gerektirir (Teater ve Chonody 2018).

Sağlık ve sosyal hizmet, profesyonellere ve yetkinliklerine, etik duyarlılıklarına ve hem kullanıcılar hem de toplum adına sorumluluklarını yerine getirme becerilerine büyük ölçüde bağlıdır. Bu profesyonellik, farklı bağlamsal kısıtlamalar ve hükümet önlemleri ile çerçevelenmektedir. 1980’lerden bu yana, Batı ülkelerinin çoğu, refah devletlerini modernleş-

tirme hırsıyla harekete geçmiştir. Bu bağlamda, KDU çekici bir kavram haline gelmiştir. Hem mesleklerde hem de farklı hükümet düzeylerinde yer alan taraftarlar ve paydaşların, KDU ilkelerine göre refah devletindeki profesyonel uygulamaları dönüştürmeye yönelik açık amaçları bulunmaktadır (Ekeland ve ark 2019).

Kanıtı dayalı uygulama, tıpta ve benzer alanlarda önemli ölçüde popülerlik kazanmıştır. Tıp ve sağlık hizmetleri alanında kanıtı dayalı uygulamanın artan popülaritesinin sonuçlarından biri, sosyal hizmet gibi disiplinlere yayılması olmuştur. (Morago 2006). Son 10 yıl, tıp alanında kanıtı dayalı uygulamalara artan ilgiye şahit olmuştur. Bilgi teknolojisinin patlaması, artan risk duygusu ve ekonomi, etkililik, gibi nedenlerle ortaya çıkan KDU tıp ve sosyal hizmet de dahil olmak üzere diğer alanlara hızla yayılmıştır. Pubmed’de ‘kanıtı dayalı tıp’ ifadesi kullanılarak yapılan bir arama, 1994’ten önce 17, Ocak 1994’ten Aralık 1998’e kadar 2.097 alıntı ve Ocak 1999’dan Aralık 2003’e kadar 11.657 alıntıdan oluşan etkileyici bir kayıt oluşturmuştur. Tıp ve sağlık hizmetleri, kanıtı dayalı uygulama fikri, eğitim, sosyal hizmet ve şartlı tahliye gibi diğer alanlara hızla yayılmıştır. Gerçekten de KDU teriminin alan yazının hemen hemen her yerinde bulunduğu, yakın zamanda yayımlanmış dergi sayılarına, uygulama kitaplarının başlıklarına ve profesyonel haber bültenlerine eklendiği bir çağda yaşıyoruz (Parrish ve Rubin 2012).

### **Kanıtı Dayalı Uygulamanın Aşamaları ve Modelleri**

Temelde iki ana KDU modelinin olduğu belirtilmektedir; kritik değerlendirme modeli ve kılavuz modeli. Kritik değerlendirme modelinde, araştırma kanıtlarının araştırılması ve eleştirel olarak değerlendirilmesinde profesyonel aktif bir role sahiptir. Müracaatçı hakkında karar verilirken uygulayıcı kendi uzmanlık deneyimini de karar verme sürecine dahil etmelidir (Björk 2016). KDU süreci, karar vermenin temelini oluşturan en iyi araştırma kanıtlarını dikkate almayı içerir. Sadece kanıt temelli bir uygulama sunmak anlamına gelmez; bundan daha ziyade aşağıdaki beş adımın her birine dahil olunması anlamına gelir (Parrish ve Rubin 2012).

KDU’nun kritik değerlendirme modelinde temel olarak beş farklı aşama bulunmaktadır (Sackett 1997, Gibbs ve Gambrell 2002, Mullen 2006, Shlonsky ve Gibbs 2006, Parrish ve Rubin 2012):

- 1-Bilgi ihtiyacını cevaplanabilir sorulara dönüştürme.
- 2-Soruyu cevaplayan en iyi kanıtı, en etkin şekilde ulaşma.
- 3-Kanıtı geçerliliği ve faydası açısından kritik olarak değerlendirme.
- 4- Elde edilen kanıtlarla birlikte uygun müdahaleye karar vererek mesleki deneyimler ışığında müracaatçının değerlerini, tercihleri ile bütünleştirme.

### 5-Müdahalenin sonuçlarını ve çıktılarını değerlendirme.

KDU farklı beş aşamayı içinde barındırdığı görülmektedir. Bu aşamaların ilki yukarıda da belirtildiği gibi bilgi ihtiyacının cevaplanabilecek sorulara dönüştürmek olduğu görülmektedir. Sorular KDU'nun arkasında bulunan itici güç olduğu belirtilmektedir (Eldredge 2000). Soruların varlığı KDU'yu ortaya çıkarmıştır. Aslında KDU'nun zorlu yönlerinden biri cevaplanabilir soruyu oluşturabilmektir. Soruyu tanımlama yeteneği, daha sonra soruyu cevaplamak için ilgili bilgileri bulmak için önemlidir. Cevabı aranan bilgilere başarılı bir biçimde erişim açıkça tanımlanmış, iyi yapılandırılmış bir soru ile başlar. Soru sormaya yönelik standartlaştırılmış bir biçim veya çerçeve, temel öğelere odaklanmaya yardımcı olur. Soru üretimi aynı zamanda bir düşünme sürecini mümkün kılar. Bu gerçekten aradığım bilgiler mi? Neden bu bilgiyi arıyorum? Öncelikle devam etmek için başka bir seçenek var mı (Davies 2011)? Basitçe, cevaplanabilecek bir soru; kim, ne, nerede, ne zaman, nasıl, neden gibi kelimeler ile bir problem veya müracaatçı ile ilgili durumu içinde barındırır (Thyer 2004). McNeece ve Thyer (2004) bilgi ihtiyacının cevaplanabilir sorulara dönüştüren sorular için şu örnekleri vermiştir:

- Hangi psikososyal müdahaleler genç hamilelik riskini azaltır?
- Müracaatçıların kokainini kullanmayı bırakmalarında en başarılı olan bireysel tedaviler nelerdir?
- Okullarda öğrenci devamsızlığını nasıl azaltabilir?
- Doğum öncesi bakım uyumunu iyileştirmede hangi tedaviler etkilidir?

Bilgi ihtiyacına cevap verilebilecek soruların oluşturulması en güvenilir kanıtlara erişebilme açısından önemlidir (Polat 2007). Soru sorma ve bu sorulara nitelikli cevaplar bularak kanıtlara erişim mesleki yeterlilik açısından da önemli bir noktadır (Booth 2006).

KDU'nun ortaya konmasında ikinci aşama oluşturulan soruyu yanıtlayan en iyi kanıt en etkin şekilde ulaşmaktır. Oluşturulan soruların cevaplarına ilişkin en iyi kanıtlara erişmek için kitaplar, bilimsel dergiler, internet kaynakları, veri tabanları kanıt dayalı uygulama kılavuzları kullanılabilir (Eldredge 2000, Thyer 2004, Akobeng 2005, Davies 2011). Ayrıca kanıtlara erişmek için oluşturulmuş sistematik inceleme yapan “Cochrane Collaboration, Campbell Collaboration” gibi çeşitli kuruluşlar, kanıt dayalı uygulama merkezleri bulunmaktadır. İnternet erişimi olan herkes, bu düzenli olarak güncellenen ve sürekli genişleyen veri tabanlarına başvurabilir ve cevaplanabilir sorulara yanıt veren en kaliteli araştırma özetlerine erişebilir (McNeece ve Thyer 2004).

İlgililer en iyi kanıtlara erişip, kanıtları topladıktan sonra bu elde ettiği bilgi kütesini eleştirel olarak değerlendirme görevi ile karşı karşıyadır. Araştırma değerlendirilirken kritik değerlendirme becerileri önemli bir rol oynamaktadır. Burada sahip olunan eğitim ve beceriler önemli olmasının yanında çoğu kez büyük bir bilgi ile karşılaşılır. Bu bilgilerin sentezi ve eleştirel bir biçimde ele alınması oluşturulan sorulara cevap alınabilmesi açısından önemlidir (McNeece ve Thyer 2004). Her ne kadar çok sayıda araştırma makalesi mevcut olsa da, bunlarda yer alan kanıtların ve bilgilerin kalitesi değişkendir. Güvenilmez kanıtların uygulamaya konulması zarara veya sınırlı kaynakların boşa harcanmasına neden olabilir. Araştırma kanıtı üç ana alanla ilgili olarak değerlendirilebilir: geçerlilik, önem ve ilgili müracaatçıya uygulanabilirlik (Akobeng 2005).

Elde edilen bir kanıtın geçerli ve önemli olduğu karar verildiğinde bu kanıtın müracaatçı veya müracaatçı grubuna uygulanıp uygulanamayacağına karar verilmelidir. Karar verirken, müracaatçının kendi kişisel değerleri ve koşulları dikkate alınmalıdır. Mesleki kararlar verilirken kanıtlar müracaatçı ile tartışılmalıdır (Akobeng 2005). Kanıtlar tek başına uygulamadaki bir değişikliği haklı çıkarmak için yeterli değildir. Müracaatçının tercihleri ve değerlendirmeleri, elde edilen, diğer önemli veriler (örn. sağlık raporu, sosyal inceleme raporu) önemli bileşenlerdir. Bu kanıtların ve bilgilerinin her birinin nasıl değerlendirileceğine yönelik sihirli bir formül bulunmamaktadır (Melnik ve ark 2010). Bu aşamada meslek elamanının çok yönlü düşünme becerisi, deneyimleri ve elde edilen kanıtları, bilgileri değerlendirme becerisinin oldukça önemli olduğu görülmektedir.

KDU'nun son aşaması yapılan müdahalenin sonuçlarını ve çıktılarını değerlendirmedir. KDU uyguladıktan sonra, olumlu etkilerin desteklenebilmesi ve olumsuz etkilerin giderilebilmesi için sonuçlardaki değişiklikleri izlemek ve değerlendirmek önemlidir (Melnik ve ark 2010). Cevaplanabilir sorular formüle ediliyor mu, iyi kanıt bulunup bulunmadığı, kanıtları etkin bir şekilde değerlendirilip, değerlendirilmediği deneyim ve müracaatçının değerleri akılcı, kabul edilebilir bir yönetim stratejisine yol açacak şekilde kanıtlarla entegre edilip edilmediği değerlendirilmelidir (Akobeng 2005).

Yukarıda bahsedilen KDU sürecinin sağlıklı bir biçimde yürütülebilmesi ve tamamlanabilmesi için meslek elamanının çeşitli bilgi ve becerilere ihtiyaç duyacağı anlaşılmaktadır. Kanıtların kullanımı ve birleştirilmesi için daha gerçekçi bir alternatif olarak önerilen kılavuz modelde profesyonel, kanıt kullanımında daha az aktif rol oynar. Burada mesleki uygulama belirli bir konu hakkındaki araştırma literatürünü sistematik olarak değerlendiren uzmanlar tarafından geliştirilen klinik uygulama kılavuzlarına, örneğin psikososyal müdahalelerin etkinliğine veya standartlaştırılmış değerlendirme araçlarının tavsiyelerine dayanmaktadır. Kılavuz modelde

müdahale, kılavuzda yer alan araçların tavsiyeleri ile sonuçlanmaktadır. Kılavuz modelde profesyonel her seferinde literatür araştırması yapmaz, uzmanlardan gelen daha genel önerileri kullanır (Björk 2016).

Kritik değerlendirme modelinde meslek elamanı daha aktif, sorgulayan ve bilginin, kanıtın peşinden giden ve elde ettiklerini müracaatçının değerleriyle tercihleriyle bütünleştirerek en iyi müdahaleye ulaşma hedefinde olan kişi olarak karşımızda durmaktadır. Kılavuz modelde ise meslek elamanı hazır kanıtlardan elde edilmiş kılavuzlar ve rehberler aracılığıyla müdahalesine yön vermektedir. Bu modelde de yine müracaatçının değer yargıları ve meslek elamanının deneyimlerinin uygulamaya yön verirken kritik değerlendirme modeline göre arka planda kaldığı belirtilebilir. Çünkü kılavuz, var olan durumlar ile ilgili detaylı kanıtlar sunmak yerine daha genel ve geçerli kanıtlar sunmaktadır. Bununda müdahale aşamasında müracaatçının değer yargılarının ve tercihlerinin daha az ön planda tutulmasına neden olacağı söylenebilir.

KDU paradigmasının makro uygulama bağlamlarına da tamamen uygulanabilir olduğuna inanılmaktadır. KDU'nun savunucuları, mevcut en ilgili bilimsel çalışmalardan elde edilen bulguların, her boyuttaki sistemle çalışan sosyal hizmet uzmanlarının uygulama kararlarında belirgin bir şekilde yer alması gerektiğine inanmaktadır (Howard ve ark 2003).

### **Kanıtı Dayalı Uygulama Hakkında Tartışmalar ve Eleştiriler**

Kanıt, çoklu anlamları olan bir terimdir. Kanıtı dayalı tıpta kanıtlar araştırma kanıtı olarak görülmektedir. Öte yandan, uygulayıcılar, müracaatçılarla etkileşimlerden elde ettikleri bilgileri de kanıt olarak görebilirler. Bireysel müracaatçılar dışındaki kaynaklardan elde edilen kanıtlar ve müracaatçılarla etkileşimlerden ortaya çıkan kanıtlar, sosyal hizmet uygulaması açısından faydalıdır. Her durumda, ne olursa olsun, yetkili meslek elamanları tüm kanıt kaynaklarını değerlendirirler ve daha sonra müracaatçının tepkileri ışığında varsayımlarını ve eylemlerini sürekli olarak test eder ve değiştirirler (Gilgun 2016).

Satterfield ve arkadaşları (2009) çeşitli mesleklerin KDU politikalarının tarihini ve evrimini incelediği çalışmada KDU'da kanıtın çok dar anlamda tanımlandığını, uygulayıcıların rolü, değeri ve uzmanlıklarının açık olmadığını, kaynaklar ve/veya bağlamsal faktörlerin göz ardı edildiğini ifade ederek müracaatçının tercihlerine yeterince dikkat edilmediğini de belirtmektedir. Aynı çalışmada KDU konusunda (1) kanıtın nasıl tanımlandığı ve uygulamada ağırlığının ne olduğu, (2) müracaatçının veya hastanın karar verme sürecine ne zaman ve nasıl dahil edilmesi gerektiği, (3) uzmanın tanımı ve rolü, (4) yaş, sosyal sınıf, toplum kaynakları ve yerel uzmanlık gibi kanıtı dayalı bir uygulama seçerken başka değişkenler göz önünde bulundurulması gibi unsurların disiplinlerin ortak zorlukları olduğunu ifade etmiştir.



Alan yazında KDU'ya destek veren görüşler şunlardır: KDU eskiden öznel olan sürecin kuralları olan formal bir süreç halini almakta ve mesleki kararların güçlü kanıtlar ile verilmesini gerektirmektedir. KDU sürecinde bilgi, beceri ve müracaatçının gereksinimleri en iyi kanıtlarla bütünleştirilerek kullanılır. KDU'ya karşı çıkan görüşler ise; KDU'nun uzun zamandır uygulanan, uygulanması gereken bir şey olduğu ve sadece isminin değiştiği, KDU'nun el kitabına bakarak mesleki uygulama yapma süreci olduğu, cevapları aranan sorunlara ilişkin yeterli yayın, araştırma bulgusunun olmadığı, kanıtlara ulaşmak için etkin taramalar yapmanın zor olduğudur (DeGeorges 1999, Carr 2000, Cesario ve ark 2002, Şahin ve ark 2005).

KDU hakkında çeşitli eleştiriler ve tartışmalar hala güncelliğini korumakla birlikte KDU'nun bu denli tartışılması ve ilgili alanlarda büyük bir yer alması KDU'nun önemli bir konu olduğuna işaret etmektedir. KDU ile ilgili tartışmaların bu konuyu ele alan çalışmaların artmasıyla ve uygulama boyutunda ele alınan geri bildirimler ile azalacağı söylenilebilir.

### **Kanıtı Dayalı Uygulama ve Araştırma**

KDU'da araştırma önemli bir yer tutmasının yanında KDU ve araştırma sonuçlarının kullanımı aynı anlama gelmemektedir (Taş Arslan ve Çelen 2018). Araştırma kullanımı ve kanıtı dayalı uygulama terimleri birbirlerinin yerine kullanılır, ancak terimler eş anlamlı değildir. KDU uygulama araştırma kullanımını da kapsar. Kanıt araştırma bulgularından daha fazlasından oluşur. KDU bilginin yönetilmesi, karar verme, profesyonel bilgi açısından gelişme anlamlarına gelmektedir. KDU ile en güncel ve iyi kanıtlara erişme, değerlendirme ve müracaatçının tercihleri ile değerlerine uyum sağlama konusunda problem çözüme anlamına gelir (Estabrooks 1999). KDU yaşam boyu öğrenmeyi içerdiği, kanıtların, deneyimlerin ve müracaatçıların taleplerini bir arada değerlendirmeyi içinde barındırdığı anlaşılmaktadır. Kanıtlara erişmek için bilimsel araştırmalara ve bilimsel araştırma süreci bilgisine ihtiyaç duyulsa da tek başına araştırma ve süreci KDU olmadığı ifade edilmektedir.

Bununla birlikte KDU'da kanıtlara ulaşılması araştırma sonuçlarına erişebilme becerisiyle ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Çünkü tarihsel ve bilimsel temelli bilgi olarak tanımlanan kanıt araştırmalardan, incelemelerden, müracaatçılardan veya hastalardan alınan geri bildirimlerden elde edildiği belirtilmektedir (Ovayolu ve ark 2009). Kanıtlara erişimde bilimsel araştırma yöntemlerinin kullanılması ve kanıt içeren araştırmalara erişim KDU açısından vazgeçilmez öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca araştırma ve uygulama arasında köprü kurmayı da barındıran KDU açısından uygulamadan elde edilen bilgilerin kanıt olarak erişebilir kılınması yine araştırma bilgisine sahip olunmasıyla ilgili olduğu belirtilebilir.

Açık yargılayıcı ve karar vermede kanıtların kullanılmasını mümkün kılan araştırma bilgisi kanıta dayalı uygulama için temeldir. İlgililerin kanıta dayalı uygulamayı ortaya koyabilmeleri için araştırma bulgularını ve yöntemlerini eleştirel bir biçimde değerlendirecek bilgiye sahip olması gereklidir (Özkan ve Çifci 2012). Kanıt, mesleki karar vericilerin ulaşabildiği, uygulamanın bilimsel değerlendirmesine dayanan bilgidir. Kanıta dayalı uygulama ise konuyla ilgili literatürü araştırma, bu araştırma sonuçlarını değerlendirme ve bunlara dayanarak karar vermeyi içeren bir süreç olarak belirtilmektedir (Şenyuva 2016). Genellikle kanıtlar bilimsel veri tabanlarında yer alan bilimsel yayınların sonuçları, kitaplar ve makalelerden elde edilen araştırma bulgularıdır. Kanıta dayalı uygulama sadece kanıta göre mesleki kararlar vermek değildir (Polat 2007:38). Bilgi, beceri, tutum ve uygulama KDU'nun temel taşlarıdır (Shaneyfelt ve ark 2006, AbuRuz ve ark 2017). KDU eleştirel düşünme, nitelikli karar verme süreci, teori ile pratik arasında entegrasyon, uygulama için kanıtlar arayıp bulma gibi birtakım gereklilikleri içermektedir (AbuRuz ve ark 2017).

Araştırma bulgularının sistematik takibi, mesleki gelişimlerin, değişimlerin izlenmesi de araştırma ve araştırma bilgisine yatkın olmayla ilişkilendirilebilir. Hızla değişen bilgilerin takibinde ve sosyal hizmetin çağı yakalanmasında bilimsel araştırmalardan elde edilen kanıtların kullanılması, KDU benimsenmesi ve mesleki gelişim, değişim olarak hedefe konması gereklilik olarak değerlendirilmesi bir zorunluluk olarak gözükmektedir. KDU'nun en önemli gerekliliği uygulayıcıların araştırma sonuçlarını araştırma bulguları ile bütünleştirmesiyle kalitenin arttırması ve sözsüz bilgisini ve kendi çalışma ortamında elde ettiği bulgularla sürekli bağlantı kurmasıdır. Bütünleştirme uygun kanıtlara erişilmesinde önemli bir yere sahiptir (Kara ve Babadağ 2003).

KDU'nun etkin kullanımı ve yaygınlaştırılması için araştırma ve araştırma sürecinin kullanılması gerekmektedir. KDU için tek başına yeterli gözükmemektedir. KDU yaşam boyu devam eden bir süreç olarak araştırma ve araştırma sürecinden daha geniş süreçleri de içinde barındırdığı anlaşılmaktadır.

### **Yaşam Boyu Öğrenme Biçimi Olarak Kanıta Dayalı Uygulama**

Yaşam boyu öğrenme kavramı, bir kişinin yaşamı boyunca devam eden edinim, entegrasyon ve yeni bilgilerin rolü ile ilgili bir dizi değer ve ilke ile ilgilidir. Bireyin yaşamı boyunca bilgisini, becerilerini, yeterliklerini bireysel, sosyal ya da mesleki olarak geliştirmeyi amaçlayan tüm etkinlikler yaşam boyu öğrenme olarak tanımlanmaktadır (Günüç ve ark 2012). Sosyal hizmet için yaşam boyu öğrenme ise bilgi edinme ve anlama; değerlerin ve tutumların geliştirilmesi, benimsenmesi ve yeniden değerlendirilmesi ve bir insanın kendisini sosyal hizmet uzmanı olarak görmediği zamana kadar sosyal hizmet eğitimi veya profesyonel bir kariyer seçeneği

olarak araştırdığı andan itibaren kurs, deneyim, gözlem, konuşma ve çalışma yoluyla beceri ve uzmanlığın geliştirilmesi olduğu belirtilmektedir (Cournoyer ve Stanley 2002, Nissen ve ark 2014).

Yaşam boyu öğrenme (tüm hayatımız boyunca nasıl öğrenileceğini öğrenme) ve kanıta dayalı uygulama, sağlık hizmetlerinin hızla değişen doğasına ayak uydurmak için sürekli devam eden bir süreci tanımlar. Bu, neyin öğrenileceğinden ziyade neyin nasıl öğrenileceği ile ilgili becerileri geliştirir. Böylece değişen bilgi dünyasının karmaşıklığı ile başa çıkılması sağlanır. Yaşam boyu öğrenme ve kanıta dayalı uygulama, hızla büyüyen bilgi birikimi ve geleneksel öğrenme yöntemlerimizin uyum sağlaması gerektiğinin farkına varmak için geliştirilmiştir. KDU yaşam boyu öğrenmeyi güncel bilgilerle birleştirir. KDU ve yaşam boyu öğrenme sadece kanıtların ikinci kişilerin yorumlarına veya klinik makalelerin özetlerinden elde edilen sonuçlara dayanmak yerine, araştırma metodolojileri ve sonuçları hakkında daha fazla soru sormamızı teşvik etmektedir. Daha sonra uzak bir hafızadan ziyade mevcut en iyi bilime dayandığını bildiğimiz bir cevaba ulaştığımızda mesleki karar vermede güveni artırır (Wright 2001).

Bugün bilgiler ve bilgileri ortaya çıkaran bilimsel yöntemler hızlı bir değişim içerisinde. İçinde bulunduğumuz ve bilgi çağı olarak nitelendirilen yüzyılda yeni bilgilerin ortaya çıkması ve eskilerin değişmesi hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Bunda artan teknoloji ve iletişim olanaklarının etkisi büyüktür. Bu hızlı değişimin gerek mesleki gerekse bireysel olarak yakalanabilmesinin anahtarı yaşam boyu öğrenmenin yeterince öğrenilmesi ve benimsenmesinde olduğu söylenebilir.

KDU ve yaşam boyu öğrenme kavramları bilgiye duyulan ihtiyacın sürekliliği ve bilgilerin sürekli değiştiğini vurgulamaları açısından birbirine benzemektedir. Her iki kavram da bilgi ve bilgiye sürekli erişime önem vermektedir. Bu bağlamda kanıtlara erişebilmek için bilgi ve becerinin önemli olduğunu vurgulayan KDU ve yaşam boyu öğrenmenin iç içe olduğu, KDU'nun kanıtlara erişme için önemsendiği süreçlerinin esasen yaşam boyu öğrenmeyle de ilgili olduğu anlaşılmaktadır.

### **Kanıta Dayalı Uygulama ve Sosyal Hizmet**

Sosyal hizmeti bilim dalı olarak niteleyen unsurların genel olarak araştırma ve araştırma süreçleriyle ilgili olduğu değerlendirildiğinde KDU, bilimsel araştırma süreci, sosyal hizmet eğitimi ve bu doğrultuda bilgi, beceri ve tutumların KDU yönünde önemle ele alınması ve tartışılması gereken konular olarak gözükmektedir. Sosyal hizmetin hayırseverlik temelli yaklaşımdan hak temelli bir yaklaşım temeline dayanması da KDU yaklaşımının benimsenmesiyle güçlenecek sosyal hizmetin bilgi, beceri ve değer temelini sağlamlaşmasını sağlayacağı değerlendirilebilir. Araştırma ve süreçlerinin benimsenmesi sosyal hizmeti daha güçlü kılarken aynı

zamanda KDU'nun arzu ettiği kanıtlara erişilmesini ve mesleki uygulamaların bu yönde şekillenmesini sağlayacaktır. Bu bağlamda araştırma ve KDU arasındaki güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin sosyal hizmet için de bir gereklilik olduğu da değerlendirilebilir.

Sosyal hizmet uzmanları KDU'nun hem önemli hem de uygulanabilir olduğuna inandıkları zaman KDU süreci başarılı bir biçimde uygulanabilir (Parrish ve Rubin 2012). Araştırma sonuçlarının uygulamaya aktarılması, KDU'nun ayrılmaz bir yönünü içermektedir ve buradaki ana aktör sosyal hizmet uzmanından başka kimse değildir (Pettus Davis ve ark 2011). Sosyal hizmet uzmanları kanıta dayalı bir şekilde profesyonel müdahaleyi şekillendirirler; mesleki uygulamalarını sürekli olarak ve titizlikle değerlendirir; müracaatçılarını daha iyi hizmet verebilmek ve uygulama değerlendirme sonuçlarını paylaşmak için araştırma, test ve raporlama faaliyetlerine katılırlar. Sosyal hizmet uzmanlarının araştırma kanıtı kullanımı, bireylerin, örgütlenmelerin ve araştırmaların özelliklerinden etkilenen karmaşık bir süreçtir (Lee 2016). KDU sürecinde profesyonel meslek elemanının doğru kanıt arama isteği ve mesleki deneyimi, bakış açısı doğru kanıtlara ulaşılabilirliği açısından önemli olduğu görülmektedir. KDU sürecinde sosyal hizmet uzmanının KDU hakkında bilgisi, tutumu ve becerileri süreci baştan aşağıya etkileyen önemli unsurlar arasında yer aldığı belirtilebilir.

### **Sosyal Hizmette Kanıta Dayalı Uygulama ve Araştırma**

Bilgi, beceri ve değer temeline sahip bir meslek olan sosyal hizmetin özgürleştirici değerlerini kazanmada, bilgisinin sürekli olarak gelişip kabul görmesini başarmada sosyal hizmet araştırması büyük önem kazanmıştır. Sosyal hizmet disiplini için araştırma en önemli bileşenlerden biridir. Sosyal hizmetin amaçlarını yerine getirmede araştırmaların etkisi son derece önemli bir noktadadır (Selcik 2017). Erbay (2017)'in sosyal hizmet uzmanları ile gerçekleştirdiği bir araştırmada da katılımcıların %93,7'sinin mesleki uygulamalarını şekillendirmek açısından araştırma yapmaya ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir (Beydili Gürbüz 2017, Erbay 2017). Sosyal hizmet uygulamalarında kullanılacak bilgilerin üretimi ve güncel tutulması açısından sosyal hizmet araştırmaları oldukça önemlidir. Farklı özelliklere sahip müracaatçılar ve çok boyutlu sorunlarla mücadele de bunu gerektirmektedir (Buz ve Akçay 2015).

Müracaatçıların gereksinimlerini karşılayabilecek hizmetleri üretmek ve mesleki ve bilimsel kimliğini geliştirmek için mikro, mezzo, makro uygulama düzeylerinde bilgi üretimini sürekli hale getirmesi gereken bir meslek olan sosyal hizmetin gelişimi bu sürekliliğe bağlıdır. Sosyal hizmet bilgisinin üretimi bu açıdan oldukça önemli bir noktadadır. Birey ve bireye ait sorunların karmaşık bir yapıya sahip olması bilgi üretimini ve bilginin güncel tutulmasını gerekli kılmaktadır. Teori ve pratik, uygulamalı mes-

lek ve akademik disiplin arasında bağın kurulmasında bilginin üretilmesi ve bilimsel yayınlar yoluyla paylaşılması önemlidir. Sosyal hizmeti uygulamaya dayalı bir meslek ve akademik disiplin olmasında kendi bilgisini üretebilmesi ve mesleki uygulamaları bilimsel araştırmalar yoluyla şekillendirmesi etkindir. Tüm bunlar göz önünde tutulduğunda sosyal hizmet araştırmaları sosyal hizmet için hayati bir öneme sahiptir (Tekindal ve ark 2019). Kanıta dayalı uygulama geleneksel uygulamalardan değil, araştırma bulgularından kök almaktadır (Kocaman 2003, Karagözoğlu 2006).

Tuncay (2016)'da sosyal hizmet uzmanları kanıta dayalı –ölçülebilir– uygulamalara ağırlık vermesi ve müdahalelerde araştırma sonuçlarından yararlanması gerektiğini, lisans ve lisansüstü eğitimde niceliksel ve niteliksel araştırma yöntem ve teknikleri üzerine yeterli düzeyde bilgi sahibi olunmasının bir gereklilik olduğunu ifade etmektedir. Sosyal hizmet uzmanları mesleki uygulama becerisine ve uygulamayı değerlendirme becerisine aynı oranda sahip olması gerektiğini vurgulamaktadır.

Sosyal hizmette kanıt temelli oluşturulmuş bilgilere ihtiyaç vardır. Sosyal hizmet mesleğinin gelişmesi ve ilerlemesi mevcut alan uygulamaları gerçekleştiren sosyal hizmet uzmanlarının bilimsel olarak bilgi elde etmeleri ve mesleğin bilgi temeline, bilimsel tarafına katkı sağlamalarıyla mümkündür. NASW (2008) sosyal hizmet uzmanlarının uygulamalarını ampirik olarak tanımlanmış bilgilere dayandırılması gerektiğini belirtmektedir. Yine sosyal hizmetin amaçları arasında araştırma yapmak ve sonuçlarını paylaşmak bulunmaktadır. Sosyal hizmetin bilgi üretme sorumluluğu bulunan akademik bir disiplin ve meslek olması onun güçlü tarafını oluşturmaktadır (Tekindal ve ark 2019). Sosyal hizmet için araştırmalar uygulayıcıların hesap verilebilirliğini artırır, iletişimi geliştirme yönünde uygulayıcılara ve akademisyenlere destek sunar, sınırlı kaynaklara erişim ve bu kaynakların kullanımı konusunda alandakilere kolaylaştırıcı rol oynar (Zengin ve Çalış 2017). Sosyal hizmet araştırması sosyal hizmet bilgisini geliştirmeyi ve sosyal hizmet uygulamasını zenginleştirmeyi amaçlar. Araştırma temelli uygulama insanların soranlarına çözüm bulmayı kolaylaştırır. Araştırmalar sayesinde gereksinimler saptanarak hizmetler geliştirilebilir. Sosyal hizmetin bilimsel temelinin güçlenmesi açısından sosyal hizmet araştırması son derece büyük bir önem taşımaktadır (Beydili Gürbüz ve ark 2017).

KDU araştırma ile uygulama arasındaki uçurumu kaldırılmasını amaçlar (Kocaman 2003). Kanıta dayalı, bilimsel yöntemlere uygun müdahale ve hizmet modelleri üretilmesi ve uygulanması sosyal hizmet disiplin ve mesleğinin varlığını devam ettirebilmesi bir zorunluluktur. Bu noktada sosyal hizmet araştırması önemli bir araçtır (Zengin ve Çalış 2017). Sosyal hizmet eğitiminde teori ve pratik arasındaki ikilem sosyal hizmet uzmanları tarafından çoğu kez vurgulanan bir konudur. Sosyal hizmet uzmanla-

rının etkili mesleki uygulamalar geliştirebilmeleri açısından kanıta dayalı uygulamalar oldukça önemlidir (Beydili Gürbüz ve ark 2017).

KDU ile kanıta dayanan bilgilerin hem kullanılması hem de kanıtların üretilmesi ve ilgililere ulaştırılması açısından değerlidir. KDU hesap verilebilirliği, şeffaflığı, insan onuruna saygıyı ve bireyin iyilik halini geliştireceği de belirtilebilir. Bu açıdan sosyal hizmet ve uygulamalarının kanıt temelli ve araştırma sonuçlarına dayalı bir biçimde gerçekleştirilmesi mesleğin niteliğini de arttıran bir konudur.

Sosyal hizmet uzmanlarının bilimsel dergileri takip etmesi, bilimsel araştırma süreçlerine katılması ve kanıta dayalı uygulamanın sosyal hizmette uzmanları tarafından benimsenmesi, kullanılması sosyal hizmetin daha iyi bir noktaya ulaşabilmesi için bir gerekliliktir. Bu bağlamda önemi gün geçtikçe artan kanıta dayalı uygulamanın sosyal hizmet eğitiminde yeterince yer alması, benimsenmesi ve kavranması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Kanıta dayalı uygulama için bilimsel dergilerin takip edilmesi, mesleki araştırmaları ve gelişmeleri takip edilmesi ve bilimsel araştırma süreçlerinde bulunulmasının oldukça önemlidir.

Sosyal hizmet uzmanlarının rolleri yaşanan teknolojik gelişmelere bağlı olarak değişmektedir. Bu değişime ayak uydurabilmek ve teknolojiyi uygun şekilde kullanmak için yeni beceriler elde edilmelidir. Teknolojideki gelişmeler meslekleri de etkilemektedir. Teknolojik gelişmeler ve değişimler bireylerin mesleklerin ve kurumların değişimini de gerektirmektedir (Ege ve Altındağ 2018). Dolayısıyla sosyal hizmet mesleğinin nitelikli bir biçimde ortaya konması uygulayıcıların teknoloji kullanım becerilerine ne derece sahip olduğuyla ilişkilidir. Aynı zamanda teknolojiyi kullanma becerisi yeni bir yaklaşım olan kanıta dayalı uygulamayla da doğrudan ilgilidir. Kanıtlara erişim ve araştırma, uygulama becerilerinin gelişimi teknoloji becerileri sahip olduğu doğrultuda var olmaktadır. Teknolojik gelişmelere bağlı olarak ortaya çıkan yeni çalışma alanlarında etkili sosyal hizmet müdahalesinden bahsedebilmek için de teknoloji kullanım becerilerinin güçlü olması gerekliliğinden bahsedilebilir.

Kanıta dayalı uygulama öğrencilerin ihtiyaç duydukları değer ve becerileri, eleştirel değerlendirmeyi ve mesleki hayatları boyunca bilimsel kanıtlarla ilgili olan uygulamanın dönüştürülmesini öğretmeyi içerir (Howard, McMillen ve Pollio 2003:23 akt. Krysik ve Finn 2015). Sosyal hizmet uzmanlarının araştırmalara erişim imkanı verdiği için sosyal hizmet eğitiminde araştırma, üretme ve kullanma becerilerin öğretilmesi gerekir (Krysik ve Finn 2015). Mikro düzeyden makro düzeye kadar birey, aile, grup ya da toplumla olan etkileşimlere odak alan sosyal hizmet mesleği açısından teknolojik ilerlemeler önemlidir. Doğru bilgiye erişebilen, teknolojik bilgi ve beceri konusunda donanıma sahip sosyal hizmet uzmanlarının yetiştirebilmek için eğitim sisteminin ve eğitim sistemindeki akademisyenlerin uygun



donanıma sahip olması gereklidir (Ege ve Altındağ 2018:87). Teknolojiyi kullanma becerisi kanıta dayalı uygulamada kanıtlara erişim ve kanıtların üretilmesi açısından önemli olduğu değerlendirilmiştir.

### **Sosyal Hizmette Kanıta Dayalı Uygulama ve Yaşam Boyu Öğrenme**

Kanıta dayalı uygulamayı ortaya koymak yaşam boyu devam eden bir süreci içerisinde barındırmaktadır ve sürekli araştırma, eğitim gerektirmektedir (Çavuşoğlu 2007). Kanıta dayalı uygulama hizmet sunulan grubun sorunlarını, kendi tanımlarından yola çıkarak isimlendirmek ve gerek sunulan hizmetin etkililiğini tespit etmek gerekse var olan hizmeti geliştirmek ve yeni hizmet modelleri için arayışlarda bulunmak gibi bir yaşam boyu öğrenme motivasyonunu içermektedir (Polat 2007).

Kanıta dayalı uygulamanın sosyal hizmet alanında gelişmesinin sağlanması için bireylerin bilgi, beceri, tutum kazandırılması ve bunun güncel bilgilerle desteklenmesi gerekmektedir. Bu da esasen yaşam boyu öğrenme kavramıyla ilgilidir. Dolayısıyla kanıta dayalı uygulama ile yaşam boyu öğrenme ile desteklenmek durumundadır. Ayrıca bu durum sosyal hizmet bilgisinin ve araştırmasının üretilebilmesi için de bir gerekliliktir. Çağı yakalayan, güncel sorunlara etkili müdahale ve uygulama ancak kanıta dayalı uygulama ve yaşam boyu öğrenme ile sağlanabilir. Sosyal hizmet eğitiminin yaşam boyu öğrenmeyi içermesi gerek kanıta dayalı uygulamanın benimsenmesi açısından gerekse sosyal hizmetin nitelikli bir meslek ve disiplin olması açısından bir zorunluluktur.

Yaşam boyu öğrenme, sosyal hizmet uzmanlarının ilgili ve etkili hizmetler sunmak için bilgi ve becerilerini sürekli olarak güncellemelelerini sağlar (Jivanjee ve ark 2015). Sosyal hizmet uzmanları, kanıta dayalı uygulama gereksinimlerinin arttığı, hızla değişen bir bilgi alanında ve karmaşık ortamlarda çalışmaktadır. Bu ortamların, durumların üstesinden gelmek için sosyal hizmet uzmanlarının yaşam boyu öğrenmeye katılmaları gerekir. Ulusal Sosyal Hizmetler Derneği (NASW) etik kuralları, sosyal hizmet uzmanlarına, sürekli eğitime devam ederek yeterlilik seviyelerini korumalarını tavsiye etmektedir. Sosyal hizmet uzmanlarının, sosyal hizmet alanlarıyla ilgili ortaya çıkan bilgilerle eleştirel bir şekilde incelenmesi ve güncel tutulması gerektiğini belirtmektedir. Sosyal hizmet uzmanları, profesyonel literatürü düzenli olarak gözden geçirmeli ve sosyal hizmet uygulamaları ve sosyal hizmet etiği ile ilgili sürekli eğitime katılmalıdır (Congress 2012). Yaşam boyu öğrenme, sosyal hizmetin önemli bir parçasıdır ve sosyal hizmet mesleğini ileriye götürmek için benzersiz zorluklar ve fırsatlar sunar. Değişen uygulama, ortaya çıkan bilgi ve yeni bilgi kaynakları çöktür; ancak bunları öğrenmek ve kullanmak için zaman ve fırsatlar çoğu zaman yetersiz kalmaktadır (Nissen ve ark 2014). Sosyal hizmet uzmanlarının kanıta dayalı uygulamayı anlama ve kullanma konu-

sunda yaşam boyu öğrenmenin olumlu sonuçları bulunmaktadır (Parrish ve Rubin, 2011).

Sosyal hizmet uygulamaları, hızla değişen toplumsal ihtiyaç ve politikaları ile yeni araştırma bulguları ve teorik gelişmeler bağlamında gerçekleşmektedir. Yaşam boyu öğrenme, sosyal hizmet uzmanlarının ilgili ve etkili hizmetler sunmak için bilgi ve becerilerini sürekli olarak güncellemelerini sağlar. Sosyal hizmet uzmanları, ortaya çıkmakta olan sosyal sorunların yaşandığı yeni popülasyonlara hizmet etme beklentileriyle karşılaşmaktadır. Aynı zamanda, kanıta dayalı ve kültürel açıdan duyarlı uygulamalara girmeleri için baskılar yaşarlar. Bu nedenle, sosyal hizmet uzmanlarının yaşam boyu öğrenen olmaları şarttır. Sosyal Hizmet Eğitimi Konseyi (CSWE) standartlarında “Sosyal hizmet uzmanları, yaşam boyu öğrenmenin önemini kabul eder ve alakalı ve etkili olmalarını sağlamak için becerilerini sürekli olarak güncellemeyi taahhüt eder” ifadesi yer alır. Sosyal hizmette yaşam boyu öğrenme, değişen sosyal, ekonomik ve politik ortamda etkili bir sosyal hizmet uzmanı olmak için gereken sürekli öğrenme ve dönüşümü ele almaktadır (Jivanjee ve ark 2015).



## KAYNAKÇA

- AbuRuz ME, Hayeah HA, Al-Dweik G, Al-Akash HY, 2017. Knowledge, attitudes, and practice about evidence-based practice: a Jordanian study. *Health Science Journal*, 11, 2, 1.
- Akobeng AK, 2005. Principles of evidence based medicine. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 8, 837-40.
- APA, 2006. Presidential Task Force on Evidence-Based Practice- Evidence-based practice in psychology. *The American Psychologist*, 61, 4, 271-85.
- Babadağ K, Kara M, 2004. Kanıta dayalı hemşirelik ve meslekleşme. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 7, 2.
- BayınG,AkbulutY,2012.Kanıtdayalıyaklaşımvesağlıkpolitikasıevidence-based approach and health policy *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 2. <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/42870/19447.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Beydili Gürbüz E, Adıgüzel İ, Akçay S 2017. The experiences of social work students on social work research. *International Journal of Social Sciences and Education Research*,3,5 ,p 1917-1927. DOI: 10.24289/ijsser.347581
- Björk A, 2016. Evidence-based practice behind the scenes: How evidence in social work is used and produced, Stockholm University. Retrieved from <https://su.diva-portal.org/smash/get/diva2:900625/FULLTEXT01.pdf>
- Booth A, 2006. Clear and present questions: formulating questions for evidence based practice. *Library Hi Tech*, 24, 3, 355-68.
- Buz S, Akçay S, 2015. Sosyal hizmet araştırmasında etik. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 26, 1, 149-62.
- Carr KC, 2000. Developing an evidence-based practice protocol: Implications for midwifery practice. *The Journal of Midwifery & Women's Health*, 45, 6, 544-51.
- Cesario S, Morin K, Santa-Donato A, 2002. Evaluating the level of evidence of qualitative research. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 31, 6, 708-14.
- Congress EP, 2012. Guest editorial continuing education: lifelong learning for social work practitioners and educators. *Journal of Social Work Education*, 48, 3, 397-401.
- Cournoyer BR, Stanley MJ, 2002. The social work portfolio: planning, assessing and documenting lifelong learning in a dynamic profession, ERIC, p.130
- Çavuşoğlu H, 2007. Oral mukozit yönetiminde kanıta dayalı hemşirelik. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 27, 3, 398-406.

- Davies KS, 2011. Formulating the evidence based practice question: a review of the frameworks. *Evidence Based Library and Information Practice*, 6, 2, 75-80.
- DeGeorges K, 1999. Evidence! Show me the evidence! Untangling the web of evidence-based health care. *AWHONN lifelines*, 3, 3, 47-8. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1552-6356.1999.tb01098.x>
- Deliktaş A, Kabukcuoğlu K, 2017. Maternal bakımda kanıta dayalı uygulama kültürünün oluşturulması. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6, 2, 130-8.
- Diñçer Y, Şanlı Y, Kızılkaya Beji N, 2015. İnfertilite hemşireliğinde kanıta dayalı yaklaşımlar. 17, 63, 289-95.
- Ege A, Altındağ Ö, 2018. Sosyal hizmet akademisyenlerinin teknoloji kullanımlarının incelenmesi. *Ufkun Ötesi Bilim Dergisi*, 18, 1, 73-89.
- Ekeland T-J, Bergem R, Myklebust V, 2019. Evidence-based practice in social work: perceptions and attitudes among Norwegian social workers. *European Journal of Social Work*, 22:4, 611-22. <https://doi.org/10.1080/13691457.2018.1441139>
- Eldredge JD, 2000. Evidence-based librarianship: an overview. *Bull Med Libr Assoc*, 88, 4, 289-302.
- Erbay E, 2017. Importance of research in social work practice: a pilot study from Turkey. *Journal of Social Service Research*, 43, 3, 395-403.
- Estabrooks CA, 1999. The conceptual structure of research utilization. *Research in nursing & health*, 22, 3, 203-16.
- Gibbs L, Gambrill E, 2002. Evidence-based practice: Counterarguments to objections. *Research on social work practice*, 12, 3, 452-76.
- Gilgun JF, 2016. The four cornerstones of evidence-based practice in social work. *Research on Social Work Practice*, 15, 1, 52-61.
- Günüç S, Odabaşı HF, Kuzu A, 2012. yaşam boyu öğrenmeyi etkileyen faktörler. *Gaziantep University Journal of Social Sciences*, 11, 2.
- Howard MO, McMillen CJ, Pollio DE, 2003. Teaching evidence-based practice: toward a new paradigm for social work education. *Research on Social Work Practice*, 13, 2, 234-59.
- Jivanjee P, Pendell KD, Nissen L, Goodluck C, 2015. Lifelong learning in social work: A qualitative exploration with social work practitioners, students, and field instructors. *Advances in Social Work*, 16,2, 260,75 DOI: <http://dx.doi.org/10.18060/18407>
- Kara M, Babadağ K, kanıta dayali hemşirelik. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6, 3. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/29211>

- Kardaş F, Yalçın İ, 2016. Kanıta dayalı uygulamalar ve psikolojik danışma ve rehberlik alanına yansımaları. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*, 6, 45.
- Karagözoğlu Ş, 2006. Bilim, bilimsel araştırma süreci ve hemşirelik. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 13, 2, 64-71.
- Kocaman G, 2003. Hemşirelikte kanıta dayalı uygulama. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 2, 4, 61-9.
- Krysik J, Finn J, 2015. Etkili uygulama için sosyal hizmet araştırması. Çev. Ed. E. Erbay. Ankara: Nika Yayınevi.
- Küçükaya PG, 2010. Psikiyatri hemşireliğinde kanıta dayalı uygulama. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 1, 3, 128-32.
- Lee M, 2016. Use of evidence-based practice and barriers to utilize research in rural social work practice. *Journal of evidence-informed social work*, 13, 2, 142-54.
- McNeece CA, Thyer BA, 2004. Evidence-Based Practice and Social Work. *Journal of Evidence-Based Social Work*, 1, 1, 7-25.
- Melnik BM, Fineout-Overholt E, Stillwell SB, Williamson KM, 2010. Evidence-based practice: step by step: the seven steps of evidence-based practice. *AJN The American Journal of Nursing*, 110, 1, 51-3.
- Morago P, 2006. Evidence-based practice: from medicine to social work. *European Journal of Social Work*, 9, 4, 461-77.
- Mullen EJ, 2006. Facilitating practitioner use of evidence-based practice. *Foundations of Evidence-Based Social Work Practice*, 152-9.
- NASW, 2008. Code of Ethics of the National Association of Social Workers. Erişim tarihi: 10/10/2019, Erişim adresi: <https://www.socialworkers.org/LinkClick.aspx?fileticket=KZmmbz15evc%3D&portalid=0>
- Nissen L, Pendell K, Jivanjee P, Goodluck C, 2014. Lifelong learning in social work education: a review of the literature and implications for the future. *Journal of Teaching in Social Work*, 34, 4, 384-400.
- Ovayolu N, Kaplan Ö, Ovayolu Ö, 2009. Hemşirelikte Kanıta Dayalı Uygulama. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 6, 1-2, 11-6. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/292264>
- Özkan Y, Gökçearslan Çifci E, 2012. Sosyal hizmette kanıta dayalı uygulamalar: sosyal hizmet eğitimi açısından irdelenmesi. *Journal of Society & Social Work*, 23, 1, 149-60.
- Parrish DE, Rubin A, 2011. Validation of the evidence-based practice process assessment scale-short version. *Research on Social Work Practice*, 21, 2, 200-11.

- Parrish DE, Rubin A, 2012. Social workers' orientations toward the evidence-based practice process: a comparison with psychologists and licensed marriage and family therapists. *Social Work*, 57, 3, 201-10.
- Pettus-Davis C, Grady MD, Cuddeback GS, Scheyett A, 2011. A practitioner's guide to sampling in the age of evidence-based practice: translation of research into practice. *Clinical Social Work Journal*, 39, 4, 379-89.
- Polat G, 2007. Kanıta dayalı sosyal hizmet uygulaması. *Sağlık ve Toplum Dergisi*, 17, 3, 34-42.
- Sackett DL, 1997. Evidence-based Medicine How to practice and teach EBM, WB Saunders Company,
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS, 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ : British Medical Journal*, 312, 7023, 71-2.
- Satterfield JM, Spring B, Brownson RC, Mullen EJ, Newhouse RP, Walker BB, Whitlock EP, 2009. Toward a transdisciplinary model of evidence-based practice. *The Milbank Quarterly*, 87, 2, 368-90.
- Selcik O, 2017. Sosyal hizmet araştırma etiği: bir sosyal hizmet doktora öğrencisinden yansımalar. *Türkiye Sosyal Hizmet Araştırmaları Dergisi*, 1, 1, 21-34.
- Shaneyfelt T, Baum KD, Bell D, Feldstein D, Houston TK, Kaatz S, Whelan C, Green M, 2006. Instruments for evaluating education in evidence-based practice: a systematic review. *Jama*, 296, 9, 1116-27.
- Shlonsky A, Gibbs L, 2006. Will the real evidence-based practice please stand up? foundations of evidence-based social work practice, *Brief Treatment and Crisis Intervention*, 4,2 103.
- Şahin N, Gökyıldız Ş, Bildircin M, 2005. Kanıta dayali tip ve perinatoloji hemşireliğinde kullanımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8, 1, 84-93.
- Şenyuva E, 2016. Nursing education and evidence based practice. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 24, 1, 59-65.
- Taş Arslan F, Çelen R, 2018. Determination of the attitudes among nursing students towards evidence based nursing. *Sürekli Tıp Dergisi*, 27, 2, 99-106.
- Teater B, Chonody JM, 2018. Identifying as an evidence-based social worker: The influence of attitudes, access, confidence, and education. *Social Work Education*, 37, 4, 442-57.
- Tekindal M, Ege A, Erim F, 2019. Sosyal hizmet bilgisi üretimi: toplum ve sosyal hizmet dergisi incelemesi (1983-2017). *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 30, 3, 796-813.
- Thyer BA, 2004. What is evidence-based practice? *Brief Treatment & Crisis Intervention*, 4, 2.

- Tuncay T, 2016. Sosyal hizmet müdahalesini araştırmak: Uygulama kanıtlarla nasıl güçlendirilebilir? *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 27, 2, 115-30.
- Wright J, 2001. Life long learning and evidence-based practice. *Reviews in Gynaecological Practice*, 1, 2, 108-13.
- Yates C, 2013. Evidence-based practice: The components, history, and process. *Counseling Outcome Research and Evaluation*, 4, 1, 41-54.
- Yılmaz M, 2005. Hemşirelik bakım hizmetinin kalitesini geliştirme yolu olarak kanıta dayalı uygulama. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9, 41-8.
- Yılmaz M, Gürler H, 2017. Hemşirelerin kanıta dayalı uygulamaya ilişkin görüşleri. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 25, 1.
- Yurtsever S, Altıok M, 2006. Kanıta dayalı uygulamalar ve hemşirelik. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20, 2, 159-66.
- Yüksel H, 2014. Bilgi toplumunun temel paradigmaları çerçevesinde yaşam boyu eğitim ve istihdam edilebilirlik. *Finans Politik ve Ekonomik Yorumlar*, 51, 595, 105-18.
- Zengin O, Çalış N, 2017. Türkiye’de sosyal hizmet araştırması: son 10 yılda sosyal hizmet anabilim dallarında yazılan tezler üzerine bir inceleme. *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 6, 2, 1260-73.



# Bölüm 76

**KOYUNCULUKTA RAKAMLAR  
KONUŞUYOR**



*Memiş BOLACALI*





## 1. Giriş

Koyun; et, süt, yapağı, deri gibi verimleri ile insanların önemli ihtiyaçlarının karşılanmasına katkı sağlarken, gübresi ise tarım alanında kullanım alanlarıyla büyük önem taşımaktadır. Koyun eti, dünyanın her yerinde en çok sevilen ve aranan etlerden biri olarak kabul edilmektedir. Koyunun en önemli verimi, et verimi olup bunun çok önemli bir bölümünü kuzu eti teşkil etmekte ve dünyanın birçok yerinde büyük ilgi görmektedir. Buna ilaveten günümüzde koyunculuktan elde edilen gelirin %90'ı et veriminden sağlanmaktadır. Diğer taraftan, koyun sütünden çok sevilen ve yüksek fiyatla satılanların başında koyun peyniri olmak üzere birçok süt ürünlerinin üretimi gerçekleştirilebilmektedir (Benyi et al., 2006; Akçapınar, 1994).

Koyunlar, diğer çiftlik hayvanlarının faydalanamadığı yem kaynaklarını en iyi değerlendirme yeteneği ile hemen hemen dünyanın her yerinde yetiştirilebilmekle birlikte bazı ülkelerde önde gelen bir hayvancılık kolu haline gelmiştir. İklim ve coğrafi şartlar ile teknik ve ekonomik imkanlar ölçüsünde bir iki başlık gruplar halinden bin başlık büyük sürülere kadar farklı sayıda koyun yetiştiriciliği yapılmaktadır. Koyunların sahip oldukları morfolojik ve fizyolojik özellikleri; çayır ve otlakları geniş, kurak iklim şartlarına sahip bölgelerde diğer çiftlik hayvanlarına göre daha geniş ölçüde yetiştiriciliğinin yapılmasına ve düşük kaliteli geniş meralı yerlerde en karlı hayvancılık kolu olmasına olanak sağlamaktadır (Akçapınar, 1994; Kaymakçı, 2010).

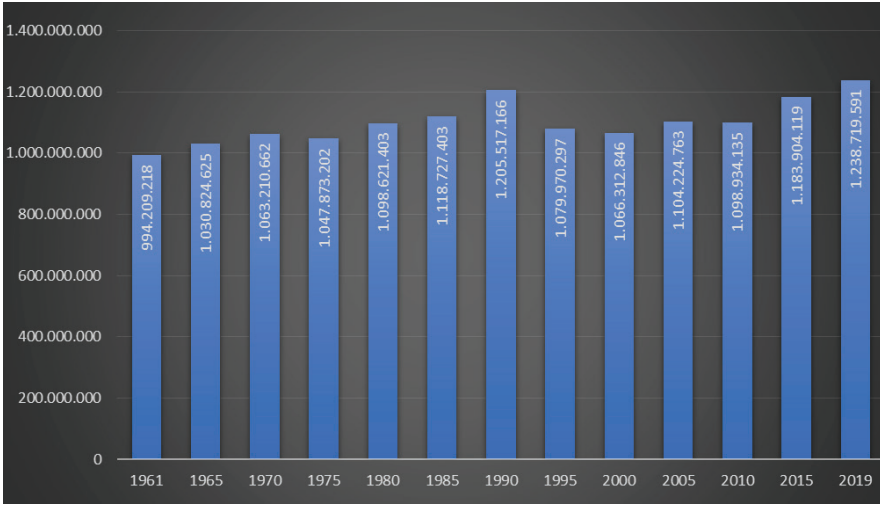
Gelişmiş ülkelerde yüksek verimli koyun ırklarının yetiştiriciliği yapılmakta iken gelişmekte olan ülkelerde Ortadoğu, bazı Akdeniz ülkeleri ve Türkiye gibi düşük üretken yerli ırklar ve geleneksel üretim sistemleri ile gerçekleştirilmektedir (Ekiz ve diğerleri 2012). Türkiye'nin coğrafik yapısı ve geniş meraları göz önüne alındığında, ucuz maliyetli ve kaliteli hayvancılık için önemli potansiyele sahip olduğu görülmektedir. Ülkedeki çayır-meraların büyük çoğunluğu düşük verimli olup, küçükbaş hayvancılık açısından daha uygun oluşu ile kırsal kesimdeki ailelerin tüketim alışkanlıkları gibi etmenler, küçükbaş hayvan yetiştiriciliği için uygun bir ortam oluşturmakta ve koyun yetiştiriciliğini, ülkede yapılabilecek en ucuz maliyetli hayvancılık alanı haline getirmektedir (DAKA, 2012; Kaymakçı, 2010).

Genel olarak değerlendirildiğinde koyun yetiştiriciliğinden elde edilen kuzu eti ve koyun sütü ürünlerinin yüksek kaliteli ürünler olarak pazarlanabilmekte olması, gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerdeki kırsal alanlarda yaşayan insanlar için önemli bir gelir kaynağı oluşturmaktadır (Günaydın, 2009; Lérias ve ark. 2014).

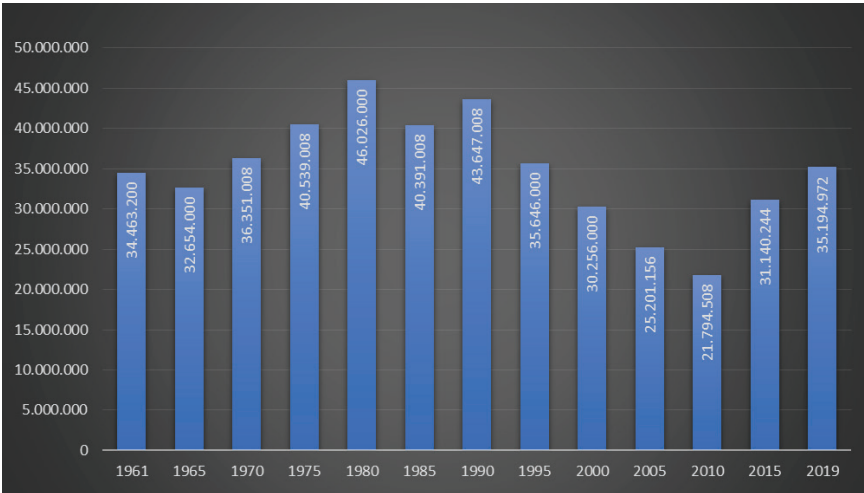
## 2. Dünya ve Ülkemiz Koyun Varlığı ile Kesilen ve Sağılan Koyun Sayıları

Dünyada yıllara göre koyun varlığı değerlendirildiğinde; koyun sayısının 1961-1990 yılları arasında arttığı (1975 yılı hariç), 1990-2019 yılları arasında ise dalgalı bir seyir izleyip 2019 yılında en yüksek sayıya ulaştığı görülmektedir (Grafik 1). Ülkemizde 1961-2019 yılları arasında en yüksek ve en yüksek koyun varlıklarının sırasıyla 1980 ve 2010 yıllarına ait olduğu, 1980 yılından 2010 yılına kadar düşüşte olan koyun sayısının 2010 yılından itibaren tekrar yükselişe geçtiği bildirilmektedir (Grafik 2).

Grafik 1. Dünyada Yıllara Göre Koyun Varlığı (baş) (FAO, 2020).



Grafik 2. Ülkemizde Yıllara Göre Koyun Varlığı (baş) (FAO, 2020; TÜİK, 2020).



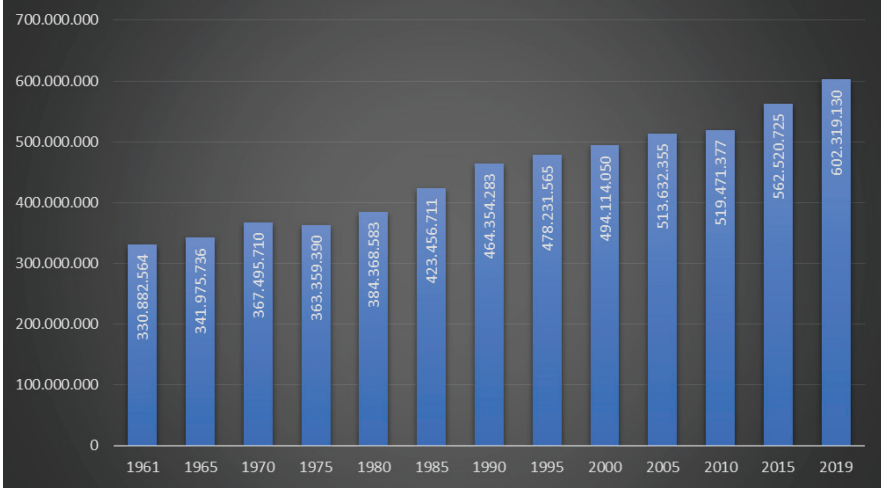
Türkiye 2019 yılı itibariyle en yüksek koyun sayısına sahip ülkeler arasında 8. sırada iken, en yüksek koyun varlığı Çin’de, en düşük koyun sayısı ise Somali’de belirlenmiştir (Tablo 1).

*Tablo 1. 2019 Yılı İtibariyle Koyun Sayısının Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

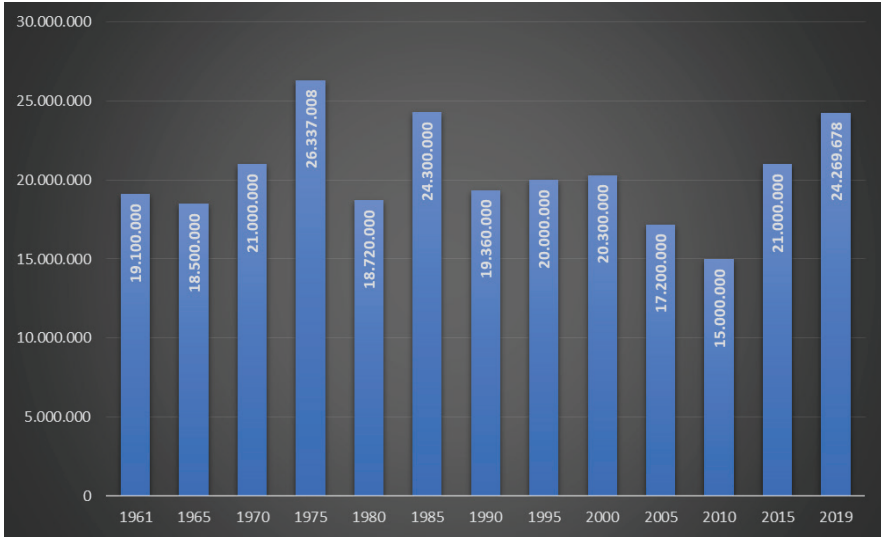
Sıra	Ülke	Koyun Varlığı (baş)	Sıra	Ülke	Koyun Varlığı (baş)
1	Çin	163.489.600	16	Güney Afrika	22.085.207
2	Hindistan	74.260.615	17	Fas	21.591.000
3	Avustralya	65.755.408	18	Rusya	21.136.400
4	Nijerya	46.893.030	19	Brezilya	19.715.587
5	İran	41.303.611	20	Mali	19.183.500
6	Sudan	40.896.000	21	Güney Sudan	18.614.300
7	Çad	35.863.764	22	Özbekistan	18.197.800
8	Türkiye	35.194.972	23	Endonezya	17.794.344
9	İngiltere	33.580.000	24	Kazakistan	16.912.945
10	Moğolistan	32.267.265	25	İspanya	15.478.620
11	Etiyopya	31.849.003	26	Arjantin	14.774.196
12	Pakistan	30.859.000	27	Suriye	14.557.655
13	Cezayir	29.428.929	28	Türkmenistan	14.067.666
14	Kenya	27.440.945	29	Nijerya	13.192.925
15	Yeni Zelanda	26.821.846	30	Somali	11.687.422

Dünyada yıllara göre kesilen koyun sayısı Grafik 3’te, ülkemizde yıllara göre kesilen koyun sayısı ise Grafik 4’te sunulmuştur. Dünyada kesilen koyun sayısının 1961-2019 yılları arasında sürekli bir artış gösterdiği (1975 yılı hariç) ve 2019 yılında en yüksek sayıya ulaştığı, ülkemizde ise kesilen koyun sayısının 1961-2019 yılları arasında dalgalı bir seyir izlediği görülmektedir.

Grafik 3. Dünyada Yıllara Göre Kesilen Koyun Sayısı (FAO, 2020).



Grafik 4. Ülkemizde Yıllara Göre Kesilen Koyun Sayısı (FAO, 2020; TÜİK, 2020).



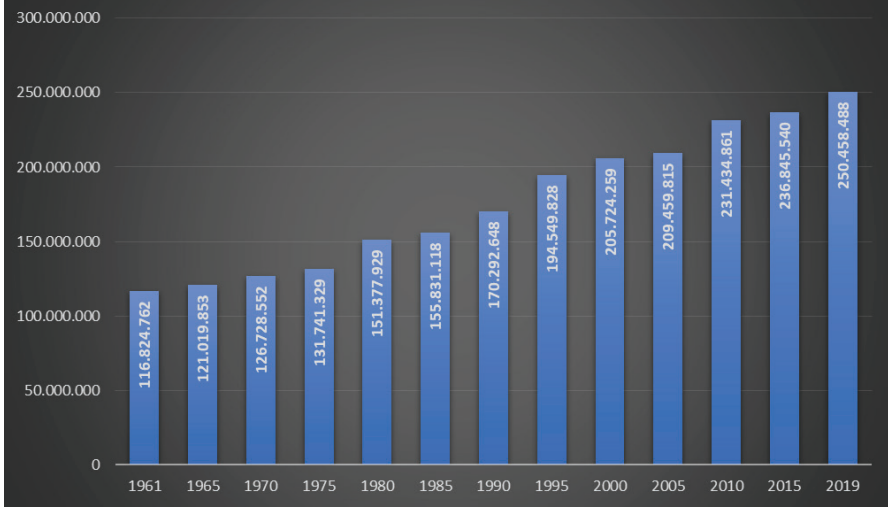
Ülkemiz, 2019 yılı itibariyle kesilen koyun sayısı bakımından Çin ve Avustralya'dan sonra 3. Sırada bulunmaktadır. Aynı yıl en düşük kesilen koyun sayısı Fransa'ya aittir (Tablo 2).

*Tablo 2. 2019 Yılı İtibariyle Kesilen Koyun Sayısının Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

Sıra	Ülke	Kesilen Koyun Sayısı	Sıra	Ülke	Kesilen Koyun Sayısı
1	Çin	165.574.518	16	Çad	9.831.817
2	Avustralya	31.816.000	17	Moğolistan	9.653.315
3	Türkiye	24.269.678	18	Özbekistan	8.822.140
4	Hindistan	23.018.911	19	Türkmenistan	8.428.220
5	Yeni Zelanda	22.228.133	20	Kazakistan	7.653.554
6	Nijerya	19.140.029	21	Brezilya	6.094.791
7	Cezayir	16.949.494	22	İran	5.867.576
8	Sudan	15.400.000	23	Azerbaycan	5.842.386
9	İngiltere	14.852.000	24	Yunanistan	5.600.070
10	Pakistan	14.810.000	25	Güney Afrika	5.452.695
11	Fas	12.392.142	26	Afganistan	5.396.671
12	Güney Sudan	11.835.101	27	Mali	5.190.535
13	Rusya	11.297.289	28	Romanya	5.125.740
14	Etiyopya	10.272.026	29	Suudi Arabistan	4.373.234
15	İspanya	10.060.050	30	Fransa	4.182.430

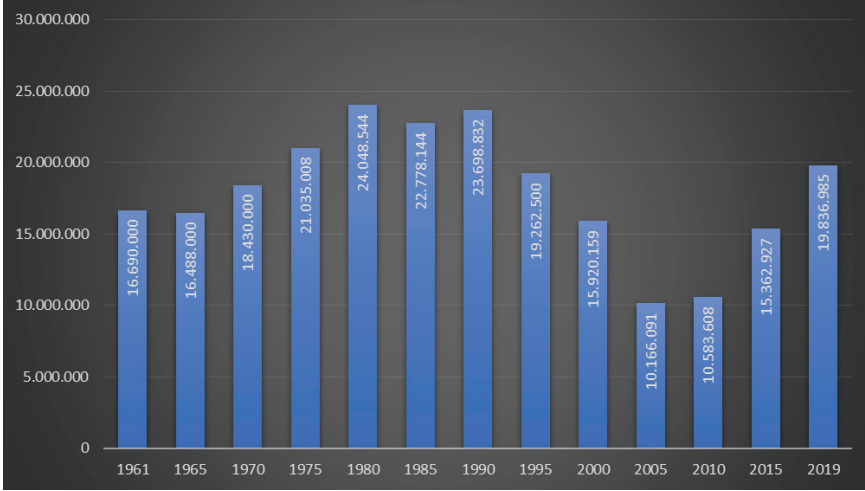
Dünyada yıllara göre sağılan koyun sayısı Grafik 5’de verilmiştir. Sağılan koyun sayısının 1961-2019 yılları arasında sürekli bir artış gösterdiği ve 2019 yılında en yüksek seviyeye ulaştığı görülmektedir.

Grafik 5. Dünyada Yıllara Göre Sağılan Koyun Sayısı (FAO, 2020).



Türkiye’de 1961-2019 yılları arasında sağılan koyun sayıları dalgalı bir seyir göstermekle birlikte, sağılan koyun sayısının en yüksek 1980 yılında, en düşük ise 2005 yılında olduğu belirtilmektedir (Grafik 6).

Grafik 6. Ülkemizde Yıllara Göre Sağılan Koyun Sayısı (FAO, 2020; TÜİK, 2020).



Ülkemiz 2019 yılı itibariyle sağılan koyun sayısı bakımından 30 ülke arasında Çin ve Sudan’dan sonra 3. Sırada (19.836.985 baş) yer almaktadır. İlgili yılda en düşük sağılan koyun sayısına sahip olan ülkenin Meksika olduğu (1.496.026 baş) bildirilmektedir (Tablo 3).

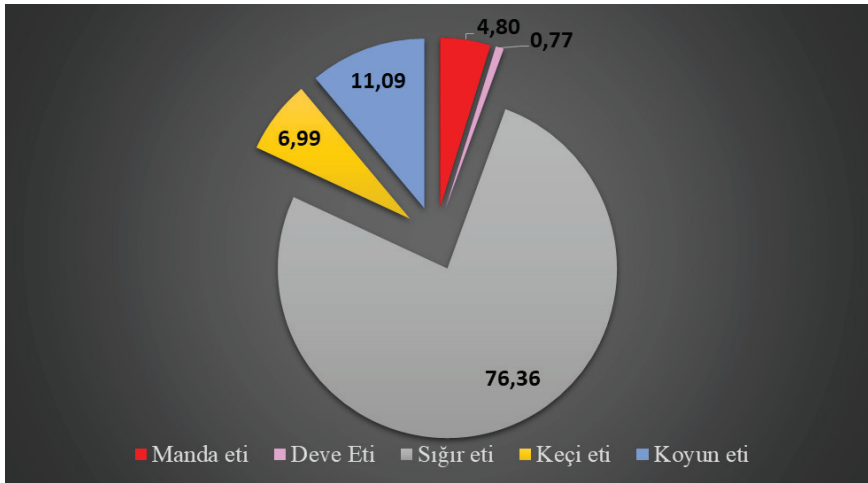
Tablo 3. 2019 Yılı İtibariyle Sağılan Koyun Sayısının Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).

Sıra	Ülke	Sağılan Koyun Sayısı	Sıra	Ülke	Sağılan Koyun Sayısı
1	Çin	41.781.791	16	Nijerya	3.957.878
2	Sudan	23.076.000	17	Rusya	3.788.887
3	Türkiye	<b>19.836.985</b>	18	Moğolistan	3.466.754
4	Cezayir	18.493.049	19	Kenya	3.456.856
5	İran	13.717.855	20	Irak	3.225.139
6	Mali	13.094.909	21	Suudi Arabistan	2.896.794
7	Suriye	9.495.577	22	Etiyopya	2.623.170
8	Hindistan	9.469.906	23	İspanya	2.338.130
9	Romanya	7.869.800	24	Moritanya	2.332.119
10	Güney Sudan	7.827.555	25	Libya	1.968.859
11	Endonezya	6.325.279	26	Mısır	1.889.068
12	Yunanistan	6.202.000	27	Ürdün	1.736.499
13	Somali	6.050.803	28	Fransa	1.661.000
14	Afganistan	5.603.992	29	Yemen	1.621.157
15	İtalya	4.844.140	30	Meksika	1.496.026

### 3. Kuzu/Koyun Eti Üretimi

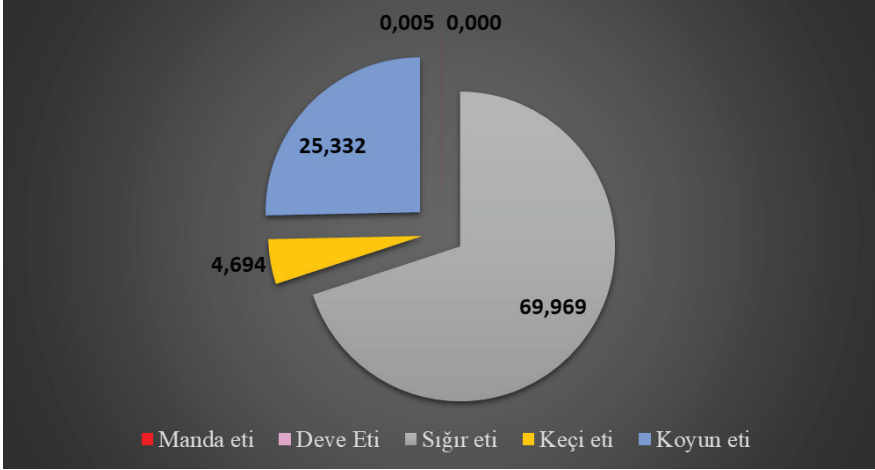
Dünyada 2019 yılı itibariyle kırmızı et üretimi hayvan türlerine göre sırasıyla; sığır eti (% 76.36), koyun eti (% 11.09), keçi eti (% 6.99), manda eti (% 4.80), deve eti (% 0.77) şeklinde iken (Grafik 7), Türkiye’de ise sığır eti (% 69.969), koyun eti (% 25.332), keçi eti (% 4.694) ve manda eti (%0.005) şeklindedir (Grafik 8, 9).

Grafik 7. 2019 Yılı İtibariyle Dünya Kırmızı Et Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2020).

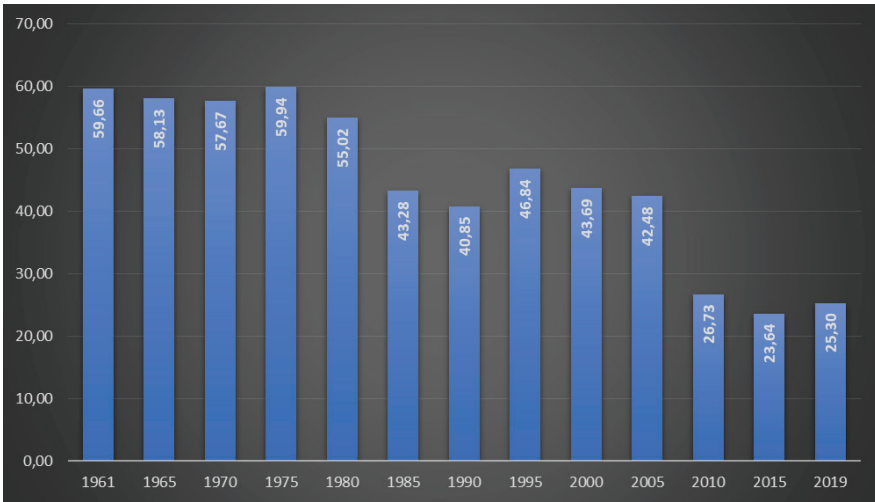


Grafik 8. 2019 Yılı İtibariyle Türkiye Kırmızı Et Üretiminin Hayvan Türlerine

Göre Dağılımı (FAO, 2020).



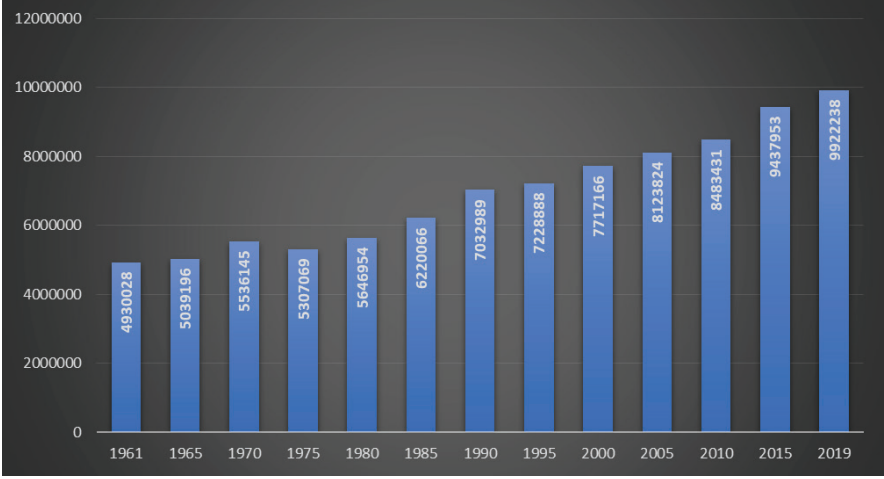
Grafik 9. Yıllara Göre Türkiye Kırmızı Et Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2020).



Dünyada yıllara göre kuzu/koyun eti üretimi Grafik 10'da sunulmuştur. Kesilen koyun sayısı ile doğru orantılı olarak 1961-2019 yılları arasında koyun eti üretiminin sürekli bir artış gösterdiği (1975 yılı hariç) görülmektedir.

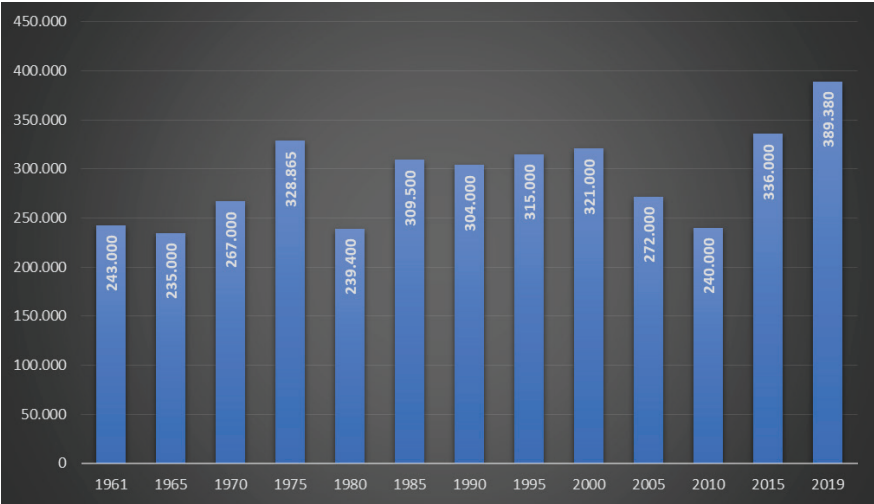


Grafik 10. Dünyada Yıllara Göre Kuzu/Koyun Eti Üretimi (Ton) (FAO, 2020).



Türkiye’de yıllara göre kuzu/koyun eti üretimi kesilen koyun sayısı ile doğru orantılı olarak 1961-2019 yılları arasında dalgalı bir seyir izlemiş 2019 yılında en yüksek düzeye ulaşmıştır (Grafik 11).

Grafik 11. Ülkemizde Yıllara Göre Kuzu/Koyun Eti Üretimi (Ton) (FAO, 2020; TÜİK, 2020).



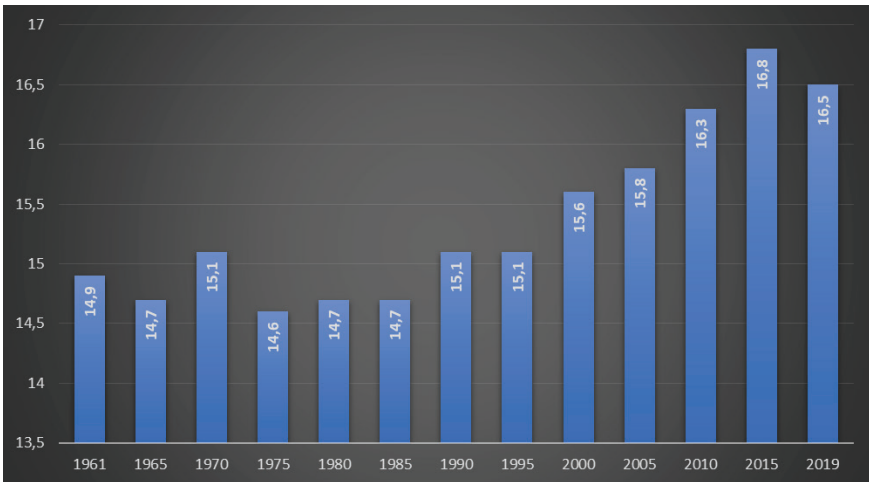
Türkiye 2019 yılı itibarıyla kuzu/koyun eti üretimi bakımından 30 ülke arasında 4. Sırada (389.380 ton) yer almaktadır. Aynı yıl Çin 2.467.645 ton ile ilk sırada, Fransa 80.940 ton koyun eti üretimiyle son sırada bulunmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. 2019 Yılı İtibariyle Kuzu/Koyun Eti Üretiminin Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).

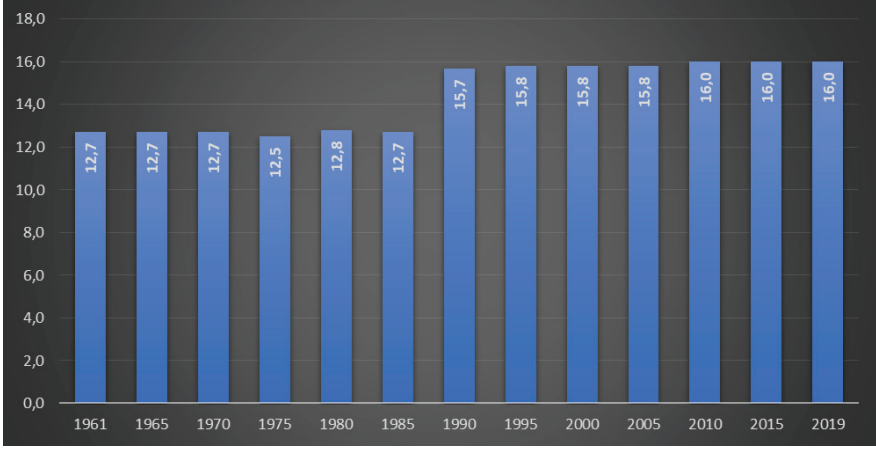
Sıra	Ülke	Koyun Eti Üretimi (Ton)	Sıra	Ülke	Koyun Eti Üretimi (Ton)
1	Çin	2.467.645	16	Güney Afrika	160.750
2	Avustralya	731.837	17	Nijerya	153.163
3	Yeni Zelanda	449.036	18	Kazakistan	151.932
4	Türkiye	389.380	19	Türkmenistan	128.725
5	Cezayir	331.967	20	Güney Sudan	125.970
6	İngiltere	307.000	21	İspanya	121.340
7	Hindistan	276.307	22	Suriye	116.194
8	Sudan	265.000	23	Etiyopya	102.530
9	Pakistan	241.000	24	Brezilya	97.545
10	İran	203.056	25	Endonezya	91.039
11	Rusya	198.078	26	Suudi Arabistan	90.395
12	Fas	178.770	27	Tacikistan	86.428
13	Çad	176.981	28	Afganistan	86.203
14	Özbekistan	173.042	29	Azerbaycan	85.300
15	Moğolistan	168.441	30	Fransa	80.940

Dünyada 1961-2019 yılları arasında kuzu/koyun karkas ağırlığı değerlendirildiğinde; 1961-1995 yılları arasında dalgalı bir seyir izlediği, 1995 yılından itibaren 2015 yılına kadar artışa geçtiği, 2015 yılından sonra düştüğü görülmektedir (Grafik 12). Ülkemizde ise 1961-1985 yılları arasında 12.5-12.8 kg olan karkas ağırlığının, 1990 yılından itibaren yükselişe geçtiği ve 2019 yılında 16.0 kg'a ulaştığı bildirilmektedir (Grafik 13).

Grafik 12. Dünyada Yıllara Göre Kuzu/Koyun Karkas Ağırlığı (kg) (FAO, 2020).



Grafik 13. Ülkemizde Yıllara Göre Kuzu/Koyun Karkas Ağırlığı (kg) (FAO, 2020; TÜİK, 2020).



Türkiye 2019 yılı itibariyle koyun eti üretiminde 84 ülke arasında 16.0 kg karkas ağırlığı ile 83. sırada yer almaktadır. Aynı yıl Gürcistan 50.0 kg karkas ağırlığı ile ilk sırada bulunmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. 2019 Yılı İtibariyle Kuzu/Koyun Karkas Verimin Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).

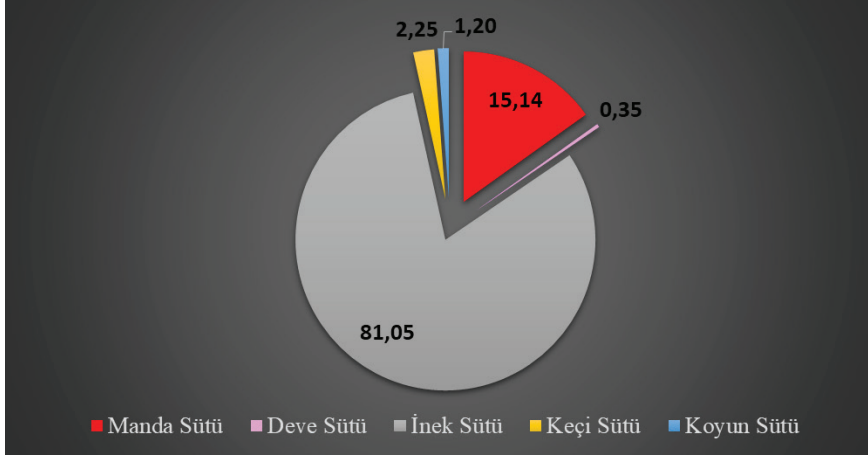
Sıra	Ülke	Karkas Ağırlığı (Kg)	Sıra	Ülke	Karkas Ağırlığı (Kg)	Sıra	Ülke	Karkas Ağırlığı (Kg)
1	Gürcistan	50.0	29	Avusturya	22.6	57	Mauritius	19.0
2	Malezya	50.0	30	Danimarka	22.6	58	Moldova	18.2
3	Ruanda	50.0	31	Filistin	22.5	59	Bahreyn	18.0
4	Karadağ	39.5	32	Arjantin	22.4	60	Brunei Darüsselam	18.0
5	Kırgızistan	35.4	33	Belçika	21.8	61	Çad	18.0
6	Barbados	35.1	34	Almanya	21.7	62	Eswatini	18.0
7	İran	34.6	35	İrlanda	21.7	63	Birleşik Arap Emirlikleri	18.0
8	Mısır	32.4	36	Kuzey Makedonya	21.7	64	Macaristan	17.8
9	Nijer	30.1	37	Tacikistan	21.6	65	Kıbrıs	17.7
10	Lübnan	30.0	38	Sırbistan	21.4	66	Rusya	17.5
11	Umman	29.9	39	Finlandiya	20.8	67	İzlanda	17.4
12	Güney Afrika	29.5	40	Lüksemburg	20.8	68	Moğolistan	17.4
13	A.B.D.	28.8	41	Suudi Arabistan	20.7	69	Ermenistan	17.2
14	Suriye	28.4	42	İngiltere	20.7	70	Sudan	17.2
15	Japonya	27.8	43	Meksika	20.6	71	Kuveyt	17.1
16	Singapur	26.8	44	Uruguay	20.6	72	Letonya	16.8

17	Endonezya	25.5	45	Belize	20.5	73	Polonya	16.8
18	Malta	25.4	46	Yeni Zelanda	20.2	74	Yeni Kaledonya	16.7
19	Jamaika	24.7	47	İsveç	20.2	75	Tunus	16.7
20	Irak	24.5	48	Norveç	20.1	76	Antigua ve Barbuda	16.3
21	Bolivya	24.3	49	Saint Lucia	20.0	77	Pakistan	16.3
22	Grenada	23.6	50	Sri Lanka	20.0	78	Senegal	16.3
23	Kanada	23.5	51	Kazakistan	19.9	79	Küba	16.2
24	Hollanda	23.4	52	Cezayir	19.6	80	Ukrayna	16.2
25	Avustralya	23.0	53	Özbekistan	19.6	81	Afganistan	16.0
26	İsrail	22.9	54	Haiti	19.5	82	Brezilya	16.0
27	İsviçre	22.9	55	Estonya	19.4	83	Türkiye	16.0
28	Çekya	22.8	56	Fransa	19.4	84	Gana	15.9

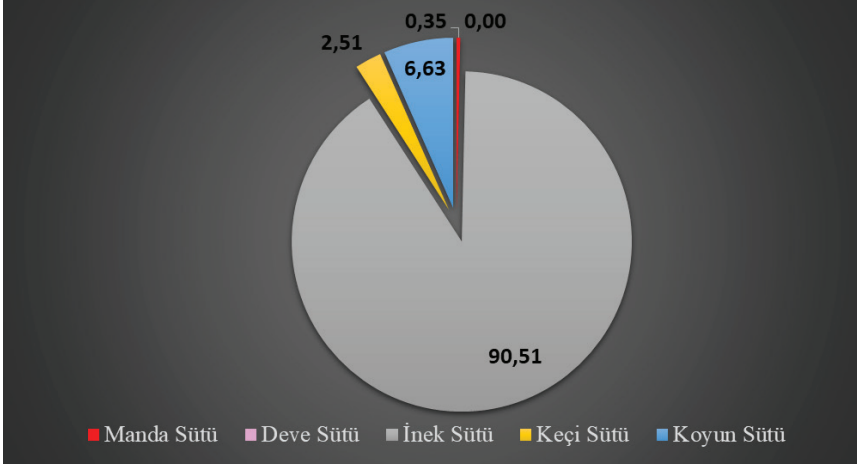
#### 4. Koyun Sütü Üretimi

Dünyada 2019 yılında hayvan türlerine süt üretimleri Grafik 14’de verilmiştir. Buna göre inek sütü üretimi ilk sırada yer alırken, deve sütü üretimi son sırada bulunmaktadır. Ülkemizde 2019 yılı itibariyle süt üretiminin hayvan türlerine göre dağılımı sırasıyla; inek sütü, koyun sütü, keçi sütü, manda sütü ve deve sütü şeklindedir (Grafik 15).

Grafik 14. 2019 Yılı İtibariyle Dünyada Süt Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2020).

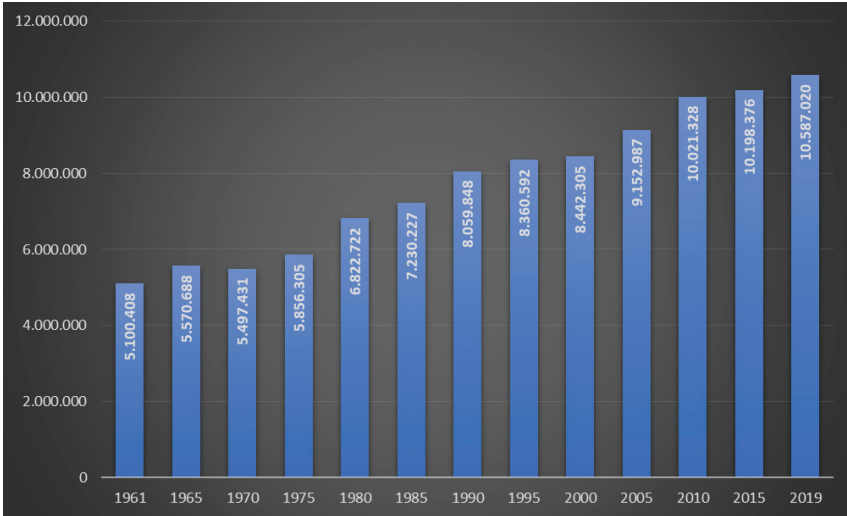


Grafik 15. 2019 Yılı İtibariyle Ülkemiz Süt Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2020).

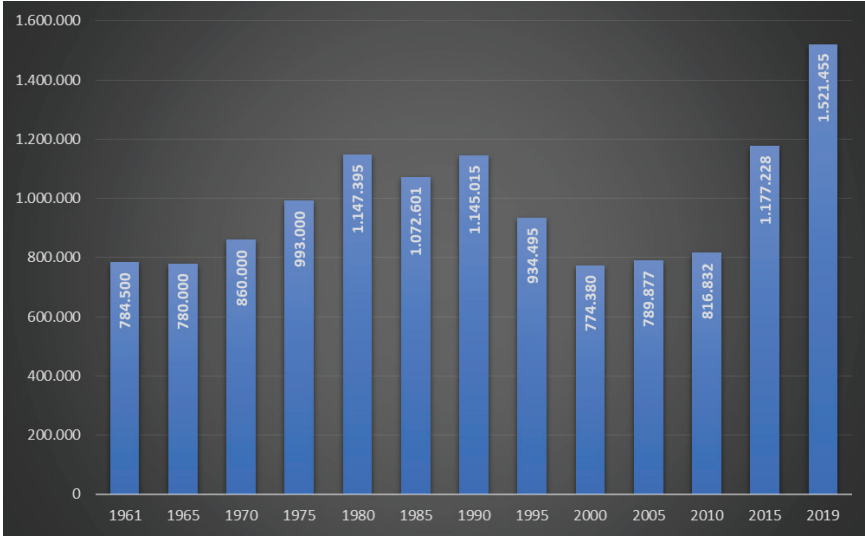


Dünyada 1961-2019 yılları arasında koyun sütü üretimi düzenli bir artış sergilemiş (1970 yılı hariç), 2019 yılında en yüksek düzeye yükselmiştir (Grafik 16). Türkiye’de ise 1961-2019 yılları arasında koyun sütü üretimi dalgalı bir seyir göstermiş, en yüksek koyun sütü üretimi 2019 yılında olmuştur (Grafik 17). Ülkemiz 2019 yılı itibariyle koyun sütü üretimi bakımından 30 ülke arasından 1. Sırada yer almaktadır (Tablo 6).

Grafik 16. Dünyada Yıllara Göre Koyun Sütü Üretimi (Ton) (FAO, 2020).



Grafik 17. Ülkemizde Yıllara Göre Koyun Sütü Üretimi (Ton) (FAO, 2020; TÜİK, 2020).

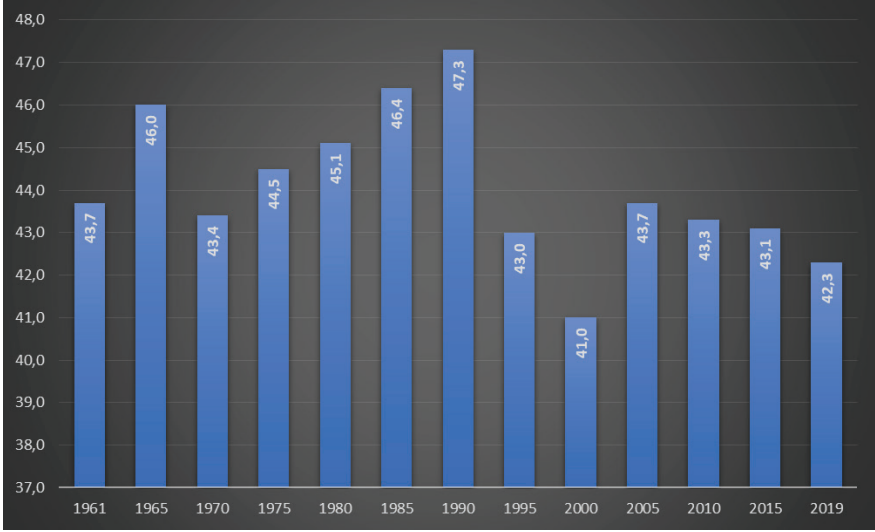


Tablo 6. 2019 Yılı İtibariyle Koyun Sütü Üretiminin Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).

Sıra	Ülke	Koyun Sütü Üretimi (Ton)	Sıra	Ülke	Koyun Sütü Üretimi (Ton)
1	Türkiye	1.521.455	16	Endonezya	167.940
2	Çin	1.166.323	17	Nijer	163.065
3	Yunanistan	944.300	18	Güney Sudan	158.907
4	Suriye	574.362	19	Moğolistan	120.790
5	İspanya	563.530	20	Kenya	107.239
6	İtalya	493.910	21	Mısır	92.478
7	Romanya	425.500	22	Suudi Arabistan	85.195
8	Cezayir	421.131	23	Arnavutluk	81.669
9	Sudan	415.000	24	Etiyopya	81.574
10	Somali	395.877	25	Moritanya	79.419
11	İran	325.405	26	Burkina Faso	75.982
12	Fransa	321.440	27	Portekiz	72.660
13	Hindistan	226.104	28	Bulgaristan	67.000
14	Mali	176.053	29	Ürdün	62.997
15	Afganistan	171.807	30	Libya	61.140

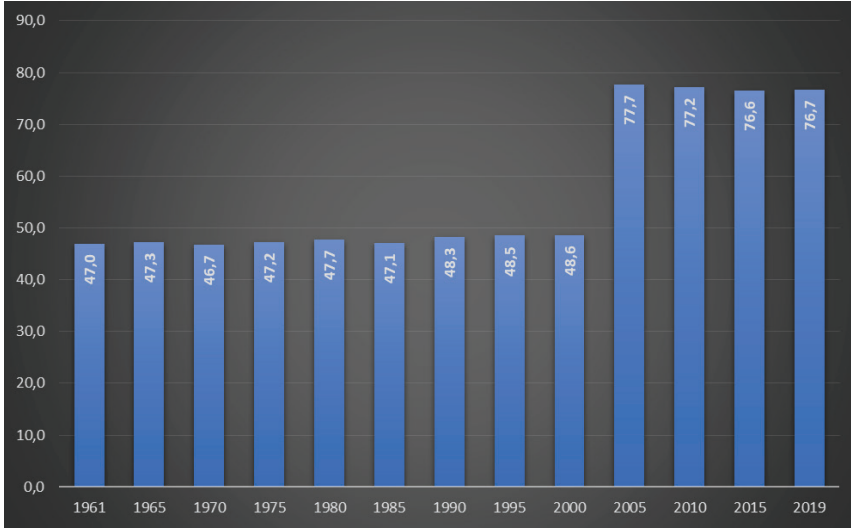
Dünyada 1961-2019 yılları arasında koyunlardaki laktasyon süt verimleri değerlendirildiğinde, en yüksek laktasyon süt veriminin 47.3 kg ile 1990 yılına, en düşük laktasyon süt veriminin ise 41.0 kg ile 2000 yılına ait olduğu görülmektedir (Grafik 18).

*Grafik 18. Dünyada Yıllara Göre Koyunlarda Laktasyon Süt Verimi (kg) (FAO, 2020).*



Türkiye’de 1961-2019 yılları arasında koyunlara laktasyon süt verimi Grafik 19’da verilmiştir. Bu grafiğe göre; 1961-2000 yılları arasında 46.7-48.6 kg arasında olan laktasyon süt verimi, 2005-2019 yılları arasında 42.6-47.7 kg olmuştur. Ülkemiz 2019 yılı itibariyle koyunlarda laktasyon süt verimi bakımından 30 ülke arasında 21. Sırada yer almaktadır (Tablo 7).

Grafik 19. Ülkemizde Yıllara Göre Koyunlarda Laktasyon Süt Verimi (kg) (FAO, 2020; TÜİK, 2020).



Tablo 7. 2019 Yılı İtibariyle Laktasyon Süt Veriminin Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).

Sıra	Ülke	Laktasyon Süt Verimi (Kg)	Sıra	Ülke	Laktasyon Süt Verimi (Kg)
1	Almanya	496.2	16	Kazakistan	85.5
2	İsviçre	447.1	17	Kırgızistan	82.3
3	Portekiz	273.3	18	Bahreyn	81.6
4	İspanya	241.0	19	Lübnan	80.9
5	Kuveyt	221.5	20	Malawi	78.9
6	Fransa	193.5	21	Türkiye	76.7
7	Malta	163.1	22	Gine-Bissau	74.3
8	Yunanistan	152.3	23	İsrail	74.2
9	Japonya	150.0	24	Ruanda	73.2
10	Macaristan	143.6	25	Tunus	71.5
11	Azerbaycan	132.9	26	Kuzey Makedonya	68.5
12	Ermenistan	111.5	27	Slovakya	67.9
13	Sırbistan	105.6	28	Bulgaristan	67.1
14	İtalya	102.0	29	Karadağ	67.0
15	Filistin	99.6	30	Hırvatistan	65.4

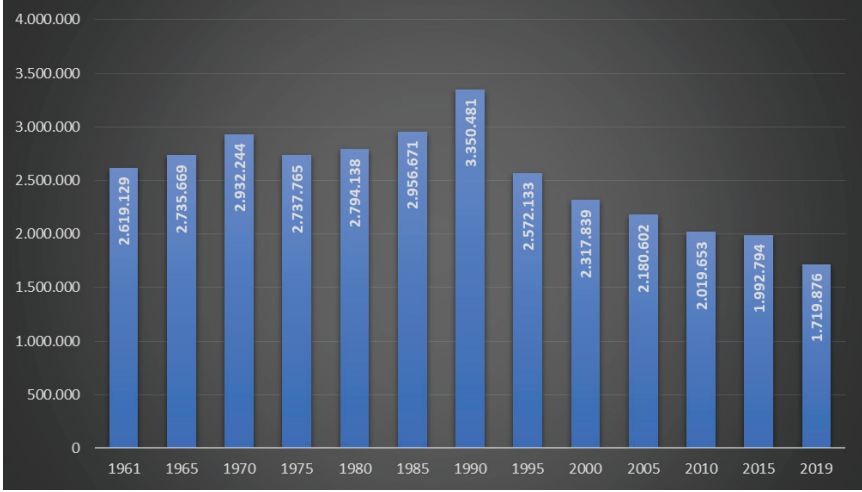
## 5. Yapağı Üretimi

Dünyada 1961-2019 yılları arasındaki kirli yapağı üretimi değerlendirildiğinde; en yüksek kirli yapağının 1990 yılında üretildiği ve

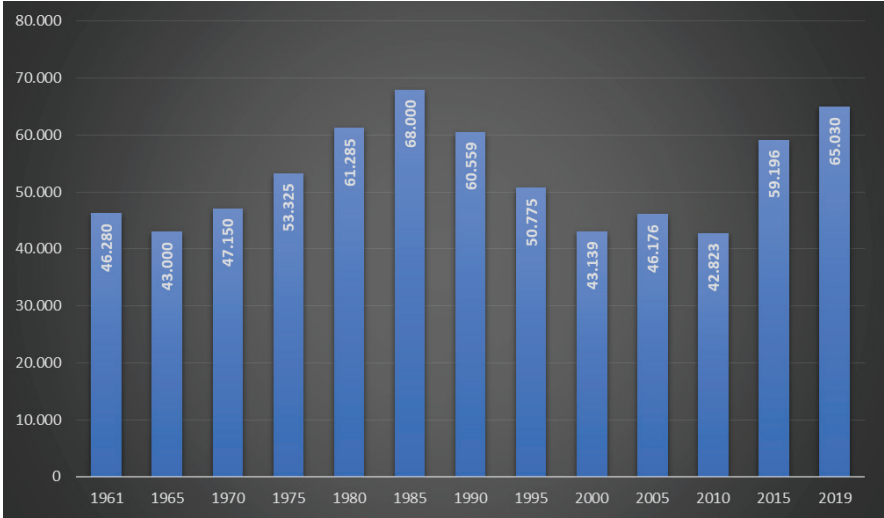


bu yıldan itibaren kirli yapağı üretiminin düştüğü görülmektedir (Grafik 20). Ülkemizde ise 1961-2019 yılları arasında en yüksek kirli yapağının 1985 yılında üretilmiş (68.000 ton), bunu 2019 yılındaki üretim (65.030 kg) takip etmiştir (Grafik 21). Türkiye kirli yapağı üretimi yönünden 30 ülke arasından 5. Sırada yer almaktadır (Tablo 8).

Grafik 20. Dünyada Yıllara Göre Kirli Yapağı Üretimi (Ton) (FAO, 2020).



Grafik 21. Ülkemizde Yıllara Göre Kirli Yapağı Üretimi (Ton) (FAO, 2020).



Tablo 8. 2019 Yılı İtibariyle Kirli Yapağı Üretiminin Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).

Sıra	Ülke	Yapağı Üretimi (Ton)	Sıra	Ülke	Yapağı Üretimi (Ton)
1	Çin	341.120	16	Cezayir	34.718
2	Avustralya	328.608	17	Uruguay	30.707
3	Yeni Zelanda	122.227	18	Endonezya	25.094
4	İngiltere	70.467	19	Azerbaycan	16.095
5	Türkiye	65.030	20	Irak	15.134
6	Fas	64.948	21	Moğolistan	15.023
7	Rusya	50.211	22	Afganistan	14.722
8	İran	49.064	23	Suudi Arabistan	11.831
9	Pakistan	45.444	24	Tunus	11.310
10	Arjantin	42.000	25	Mısır	11.217
11	Güney Afrika	41.899	26	A.B.D.	10.891
12	Türkmenistan	41.814	27	Libya	9.821
13	Kazakistan	39.492	28	Tanzanya	9.659
14	Hindistan	37.887	29	Kırgızistan	9.542
15	Özbekistan	35.115	30	Yemen	9.286

## 6. Sonuç ve Öneriler

Yerli koyun ırklarının mevcut verim özellikleri istenilen seviyenin oldukça altında yer alması, yapılan melezleme ve ıslah çalışmalarının sınırlı kalması, yetiştiricilerin tüketici talepleri doğrultusunda üretim yapmaya yönelmeleri, koyun yetiştiriciliğinin geliştirilmesi doğrultusunda ekonomi-politikaların ihmal edilmesi gibi nedenlerden dolayı 1961 yılından 2015 yılına kadar geçen sürede Türkiye’de toplam üretilen kırmızı et içinde koyundan elde edilen kırmızı et oranı dalgalı seyir izlemesine karşın genel olarak değerlendirildiğinde % 59.9’dan % 23.6’ya gerileme olmuş, ancak uygulanan politikaların sayesinde 2019 yılında bu oran %25.3’e yükselmiştir. Sonuç olarak, ülkemiz koyunculuk sektörünün mevcut destekleme ödemelerinin artırılması hem hayvan sayısının hem de birim hayvandan elde edilen verimlerin artırılmasına katkı sunacağı kanaati hasıl olmuştur.

## Kaynaklar

- Akçapınar, H. (1994). *Koyun Yetiştiriciliği*. (Medisan Yayınevi; ISBN: 975-7774-05-7; Ankara).
- Benyi, K., Norris, D., Karbo, N., & Kgomo, K. A. (2006). Effects of genetic and environmental factors on pre-weaning and post-weaning growth in West African crossbred sheep. *Tropical Animal Health and Production*, 38(7-8), 547-554.
- DAKA (2012). *Küçükbaş Hayvancılık Çalıştay Raporu* (Doğu Anadolu Kalkınma Ajansı), Erişim Tarihi: <https://www.kalkinmakutuphanesi.gov.tr/assets/upload/dosyalar/kucukbas-hayvancilik-raporu.pdf>
- FAO (2020). The Food and Agriculture Organization <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QL> Erişim Tarihi: 14.12.2020
- Günaydın, G. (2009). *Koyun Yetiştiriciliğinin Ekonomi Politikası*. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 23(2), 15-32.
- Kaymakçı, M. (2010) *İleri Koyun Yetiştiriciliği*. (Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri; ISBN: 9944-5334-0-8; İzmir)
- Lérias, J. R., Hernández-Castellano, L. E., Suárez-Trujillo, A., Castro, N., Pourslis, A., & Almeida, A. M. (2014). The mammary gland in small ruminants: major morphological and functional events underlying milk production-a review. *Journal of Dairy Research*, 81(3), 304-318.
- TUİK (2020). Türkiye İstatistik Kurumu <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=79&locale=tr> Erişim Tarihi: 14.12.2020