# SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

GECE AKADEMİ

| | |
|---|---|
| **Kitap Adı** | : **Sağlık Bilimleri Alanında Yenilikçi Yaklaşımlar** |
| **İmtiyaz Sahibi/Publisher** | : Gece Kitaplığı |
| **Genel Yayın Yönetmeni/Editor in Chief** | : Doç. Dr. Atilla ATİK |
| **Proje Koordinatörü/Project Coordinator** | : Ethem BİLİCİ |
| **Kapak&İç Tasarım/Cover&Interior Design** | : Özge ERGENEL |
| **Sosyal Medya/Social Media** | : Arzu ÇUHACIOĞLU |
| **Yayına Hazırlama** | : Gece Akademi Dizgi Birimi |
| **Sertifika/Certificate No** | : 34559 |
| **ISBN** | : 978-605-288 785-1 |

***Editör/Editors***

Prof. Dr. Birol KILIÇ
Uzm. Dr. (Md.) Dilek ATİK
Uzm. Dr. (Md.) Serkan DOĞAN

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 Akademi is a subsidiary of Gece Kitaplığı.

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. Gece Akademi, Gece Kitaplığı'nın yan kuruluşudur.
**Birinci Basım/First Edition** ©Aralık 2018/ Ankara/TURKEY **©copyright**

**Gece Publishing**
**ABD Adres/ USA Address:** 387 Park Avenue South, 5th Floor, New York, 10016, USA
**Telefon/Phone:** +1 347 355 10 70

**Gece Kitaplığı**
**Türkiye Adres/Turkey Address**: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt. No: 22/A Çankaya/Ankara/TR
**Telefon/Phone:** +90 312 431 34 84 - +90 555 888 24 26

**web:** www.gecekitapligi.com —www.gecekitap.com
**e-mail:** geceakademi@gmail.com

# SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

GECE AKADEMİ

**İÇİNDEKİLER**

**CHAPTER 1**
ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ
Hüsamettin VATANSEV, Erman YALDIZ ..... 9

**CHAPTER 2**
KONSERVATİV OLARAK TEDAVİ EDİLEN KANAMIŞ İNTRAKRANİYAL ANEVRİZMALARIN DOĞAL SEYRİ
Necati ÜÇLER, Şeyho Cem YÜCETAŞ ..... 23

**CHAPTER 3**
YENİDOĞANIN CİLT BAKIMI
Emine ÖZPELİT, Sevda ARSLAN ..... 29

**CHAPTER 4**
METAL TOKSİSİTESİ
Bayram YÜKSEL ..... 43

**CHAPTER 5**
NEKROPTOZİS: DÜZENLENMİŞ NEKROTİK HÜCRE ÖLÜM MEKANİZMASI
Aynur KARADAĞ GÜREL ..... 59

**CHAPTER 6**
TÜRKİYE' DE ÇOCUK VE ŞİDDETİN GÜNCEL ARAŞTIRMALARLA DEĞERLENDİRİLMESİ
Gökçen İLHAN ILDIZ ..... 69

**CHAPTER 7**
112 KOMUTA KONTROL MERKEZİ VE ACİL SAĞLIK HİZMETLERİ İSTASYONLARI ÇALIŞANLARINDA ÇALIŞMA ORTAMI SORUNLARI VE BU SORUNLARIN YAŞAM KALİTELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ
Arslan SAY ..... 75

**CHAPTER 8**
ÇOCUK KLİNİKLERİNDE ÇALIŞAN SAĞLIK PROFESYONELLERİNİN ÇOCUK İHMALİ VE İSTİSMARINI TANILAMA DÜZEYLERİ
Oğuz KOYUNCU, Pınar TABAKOĞLU, Sevda ARSLAN ..... 85

**CHAPTER 9**
BEHÇET SENDROMU VE SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU
Gülin Sünter ..... 95

**CHAPTER 10**
MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE METALLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRLERİ
Hüseyin GÜNGÖR, Haki KARA, Tuğba DEMİR ..... 111

**CHAPTER 11**
YAŞLANMA VE FİZİKSEL AKTİVİTE
Aysel YILDIZ ..... 127

**CHAPTER 12**
NÖRORADYOLOJİ VE BAŞ-BOYUN RADYOLOJİSİNDE İLERİ GÖRÜNTÜLEME METODLARI
Gökhan POLAT ..... 135

**CHAPTER 13**
GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI
Osman KUKULA ..... 145

**CHAPTER 14**
BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KULLANIMI
Osman KUKULA ..... 151

**CHAPTER 15**
GESTASYONEL DİYABETE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR
Murat YÜKSEL ..... 157

**CHAPTER 16**
GEBELİKTE HİPERTANSİYON: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR
Murat YÜKSEL ..... 163

**CHAPTER 17**
PERİODONTAL TEDAVİDE KÖK HÜCRELERİN KULLANIMI
Fatma KARACAOĞLU ..... 169

**CHAPTER 18**
DEPREM KUŞAĞINDA YER ALAN TÜRKİYE'DE ARAMA KURTARMA ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN KÖPEKLERİN BESLENMESİ
Selçuk ALTAÇLI ..... 191

**CHAPTER 19**
KRANİOSİNOSTOZLARDA TEDAVİ
Özgür DEMİR ..... 207

**CHAPTER 20**
DİJİTAL DİŞ HEKİMLİĞİNDE HASTA BAŞI (CHAIR-SIDE) CAD/CAM MATERYALLERİ VE KLİNİK BAŞARILARI
Caner ÖZTÜRK, Fehmi GÖNÜLDAŞ ..... 219

**CHAPTER 21**
BİTKİSEL İLAÇLARA GENEL YAKLAŞIM VE "FİTOTERAPİ"
Hüseyin GÜNGÖR, Tuğba DEMİR ..... 235

**CHAPTER 22**
KARACİĞER TRANSPLANTASYONU ÖNCESİ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME
Gökhan POLAT ..... 243

**CHAPTER 23**
ATEROSİKLEROZ PATOGENEZİNDE SEROTONİN RESEPTÖRLERİNİN (5-HT7) YERİ VE ÖNEMİ
İrfan ÇINAR ..... 255

**CHAPTER 24**
SÜTÇÜ İNEKLERDE ESCHERİCHİA COLİ MASTİTİSİNDE YANGISEL TEPKİMELER
Aliye Sağkan ÖZTÜRK, Mustafa Kemal SARIBAY ..... 269

**CHAPTER 25**
ANORMAL UTERİN KANAMALARIN TANISINDA: OFİS BİYOPSİ, DİLATASYON KÜRETAJ VE HİSTEROSKOPİNİN YERİ
Görker SEL ..... 279

**CHAPTER 26**
PI3K/AKT/MTOR İNHİBİTÖRLERİNİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ
Harun ÜN, Rüstem Anıl UĞAN ..... 285

**CHAPTER 27**
REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTİS
Ayşe Özcan-KÜÇÜK ..... 293

**CHAPTER 28**
YOKSULLUK, ÇOCUK İŞÇİLİĞİ VE SAĞLIK İLİŞKİSİ
Funda ÖZPULAT, Duygu ÖZTAŞ ..... 316

**CHAPTER 29**
KOLOREKTAL KANSER VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI
Mehmet DEMİRCİ ..... 332

**CHAPTER 30**
MEME KANSERİNDE GENOMİK TEDAVİLER : DERLEME
Damla BİNNETOĞLU, Kenan BİNNETOĞLU, Muhammed YAYLA ..... 340

**CHAPTER 31**
ANOREKTAL BÖLGENİN SELİM HASTALIKLARI
Aylin Hande GOKCE ..... 346

**CHAPTER 32**
AKUT APANDİSİT
Aylin Hande GOKCE ..... 352

**CHAPTER 33**
PEYNİRLERDE PATOJEN MİKROORGANİZMALARIN VARLIĞI VE HALK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ
Yasin AKKEMİK, Kemal Kaan TEKİNŞEN ..... 355

**CHAPTER 34**
GASTROİNTESTİNAL PEPTİDLER VE MOTİLİTE
Aliye Sağkan ÖZTÜRK ..... 372

**CHAPTER 35**
EVRE II- III KOLON KANSERİ TANILI GERİYATRİK YAŞ GURUBU HASTALARDA KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİ DURUMU
Selim YALÇIN ..... 382

**CHAPTER 36**
ARTERIA RADIALIS ANATOMİSİ, VARYASYONLARI VE ANOMALİLERİ
Sinan BAKIRCI, Mahmut ÇAY ..... 388

**CHAPTER 37**
ANA TRUNCUS COELIACUS, ARTERIAMESENTERICA SUPERIOR, ARTERIA MESENTERICA INFERIOR VARYASYONLARI
Arzu EKİNGEN, E. Savaş HATİPOĞLU ..... 396

**CHAPTER 38**
KLİNİKTE YENİ NESİL ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR
Arslan SAY ..... 412

**CHAPTER 39**
ORTODONTİK DİAGNOZ
Yasin AKBULUT ..... 420

**CHAPTER 40**
BRONKOPULMONER DİSPLAZİDE KÖK/PROGENİTÖR HÜCRE TEMELLİ TERAPİLER
Selçuk GÜREL, Aynur KARADAĞ GÜREL ..... 432

**CHAPTER 41**
ÇOCUKLARDA YÖNETİCİ İŞLEVİN(EF) GELİŞİMİ
Esin SEZGİN, Betül AKALIN ..... 444

**CHAPTER 42**
ŞEYLERİN İNTERNETİNİN SAĞLIKTA KULLANIMINA İLİŞKİN BETİMLEYİCİ BİR ARAŞTIRMA
Rukiye ÇELİK, Merve UYSAL, Burhan ÇETİN ..... 462

**CHAPTER 43**
ORTODONTİK ANOMALİLERİN SINIFLANDIRILMASI
Yasin AKBULUT ..... 480

CHAPTER 1

# ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

**Hüsamettin VATANSEV[1], Erman YALDIZ[2]**

Oksidanlarıinaktif hale getiren maddelere **antioksidanlar** denir. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya **antioksidan savunma** denir.

Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak isimlendirilen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır. Normal sağlıklı kişilerde serbest radikaller/antioksidanlar denge halindedir.

Oksijen türevlerine (ROS) karşı savunma sağlayan küçük moleküller ve enzim sistemleri serbest radikallerin düşük konsantrasyonlarda kalmalarını sağlar. Bu savunma mekanizmalarının aerobik hücrelerin canlılığını sürdürmede ne derece kritik bir öneme sahip oldukları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Antioksidan olarak kabul edilen vitamin E, eritrositlerde GSH stabilitesine katkıda bulunarak kronik hemolitik anemiye karşı koruma sağlamaktadır. Favizm atağı gelişmişse, bu durum hastaya desferrioksamin verilerek iyileştirilebilir.

Yine NADPH oluşumunu sağlamak ve hemolizi önlemek amacıyla G6PD eksikliği bulunan kişilere xylitol verilebilmektedir.

## ANTİOKSİDANLARIN ETKİ ŞEKİLLERİ

Antioksidanlar 4 Ayrı Şekilde Etki Ederler:

**1)** Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme **toplayıcı = scavenging (süpürücü, giderici) etkidir.**

Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

**2)** Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme **bastırıcı=quencher etkidir.**

Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

**3)** Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki **zincir kırıcı=chain break etkidir.**

Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

**4)** Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması **onarıcı=repair etkidir.**

1 Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
2 Moleküler Biyolog, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Antioksidanlar İşlevlerine Göre 2 Gruba Ayrılır:

**I. Serbest radikal oluşumunu önleyenler:** Metal bağlayıcılar (transferrin, albumin, seruloplazmin), Superoksitdismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutatyon-peroksidaz (GSHPx)

**II. Zincir kıran ajanlar:**

**A. Yağda eriyenler:** Alfa tokoferol, Ubiquinone, Beta karoten

**B. Suda eriyenler:** Glutatyon, Ürat, Sistein, Askorbat

Bulundukları Yere Göre Antioksidanlar:

**-Endojen Antioksidanlar:**

| Enzimatik olanlar; | Enzimatik Olmayanlar; |
|---|---|
| Süperoksitdismutaz(SOD), Glutatyonperoksidaz (GSH-Px) Glutatyon-S-Transferazlar (GST) Katalaz (CAT) Mitokondriyalsitokromoksidaz sistemi | Melatonin, Seruloplazmin, Transferrin, Miyoglobin, Hemoglobin, Ferritin, Bilirubin, Glutatyon,Sistein, Metiyonin, Ürat, Laktoferrin, Albümin |

**-Eksojen Antioksidanlar:** Vitaminler, İlaçlar, Gıda Antioksidanları.

**-Antioksidan Vitaminler:** α-tokoferol (Vitamin E), β-karoten, Askorbikasit (Vitamin C), Folik asit (B9)

**-Antioksidan İlaçlar:** Ksantinoksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol), NADPH oksidaz inhibitörleri (lokalanestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroidantiinflamatuvar ilaçlar), Trolox-C (vitamin E analoğu), Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)

**-Gıdalardaki Eksojen Antioksidanlar:** BütillenmişHidroksiToluen (BHT), BütillenmişHidroksiAnisol (BHA), Sodyum Benzoat, Etoksikuin, PropilGallat, Fe-Süperoksitdismutaz.

## ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR

1) **SüperoksitDismutaz:** Süperoksit serbest radikalinin ($O_2^{\cdot -}$) hidrojen peroksit ($H_2O_2$) ve moleküler oksijene ($O_2$) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.

$$2\,O_2^{-} + 2H^{+} \Longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

**İnsanda süperoksitdismutazın iki izomer tipi bulunmaktadır:**

| Cu-Zn SOD | Mn SOD |
|---|---|
| Sitozolde bulunur, dimerik yapıdadır, siyanidleinhibeedilir . | Mitokondride bulunur, tetramerik yapıdadır, siyanidleinhibe olmaz. |

Genel olarak **hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-ZnSOD'dır.**

SOD'ın fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri **süperoksit serbest radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) lipidperoksidasyonu**gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır.

SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar. SOD aktivitesi,yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku $pO^2$ artışıyla artar.

SOD'ınekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür. Cu-ZnSOD'ınspesifik aktivitesi Down sendromlu hastaların eritrositlerinde yüksek, prematürelerin ve yaşlıların eritrositlerinde ve psöriyazisli hastaların lökositlerinde düşük bulunmuştur.

**2) Glutatyonperoksidaz (GSH-Px): GSH-Px**, **sitozolde bulunur**. 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır.

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{\text{GSH-Px}} GSSG + 2H_2O$$

$$ROOH + 2GSH \xrightarrow{\text{GSH-Px}} GSSG + ROH + H_2O$$

Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Bu reaksiyonlarda her bir glutatyon, bir tiyol radikali haline gelen GSH grubundan bir elektron verir.

Bu radikallerin ikisi bir disülfid köprüsü ile oksitlemmişglutatyon (GSSG) oluştururlar. Selenyumun glutatyonperoksidaz aktivitesindeki rolüne bağlı olarak bu mikro besin maddesi bir antioksidandır.

GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Eritrosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve Downsendromlu hastalarda yüksek, prematürelerde düşük bulunmuştur. Lökosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve hipertansiyonlu hastalarda yüksek bulunmuştur.

**3) FosfolipitHidroperoksitGlutatyonPeroksidaz (PLGSH-Px):** Membranfosfolipidhidroperoksitlerini alkollere indirger. Monomerik yapıdadır.

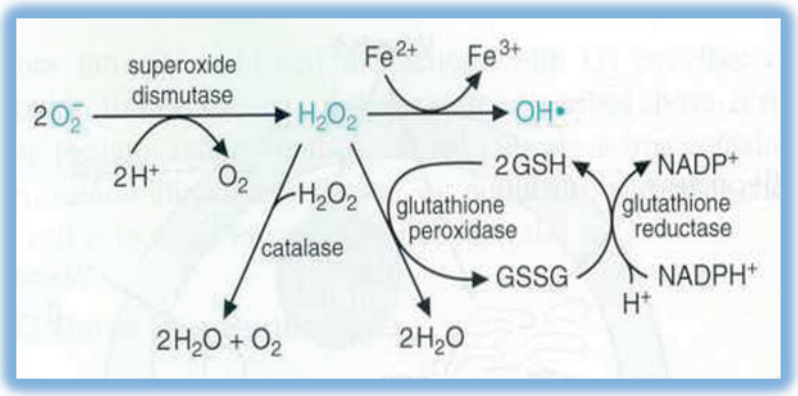
$$H_2O_2 + 2\ GSH \xrightarrow{\text{PLGSH-Px}} GSSG + 2\ H_2O$$

$$ROOH + 2\ GSH \xrightarrow{\text{PLGSH-Px}} GSSG + ROH + H_2O$$

$$PLOOH + 2GSH \xrightarrow{\text{PLGSH-Px}} GSSG + PLOH + H_2O$$

Fosfolipidhidroperoksitglutatyonperoksidaz (PLGSH-Px) membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğunda membranıperoksidasyona karşı korur.

**4) GlutatyonRedüktaz:** GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder.




**5) Glutatyon-S-Transferazlar (GST):** Başta araşidonikasit ve lineolathidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı, selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.

Glutatyon S-transferazlar (GST), EC 2.5.1.18 kodlu ve her biri iki alt birimden oluşmuş bir enzim ailesidir.

$$\mathbf{ROOH + 2\ GSH \xrightarrow{GST} GSSG + ROH + H_2O}$$

Glutatyon S-transferazlar (GST) katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. GST'lar, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizlerler.

**6) Katalaz:** Hidrojen peroksidi ($H_2O_2$) suya ve oksijene parçalar. Esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomalfraksiyondabulunur. Katalaz ($H_2O_2$:$H_2O_2$oksidoredüktaz, EC 1.11.1.6) yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir.

$$\mathbf{2\ H_2O_2 \xrightarrow{CAT} 2\ H_2O + O_2}$$

Granulomatöz hücrelerde katalaz, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür. Hücrede oluşan hidrojen peroksidi ($H_2O_2$) hidrok-

sil serbest radikali ($OH^{\bullet}$) oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır.

Katalazın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ve metil,etilhidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipit hidroperoksitlerine ise etki etmez.

**7) MitokondriyalSitokromOksidaz**: Solunum zincirinin son enzimidir, aşağıdaki reaksiyon ile süperoksidi ($O_2\cdot^-$) detoksifiye eder.

$$4\ O_2^{-} + 4\ H^{+} + 4\ e^{-} \Longrightarrow 2\ H_2O$$

Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyondur, bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi (ATP) sağlanır. Ancak çoğu zaman süperoksit ($O_2\cdot^-$) üretimi mitokondriyalsitokromoksidaz enziminin kapasitesini aşar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin ($O_2\cdot^-$) zararlı etkilerine engel olurlar.

## ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDANLAR

**1) Vitamin C (Askorbik Asit):** Vitamin C (askorbik asit) organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar. Kollajen sentezinde lizin ve prolininhidroksilasyonu için gereklidir.

Tirozinden epinefrin sentezinin dopaminβ-hidroksilaz basamağında görev alır.

Tirozinyıkılımında p-hidroksifenilpirüvatınhomogentizataoksidasyonunda rol alır.

Safra asitlerinin sentezindeki 7-α-hidroksilaz başlangıç basamağında rol alır. Lizindenkarnitin sentezinde rol alır.

Demirin emiliminde enzimatik olmayan bir yol ile indirgeyici olarak rol oynar, midede ferri demiri ferro demire indirger. İmmünite ve yara iyileşmesinde etkilidir.

Ayrıca askorbik asit; E vitamini ve glutatyonun okside formlarından antioksidan formlarına yeniden dönüşümlerinde görev alır.

Kan ve plazmada serbest radikallere karşı ilk savunmayı sağlar.

Lipit peroksidasyonunu engeller.

Vitamin E'nin rejenerasyonunu sağlar ve antioksidan etkinliğini artırır. Çok güçlü bir indirgeyici ajan olan askorbik asit, semidehidroaskorbat radikal ara ürünü üzerinden kolaylıkla dehidroaskorbik aside (DHA) okside olur.

$$AA + 2\ H^{+} + 2\ O_2^{-} \Longrightarrow 2\ H_2O_2 + DHA$$

Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır.

Süperoksit radikali ($O_2\cdot^-$) ve Hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$), Peroksit radikalleri, Hidroperoksil, Singlet oksijen, Ozon, Peroksinitrit, Nitrojen dioksit ve Hipokloröz asit gibi reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerini kolaylıkla temizler ve

dolayısıyla oksidatif hasara karşı etkin bir şekilde koruma sağlar.

Semidehidroaskorbat da antioksidan etki gösterir. C vitamini ayrıca; antiproteazlarınoksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller, tokoferoksil radikalinin α -tokoferoleredüklenmesini sağlar.

Askorbik asit antioksidan etkisinin yanında oksidan etki de gösterir. Askorbik asit proteine bağlı ferri demiri uzaklaştırarak ya da doğrudan ferri demiri indirgeyerek Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye ve sonunda hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$) oluşturmaya uygun ferro demire dönüştürür.

Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalisti veya bir prooksidan olarak değerlendirilir.

Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir.

Vitamin C'nin fagositoz için de önemli olduğu gösterilmiştir. Eritrositlerde oluşan oksidatif hasarlara karsı vitamin C koruyucu etkisi gözlenmistir.

Hidrojen peroksidin lenfositlerin öldürücü etkisi üzerine olan tesirinin incelendiği bir araştırmada hidrojen peroksit ile muamele edilen lenfositlerin bulunduğu ortama artan oranlarda Askorbik asit katınca lenfositlerin öldürücü etkisinin arttığı gözlenmiştir.

Katarakt oluşumunda serbest radikallerin "tetik çekici" bir rol üstlendikleri bildirilmektedir. Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın önlenmesinde Vitamin C'nin koruyucu rolünün olduğu üzerinde durulmaktadır.

Askorbik asit aköz sıvı içine aktif transport ile taşınıp, göz içinde değisik kompartımanlarda yüksek düzeylerde bulunmaktadır. İskemik beyin hastalıklarında kalıcı beyin hasarlarından önce serbest radikaller oluşurken, vitamin C nin doku düzeyin de azaldığı tespit edilmiştir.

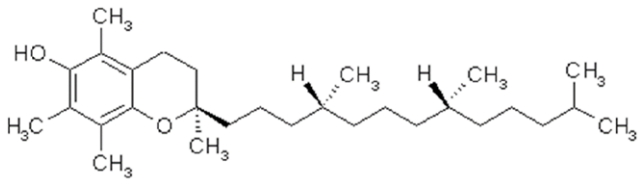
Askorbik asit, ''dehidroaskorbatredüktaz'' tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile glutatyon tarafından rejenere edilir.

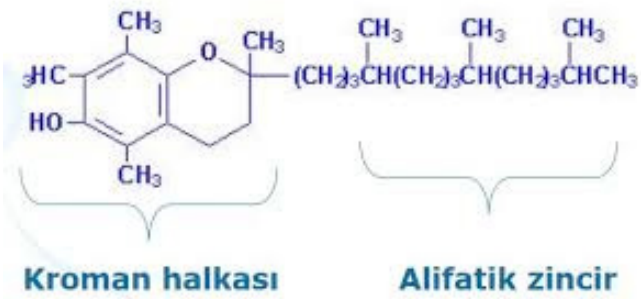
$$\textbf{DHA} + 2\ \textbf{GSH} \Longrightarrow \textbf{GSSG} + \textbf{AA}$$

**2) Vitamin E (α-tokoferol):** İlk olarak Evans tarafından 1938 yılında bulunmuştur.

Yağda çözünen vitamin olduğu için hem sellüler hem de subsellülermembranlarda ve lipoproteinlerde bulunur. Membranlarda oksijen radikallerinin ana temizleyicisidir.

En aktif formu α-tokoferol'dür. Zincir kırıcı antioksidan olarak fonksiyon görür.




Yapısında bulunan fenolik hidroksil grubuna sahip aromatik halka, vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özelliği bu gruptan kaynaklanır.Hidrofobik kısmına hidrojenini kolaylıkla verebilen –OH grubu bağlıdır.

Bu yüzden lipidperoksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri yağ asidi yerine α-tokoferolle birleşir ve böylece reaksiyon zinciri kırılmış olur.

E vitamini, membranfosfolipitlerinden veya lipoproteinlerde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinden üretilen peroksil radikalleri ile reaksiyona girer. E vitamini bu biyokimyasal reaksiyon vasıtasıyla, zararlı lipit serbest radikallerini etkin olarak azaltır ve böylece dokuları serbest radikal saldırısından korur.

E vitamininin lipit peroksidasyonunu önlemedeki bu antioksidan aktivitesi, immün yanıtı da arttırmaktadır. Vitamin E (α-tokoferol) çok güçlü bir antioksidandır, hücre membranfosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur.

$$\mathbf{L^{\cdot} + Vit\ E \Rightarrow LH + Vit\ E^{\cdot}}$$

$$\mathbf{Vit\ E^{\cdot} + L^{\cdot} \Rightarrow LH + Vit\ E_{ox}}$$

Vitamin E, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. E vitamini, zincir kırıcı bir antioksidan olarak bilinir.

Çünkü fonksiyonları, lipit peroksi radikallerini ($LOO^{\cdot}$) parçalamak ve böylece lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırmaktır.

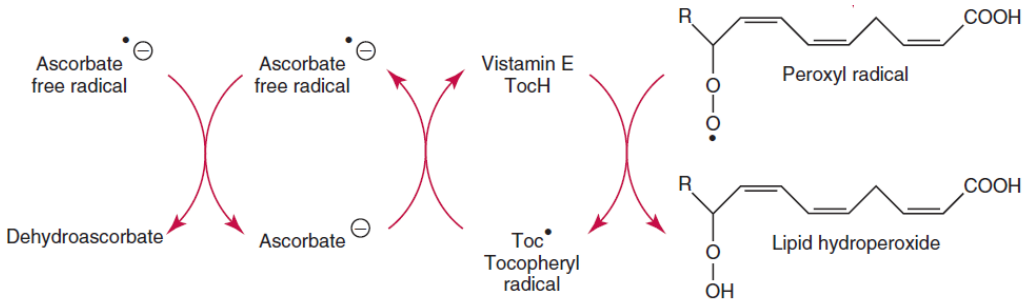
**α-tokoferol-OH + COO· —→ α-tokoferol-O· + COOH**

Bu reaksiyon sonunda α-tokoferol yeni bir radikal olan α-tokoferol-O· (tokoferoksil radikali )'ne dönüştürülmüş olur. Bu radikalin ise başka bir yağ asidiyle birleşebilme aktivitesi düşüktür.

Bu oksidasyon ürünü, glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yolu ile atılır. Oluşan bu tokoferoksil radikali membran yüzeyinde askorbik asitle (C vitamini) reaksiyona girerek tekrar tokoferole dönüşmektedir.

**α-tokoferol-O· + AskorbikAsid—→ α-tokoferol + DH AskorbikAsid**

Yani Vitamin E, Askorbik asit tarafından rejenere edilebilir. Oluşan tokoferoksil radikali, C vitamini ile etkileşir ve bir elektron aktarır. Bu reaksiyon sonucunda Askorbil (Askorbat serbest radikali) radikali meydana gelir. Oluşan Askorbil radikali, ''ubiquinon, glutatyon ve NADPH'' molekülleri ile de rejenere olabilir.




α-tokoferol ve C vitamininin organizmada düşük düzeylerde olması **miyokard enfarktüsü ve bazı kanserlerin artmış insidansıylailişkili bulunmuştur. Vitamin E** ve C verilmesinin, yaşlı kişilerde ortalama kan lipit peroksit konsantrasyonlarında bir azalma sağladığı saptanmıştır.

Glutatyonperoksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etkigösterirler. **Glutatyonperoksidaz;** oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken, **Vitamin E;** peroksitlerin sentezini engeller.

Vitamin E selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar. Vitamin E selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır.

Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve vitamin E ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği kaydedilmiştir.

Vitaminlerin antioksidan etkileri **elektron verebilmeleri ile ilgilidir.** Elektron verdikten sonra β-karoten okside radikal katyon (β-kar.+ ), E vitamini ise (E.+) formuna dönüşürken, C vitamini nötral serbest radikale (AH.) dönüşmektedir.

**Antioksidan vitaminler;** hidroksil, peroksil ve singlet oksijen gibi radikaller ile hipokloriti temizleyerek (bağlayarak) lipit peroksidasyonunu engellemektedir.

**Vitaminlerin antioksidan etkisini gösterirken gerçekleşen elektron transferi şu yolu izlemektedir:**

- Öncelikle β-karoten hücre membranının dış yüzeyindeki özel bölgeyi bularak bu noktada oksidasyon ajanları ile temasa geçmekte ve bir elektronunu vermektedir.
- Elektron verildiğinde pasif formdaki OH– iyonları ile güçlü bir oksidatif ajan olan **β-kar.**$^{+}$radikal katyonu ortaya çıkmaktadır.
- **β-kar.**$^{+}$**radikal katyonu** hücre membranına zarar verebilir ancak vitamin E'den bir elektron alarak yeniden **β-karoten**formuna dönüşmektedir.
- Vitamin E ise elektron verdiğinde **E.**$^{+}$formuna dönüşmekte ve C vitaminden bir elektron alarak vitamin E'ye rejenere olmaktadır.
- Bu sırada oluşan **AH. radikali**ise radikal formda olmayan **dehidroaskorbata** dönüşerek döngü tamamlanmaktadır. Bu döngüde en önemli parametrelerden birinin **C vitamini** olduğu anlaşılmaktadır.

**3) Karotenoidler:** Bitkilerde ve bazı diğer fotosentetik mikroorganizmalarda (yosunlar, bazı mantarlar ve bazı bakterilerde) bulunan pigmenttir.

Altı yüzün üzerinde bilinen karotenoid vardır; ksantofiller ve karotenler olarak iki sınıfa ayrılır.Yapıları gereği serbest radikalleri etkili bir şekilde bertaraf ederler ve bağışıklık sistemini güçlendirirler.

Beta-karoten; A vitamininin metabolik ön maddesidir. İki retinil gruptan oluşur ve ince bağırsak mukozasında beta-karotendioksijenaz tarafından yıkıma uğrayıp bir tür A vitamini olan **retinole**dönüşür.

β-Karoten yağda çözünür. Karoten, karaciğerde depolanıp gerekli olduğu zaman A vitaminine dönüşebildiğinden bir provitamin sayılır.β-Karoten; **singlet oksijeni bastırır, süperoksit radikalini temizler, peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görev görür.**

## ENZİMATİK OLMAYAN DİĞER ANTİOKSİDANLAR

**1) Melatonin (MLT**): Canlı organizmalar, hayvanlar ve alglerde doğal olarak bulunan bir hormondur. Melatonin, epifiz bezinin pineolasit adı verilen hücrelerinden salgılanır.

Biyoritmi (sirkadyanritm) belirler ya da biyoritim üzerinde etkilidir.Pineolasit hücreleri ışığa duyarlıdır. Elektromanyetik dalga yoğunluğu arttıkça melatonin salgılanması azalır.

Çok güçlü antioksidan ve nüfuz edebilme etkisiyle nüklear ve mitokondrial DNA üzerinde koruyucu etkisi vardır.

Melatonin en zararlı serbest radikal olan **hidroksil serbest radikalini** ($OH^{\bullet}$)

ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Günümüze kadar bilinen ***antioksidanların en güçlüsü***olarak kabul edilmektedir.

Melatonin hidroksil serbest radikali ($OH^{\bullet}$) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bunun da ortamdaki süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot -}$) tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir.

Melatoninin antioksidan olarak diğer bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organallerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir.

Serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle kansere sebep olan safrolün DNA üzerine hasar oluşturucu etkisinin, melatonin tarafından çok etkili şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir.

Melatonin kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir. Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi de azalır ki bunun da yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogenezinde önemli rolü olabileceği kaydedilmiştir.

**2) Glutatyon (GSH):** Glutatyon (GSH) karaciğerde genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen bir tripeptitdir.

Glutatyon (GSH) çok önemli bir antioksidandır, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur.

Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Glutatyonların antioksidan aktiviteleri içerdikleri sülfür gruplarından kaynaklanır.

Glutatyonlar, glutatyonperoksidaz, glutatyontransferaz gibi oksidatif stresi önleyen enzimlerin kofaktörüdür.

Glutatyonlar, hidroksil radikali ile singlet oksijeni direk olarak yakalama, $H_2O_2$ ve lipit peroksidazlarıdetoksifiye etme, C ve E vitaminlerini aktif formlarına rejenere etme gibi fonksiyonel özellikleri taşımaları nedeni ile son derece önemli antioksidan mekanizmaları arasında yer almaktadır.

Glutatyon, GPx'in (Glutatyonperoksidaz) katalitik etkisiyle lipit peroksitleri ve hidrojen peroksit'idetoksifiye eder ya da Singlet oksijen ve Hidroksil radikali'ni temizler.

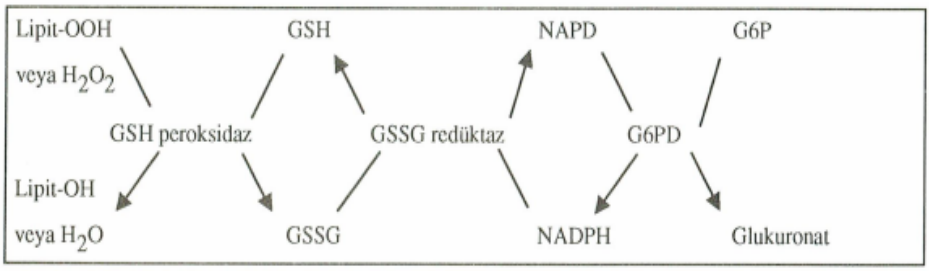
Ayrıca GSH, plazma membranından aminoasit transportunu sağlar, bazı önemli antioksidanları yeniden oluşturur.

Vitamin E ve Vitamin C, GSH tarafından düzenlenir. Örneğin; GSH direkt olarak vitamin E'nin radikal formunu, dolaylı olarak da askorbatısemidehidroaskorbata indirgeyebilir.

Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller.

Glutatyon (GSH), yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlar.

Redükteglutatyon(GSH), reaksiyon sonucu oksitlenerek okside glutatyona(-GSSG) dönüşür. Okside glutatyonun tekrar redükte hale gelmesi NADPH'ın kullanılması ile mümkün olur.




Gerekli GSH-GSSG oranları **''glutatyonredüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz''**enzimleri tarafından devam ettirilir. NADPH'ın G6PD ile üretimi de oksijen hasarının tamirinde gerekli biyosentetik süreçlerde önemli olabilir.

Glutatyon (GSH) eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir. Eritrosit zarını $H_2O_2$'den, lökositleri fagositozda kullanılan oksidan maddelerden ve lens proteinlerini oksidatif hasardan korur.

**3) Ürat:** Normal plazma konsantrasyonunda ürat, hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni temizler. Fakat lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. Ayrıca Vitamin C oksidasyonunu engelleyici etkisi vardır.

**4) Bilirubin:** Bilirubin, etçil hayvanların safrasındaki boya maddesidir.

Biliverdin üzerine biliverdin redüktaz aktivitesi ile oluşur. Bilirubin, insan safrasının esas pigmentini oluşturur ve altın sarısı rengini verir.

Büyük oranda parçalanmış eritrositlerin hemoglobinlerinden kaynaklanır (%75). Bu yıkım retiküloendotelyal sistemde olmaktadır.

Bir siklus halinde bilirubin okside olduğunda biliverdine dönüşür ve bilirubininantioksidatif aktivitesini sağlar. Bilirubinsüperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.

**5) Albümin:** Albümin diye de bilinen serum albümini, insan ve diğer memeli hayvanların kan plazmasında bulunan en yaygın proteindir. Kanda bulunan proteinlerin %60'ını oluşturur.

Ayrıca, doku sıvılarında, özellikle kas ve deride, az miktarda göz yaşı, ter, mide suları, ve safrada da bulunur. Vücuttaki toplam albüminin %30-40'ı kandadır.

Yağ asitleri ve çeşitli başka maddeleri kanda taşımasının yanı sıra en önemli işlevi, kan ile doku sıvıları arasında suyun dengelenmesini sağlamaktır. Lipid peroksitlerinin (LOOH) ve Hipokloröz asidin (HOCl ) toplayıcısıdır.

Albüminin en ilginç özelliği taşıyabildiği maddelerin çeşitliliğidir. Albümin, suda çözünürlükleri düşük olan yağ asitlerinin kandaki başlıca taşıyıcısıdır.

Bunun yanı sıra, oksijen serbest radikallerine bağlanarak bunları kontrol altına alır, ayrıca bilirubin (hem molekülünün yıkımı sırasında ortaya çıkar) gibi suda çözünmeyen bazı toksik metabolizma ürünlerine bağlanarak onları zararsız kılar.

Albümin, bir kısmı yüksek konsantrasyonda zehirli olabilecek olan çeşitli metal iyonlarına da bağlanabilir. Pek çok fizyolojik süreçte yer alan Nitrik Oksit'in (NO) kandaki başlıca taşıyıcısı da gene albümindir.

Bu maddelere bağlanması sayesinde albümin hem bu maddelerin kandaki konsantrasyonlarını düşük ve zararsız düzeylerde tutar, hem de onların ihtiyaç duyuldukları yerlere ulaşmalarını sağlar.

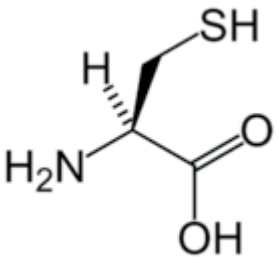
**6) Seruloplazmin:** Seruloplazmin olasılıkla SOD'a benzer mekanizmayla etki gösterir. Ferro demiri ($Fe^{2+}$) ferri demire ($Fe^{3+}$) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder.

**7) Transferrin ve Laktoferrin:** Transferrin; insan kan plazmasında bulunan TF geni tarafından kodlanan bir glikoproteindir. Laktoferrin; diğer bir adı laktotransferrin olan sütte bulunan globular (küresele yakın) bir proteindir. Dolaşımdaki serbest demiri bağlarlar.

**8) Ferritin:** Ferritin; hem eukaryotlarda hem prokaryotlardaprimerintra-sellular demir depolayan ve 24 alt birimden oluşan globülar bir proteindir. Demirle kombine olmamış feririteneapoferritin denir. Dokudaki demiri bağlar.

**9) Sistein:** 20 aminoasit arasında sadece sistein yan zincirinde fonksiyonel bir tiyol grubu bulundurur. Tiyol gruplarının okside olmasıyla iki Sistein arasında disülfit bağıoluşturulabilir.

Bu bağın oluşumu geri çevrilebilir bir reaksiyondur. Disülfit bağlarını oluşturabilmesi sebebiyle sisteinbir çok proteinin üç boyutlu yapısının oluşturulmasında belirleyici rol oynar.




**Süperoksit ve Hidroksil radikali toplayıcısıdır.**

**10) Ebselen:** Selenyumlu bir bileşik olup iyi bir antioksidandır. Glutatyonperoksidaz (GSH-Px) aktivitesini güçlendirir ve lipoksijenaz yolunu inhibe eder.

**11) Sitokinler:** Hayvan ve bitki hücrelerince üretilen, hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan protein ve peptidlerin bir grubudur. Başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler. Ancak proteolitik enzimleri de aktive ettiklerinden dolayı zararlı olabilirler.

**12) Demir şelatörleri:** Demir şelatörleri hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirirler.Böylece Fenton reaksiyonunu ve sonuçta hidroksilradikali oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı reperfüzyonda kullanılmalarının faydalı olduğu kaydedilmiştir.

**13) Desferroksamin:** Serbest $Fe^{3+}$'i bağlar.

**14) Oksipürinol:** Allopürinolünmetabolitidir. Doğrudan Hidroksil radikali ve Hipokloriti azaltıcı yönde etki eder.

**15) Mannitol:** ($C_6H_8(OH)_6$) formül yapısına sahip organik bir bileşiktir. Hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterir.

**16) Probukol:** Başlangıçta koroner damar hastalıklarında kullanılmak üzere anti-hiperlipidemik bir ilaç olarak geliştirilmiştir. Kan kolesterolünü düşürmede kullanılır. Lipidperoksidasyonu zincir reaksiyonunu kırıcı etkisi vardır.

## ANTİOKSİDAN AKTİVİTENİN ÖLÇÜLMESİ

Oksitatif stres çalışmalarında, organizmada antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliğini araştırmak için çeşitli biyolojik materyalde çeşitli antioksidanların aktiviteleri veya konsantrasyonları sıklıkla ölçülmektedir.

Enzim olan ve enzim olmayan birçok antioksidan çeşitli yöntemlerle ölçülmektedir:

**RedükteGlutatyon (GSH) Ölçümü:** Eritrositlerde, kolorimetrik yöntemle yapılır. Bunun için EDTA'lı veya heparinli tam kan alınır. Tam kan, 4°C'de 1 gün stabildir.

**Glutatyonperoksidaz (GSH-Px) Aktivitesi Ölçümü:** Eritrositlerde, UV yöntemle yapılır. Bunun için EDTA'lı tam kan alınır. Tam kan, 4°C'de 20 gün stabildir.

**Glutatyonredüktaz Aktivitesi Ölçümü:** Eritrositlerde, kolorimetrik yöntemle yapılır. Bunun için EDTA'lı veya heparinli tam kan alınır. Tam kan, 4°C'de 20 gün stabildir.

**Glutatyon S-tansferaz Aktivitesi Ölçümü:** Çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

**Süperoksitdismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü:** Eritrositlerde, kolorimetrik yöntemle yapılır. Bunun için EDTA'lı veya heparinli tam kan alınır.

**Katalaz (CAT) Aktivitesi Ölçümü:** Eritrositlerde, titrimetrik yöntemle yapılır. Bunun için EDTA'lı veya heparinli tam kan alınır.

**β- karoten Ölçümü:** Serumda, HPLC ile yapılır. Işıktan korunmalıdır ve serum hemolizli olmamalıdır. −70°C'de yıllarca stabildir.

**Vitamin C (Askorbik asit) Ölçümü:** Oksalatlı, EDTA'lı veya heparinli plazmada, serumda, lökositlerde kolorimetrik yöntemle ve HPLC ile yapılabilir. Plazma ve serum hemolizli olmamalı, lökositler eritrositlerle kontamine olmamalıdır.

**Vitamin E (α-tokoferol) Ölçümü: S**erum veya heparinli plazmada, HPLC ile yapılır. Numune açlık fazında alınmalı ve ışıktan korunmalıdır.

**Melatonin Ölçümü:** Son zamanlarda güncelleşmiş görünmektedir.

## KAYNAKLAR


1. Antioksidanlar, Hayrullah Karabulut, Mehmet Şükrü Gülay, MAE Vet Fak Derg, 1 (1), 2016.
2. Bir Antioksidan Olarak E Vitamini, Ayşen Altıner, Hasan Atalay, Tanay Bilal, Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017.
3. Exogenous Antioxidants are Double-edged Swords,Abdurrahim Koçyiğit, Şahabettin Selek, Bezmialem Science, 2: 70-5, 2016.
4. Glukoz 6-fosfat Dehıdrogenaz Üzerine Bazı SitotoksikKimyasalların Etkisi, İsmail Özmen, SDÜ FEN DERGİSİ (E-DERGİ), 4 (1) 112-119, 2009.
5. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği; Tanı ve Tedavi,Şevkinaz Konak, Mümin Polat, MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg., 3(2): 77-83, 2015.
6. Introducing a New Journal: Free Radicals and Antioxidants, Subhankar Chakrabortyand Mueen Ahmed K. K.,Free Radicals and Antioxidants,Vol 1, Issue 1, Jan-Mar, 2011.
7. MedicalBiochemistry: Antioxidants, Antonio Blanco andGustavo Blanco, Academic Press, 2017.
8. Netter's Essential Biochemistry: Pentose Phosphate Pathway, OxidativeStress, and Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, Peter Ronner, Elsevier, 2018.
9. Serbest Radikaller ve Antioksidan Gıdalarla İnhibisyonu, Lütfiye Ekici, Osman Sağdıç, Derleme, Gıda 33 (5) : 251-260, 2008.
10. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler, Dr. Günal Erenel, Dr. Deniz Erbaş, Dr. Aysel Arıcıoğlu, Gazi Tıp Dergisi 3: 243-250, 1992.
11. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Doç. Dr. İdris Akkuş, Mimoza Yayınları, 1995.

CHAPTER 2

# KONSERVATİV OLARAK TEDAVİ EDİLEN KANAMIŞ İNTRAKRANİYAL ANEVRİZMALARIN DOĞAL SEYRİ

**Necati ÜÇLER[1], Şeyho Cem YÜCETAŞ[2]**

## Giriş

Kanamış anevrizmaların doğal seyri, kanamamış anavrizmalardan çok daha iyi tanımlanmış olup, bu tanımlama randomize çalışmalar ile desteklenmektedir. Bu çalışmalar uzun süreli olması ve cerrahi ve konservativ terapinin sonuçlarının eşit olduğu dönemden başlaması nedeniyle oldukça önemlidirler (1, 2). Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kanamış serebral anevrizmaların doğal seyrinide tanımlamıştır ki bu durumla çalışmalar iki döneme ayrılır: **kısa dönem (subaraknoid kanamadan sonra hastaneye yatıştan, 6. aya kadar olan süre),** ve **uzun dönem (6. aydan sonraki dönem).**

İlk faz veya prehospitalize dönem (hospitalize edilmemiş hasta) asla ihmal edilmemelidir. Bu prehospitalize faz çok sık incelenir ve genelde toplum temelli çalışmalarla gösterilebilir. Subaraknoid kanama (SAK) geçiren hastaların %3-18'i hastaneye ulaşamadan kaybedilirler (3, 4). Hastane öncesi ölüm oranındaki değişikliklerin nedeni, SAK geçiren hasanın şehirde veya kırsal alanda bulunması, tıpbi yardım çağırma sistemi, coğrafya, hastane öncesi ölümleri değerlendirmede ki zorluklar veya bu faktörlerim kombinasyonu nedeni ile olabilir. Bununla birlikte, hastane öncesi ölüm oranlarındaki bu bilgilerin artması, anevrizmal SAK'ın tedavi başarısının artmasına yarayabilir.

## Kısa Dönem Sonuçlar: Hastaneye Yatıştan Altıncı Aya Kadar Olan Dönem

Hastaneye yatmış SAK hastaların mortalitesi ilk kanama, tekrar kanama, vazosapazm ve hidrosefalus gibi komplikasyonlar, ve medikal komplikasyonlar ile ilgilidir. İlk direkt etkiler mortalitenin asıl nedenidi olsa da, tekar kanama bunlar içinde en önemlisidir (5). Locksley yapmış olduğu çalışmada, tek anevrizma kanamasından sonra konservtiv olarak takip edilen 830 hastanın analizini yapmıştır (3). Çalışmalarında üç populasyon eğri-şeritleme tekniği ile üç grup oluşturmuştur: grup 1'in (populasyonun %9'u) yarılanma süresi saatlerle ölçülmüştür. Bu bölümdeki SAK hastaları greyd 4 hastaları göstermektedir. İkinci grubun (populasyonun %47'si) yarılanma süresi günlerle ölçülmüştür. Bu hastalarda greyd 3 hastaları tanımlamaktadır. Son grubun (populasyonun %43'ü) yarılanma süresi aylarla ölçülmüştür ve bu grup en iyi greyde sahip gruptur.

1 Dr öğr. Gör. Adıyaman Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı. 02200, Adıyaman

2 Dr öğr. Gör. Adıyaman Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı. 02200, Adıyaman

## Anevrizma kanaması sonrası "sonuçla" ilgili faktörler

Konservativ olarak tedavi edilen hastalarda, ilk kanamanın dışında bir çok faktör hasta sonuçlarını etkiler.

*Hastaneye başvuru sırasındaki greyd*

Tablo 1'de gösterldiği gibi, ilk kanamadan sonraki 6 ay boyuncaki sürede mortalite ile hastanın hastaneye kabul sırasındaki greydi arasında kuvvetli korelasyon vardır (6). Bu ilişki daha sonra Philips ve ark. (7) ile Lageres ve ark. (8) tarafından da teyit edilmişti.

*Anevrizmanın yeri*

Hastaneye başvuru sırasındaki klinik greydin yanında anevrizmanın yeride mortalite ile ilişkilidir (Tablo 2) (9). Konservativ olarak tedavi edilmiş ön sirkülasyon anevrizma kanaması olan hastalarda 6 aylık mortalite %34-39, çoklu anevrizmalarda %50'ye yakınken, posterior sirkülasyon anevrizmlarında hala daha yüksekdir (%61) (9).

*Kanama sonrası zaman*

Kanama sonrası zaman mortalite ile koreledir (10). Anevrizma kanama sonrası hemen tıpbi tedavi alan hastalarda, 1-aylık mortalite yaklaşık %40'iken, 24 saat sonra görülen hastalarda 1-aylık mortalite %60'a çıkmaktadır. Ayrıca 7 gün boyunca medikal tedaviye gelmeyen hastalarda bu mortalite oranı neredeyse %80'dir. Sağ kalımdaki bu fark SAK sonrası erken dönemdeki yüksek mortalite ile ilgilidir (9). Kanama sonrası zamanla, sağ kalım arasındaki birliktelik hasta bazlı değerlendirildiğinde, literatürde tedavi çalışmalarının sonuçlarını değerlendiridiğimizde önemli olmaktadır.

*Moleküler ve genetik özellikler*

Anevrizma kanaması sonrası hasta sonuçları ile ilgili bir çok moleküler faktör tespit etmek için değerlendirilmiştir. Leun ve arkadaşları apolipoprotein E genotipin ($EPOE_4$) sonuçları kötü olan hastalarda daha sık olduğunu hipotezini test etmişlerdir. Apolipoprotein E "hasar faktörü" olarak bilinir (11). 72 hastanın 15'inde (%21) $EPOE_4$ tespit edilmiştir. "Univariate" analizinde $EPOE_4$ bulunması yaş, klinik ve bilgisayarlı tomografi greydimim hasta sonucu ile ilişkisi bulunmuştur. Diğer moleküler markırlarda bir çok çalışmada kısmen çalışılmakta olsa da bu moleküllerin SAK konusunda daha fazla inceleneceği beklenebilir.

*Çevresel faktörler*

Pobereskin anevrizmaya bağlı SAK sonrası sağ kalımla pozitiv birliktelik bulmuştur (12).

*Tekrar kanama*

Tekrar kanama mortalite ile kuvvetli şekilde koreledir (9). Tekrar kanama oranı ilk 24 saatte en yüksektir, özelliklede ilk 6 saatte (9). Tekrar kanama ihtimali ilk gün %4 den fazla iken bu sonraki günlerde %1-2 civarındadır, 6 aya kadar daha az azalarak devam eder (13).

*Cinsiyet*

SAK sonrası sonuca cinsyetin etkisi tam olarak net değildir. Toplum temelli analizlerinde dahil olduğu birçok çalışma, mortalitede cinsiyet faktörünü gösterememiştir (14).

*Yaş*

Konservativ olarak tedavi edilen hastalarda yapılan bazı çalışmalarda yaş ve sonuç arasında birliktelik gösterilmiştir. Örneğin Lagers ve arkadaşları hem "univariate" hemde "multivariate" analizde yaşın mortalite ile korele olduğunu toplumsal bazlı 300 hastadan oluşan çalışmalarında göstermişlerdir (15).

*Hipertansiyon*

Sistemik hipertansiyonun SAK sonrası sonuçlara etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu hipertansif olmayan hastalarda da gözlenebilen SAK sonrası kan basıncındaki artış ile ilgili olabilir.

*Tekrar Kanama İle İlgili Faktörler*

Erken fazda (hastaneye yatışdan ilk 6 aya kadar ki süre) anevrizma ve hasta ile ilgili bir çok değişken tekrar kanamadan sorumlu tutulmaktadır. Örneğin: hastaneye gelişdeki Hunt-Hes klinik greydi ve anevrizmanın maksimum çapı tekrar kanamada bağımsız risk faktörleridi (16). Diğer kanama ile ilgili bazı faktörler anevrizmanın bölgesi ile ilgilidir. Örneğin, anterior komminikan anevrizmalarının tekrar kanamasında şu faktörler önemlidir: cinsiyet (kadın), süperiora doğru olan anevrizmalar, geniş boyunu olanlar, koma hikayesi olan, sistemik hipertansiyon ve iler yaş. Posterior komminikan arter anevrizmalarında ise daha farklı risk faktörleri vardır: daha büyük anevrizmalar, pıhtı varlığı, ve vazospazmdır. Ayrıca çok daha yeni bir bilgi olarak, anevrizmanın şekli ve intraanevrizmal kan akımı dinamikleri tekrar kanamada vurgulanmaktadır (17-19).

## Geç Dönem Takip: Altı Ay Sonraki Dönem

*Geç dönem tekrar kanama*

Uzun dönem çalışmalar göstermiştirki anevrizma "iyileşmez". Uzun dönem takipleri çok iyi yapılmış hastalarda yıllık tekrar kanama oranı %3 civarıdır ve bu oran uzun süre devem eder (4). İlk 15 yılda tekrar kanama oranı yıllık %2.74 dür (4). Akut dönemde tekrar kanama oranı yıllar boyunca azalmasına rağmen, asla bu risk sıfır olmaz. Hasta bu riski her zaman taşır.

*Geç mortalite*

Geç dönem kanama ile ilgili mortalite oranı yaklaşı %60'dır. bu mortalite oranı akut dönemdeki (0-6 ay) oran kadardır. Geç dönemde tekrar kanayan hastaların yaklaşık %18'i hastaneye ulaşamadan ölmektektedir. Uzun takiplerde ölümlerin çoğu yıllık %2-3 arasında orana sahip ölümcül tekrar kanam ile olur. SAK dışında primer ölüm nedenleri ise kardiyovasküler hastalıklardır.

*Geç dönem epilepsi*

Konservativ olarak tedavi edilen hastalarda gelişen epilepsi oranı yüksektir ve bu kanamış anevrizma yerine göre değişiklik anterior, posterior ve orta sereb-

ral arter anevrizmalarında sırasıyla %5, %10, %25 dir.

## Özet

Anevrizma kanamaları oldukça ölümcüldür ve buna bağlı erken ölümler ilk kanama ve tekrar kanama ile ilgilidir. Anevrizma kanamasında hasta ve anevrizma ile ilgili bir çok faktör göz önünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır. Anevrizma kanamasından sonra uzun dönem sağ kalımda, tekrar kanamaya karşı bir koruma yoktur.

## Kaynaklar


1. McKissock W, Richardson A, Walsh L: Posterior-communicating aneurysms: a controlled trial of the conservative and surgical treatment of ruptured aneurysms of the internal carotid artery at or near the point of origin of the posterior communicating artery. Lancet. 1:1203-1206 1960
2. McKissock W, Richardson A, Walsh L: Anterior communicating aneurysms: a trial of conservative and surgical treatment. Lancet. 1:874-876 1965 14272680
3. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, et al.: Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. Neurology. 43:712-718 1993 8469328
4. Winn HR, Richardson AE, Jane JA: The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. Ann Neurol. 1:358-3701977 617253
5. Locksley HB: Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. J Neurosurg. 25:321-3681966 5921326
6. Winn HR, Richardson AE, Jane JA. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. Ann Neurol. 1977;1:358-370.
7. Philips L, Whisnant J, O'Fallon W, et al.: The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community: influence of arterial hypertension and gender. Neurology. 30:1034-1040 1980 7191493
8. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, et al.: Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 143:665-672 2001 11534686
9. Winn HR Richardson AE Jane J The Assessment of the Natural History of Single Aneurysms That Have Ruptured. 1982 Raven Press New York 1-10
10. Alvord EC Jr, Loeser JD, Bailey WL, et al.: Subarachnoid hemorrhage due to ruptured aneurysms. A simple method of estimating prognosis. Arch Neurol. 27:273-284 1972 5055341
11. Leung CH, Poon WS, Yu LM, et al.: Apolipoprotein E genotype and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 33:548-5522002 11823668
12. Pobereskin LH: Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry.70:340-343 2001 11181855
13. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al.: Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 84:35-42 1996 8613833

14. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, et al.: Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. Neurology. 43:712-718 1993 8469328
15. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, et al.: Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 143:665-672 2001 11534686
16. Mount LA, Brisman R: Treatment of multiple aneurysms—symptomatic and asymptomatic. Clin Neurosurg. 21:166-170 1974 4803051
17. He W, Hauptman J, Pasupuleti L, et al.: True posterior communicating artery aneurysms: are they more prone to rupture? A biomorphometric analysis. J Neurosurg. 112:611-615 2010 19747044
18. Ma B, Lu J, Harbaugh RE, et al.: Nonlinear anisotropic stress analysis of anatomically realistic cerebral aneurysms. J Biomech Eng. 129:88-96 200717227102
19. Zhou X, Raghavan ML, Harbaugh RE, et al.: Patient-specific wall stress analysis in cerebral aneurysms using inverse shell model. Ann Biomed Eng. 38:478-489 2010 19953324

## Tablo Açıklamaları:

**Tablo 1:** Kabul sırasındaki Hunt-Hess greydi 6 ayda konservativ olarak tedavi edilen hastalarda kuvvetlişekilde koreledir (P< .001) (N= 364) (6).

**Tablo 2:** Altı aylık dönemde anevrizma yeri ile mortalite oranın karşılaştırılması (9).

| Greyd | Mortalite (%) |
|---|---|
| I | 15 |
| II | 30 |
| III | 50 |
| IV | 65 |
| V | 90 |

| Anevrizmanın Yeri | Mortalite (%) |
|---|---|
| Anterior komminikan arter | 33.7 |
| Posterior komminikan arter | 36.6 |
| Orta serebral arter | 39.3 |
| Çoğul anevrizma | 47.0 |
| Vertebra-baziler arterler | 60.9 |

CHAPTER 3

# YENİDOĞANIN CİLT BAKIMI

**Emine ÖZPELİT[1], Sevda ARSLAN[2]**

## 1. GİRİŞ

Deri; organizma ile dış çevre arasındaki sınırı oluşturan, vücut yüzeyini kaplayan birçok farklı işleve sahip, karmaşık ve vücudun en büyük organıdır(Törüner 2015; Çiğdem 2015). Deri doğumdan sonra fonksiyonel olarak olgunlaşmamıştır. Term bir bebekte intrauterin dönemde amniyotik sıvı ile çevrili olan cildin, kuru ve soğuk olan ekstrauterin yaşama uyumu yaklaşık 14. günde olmaktadır. Term ve preterm yenidoğanların cilt özellikleri de farklılık göstermektedir(Karabulut 2011; Koçyiğit Müştak 2006). Term yeni doğanların cilt yapısı erişkinlere benzer ancak preterm yenidoğanlarda cilt immatür olduğu için cilt bütünlüğünün bozulma riski daha fazladır (Özçelik 2015). Yenidoğanların ciltleri hem işlevsel hem de yapısal olarak erişkinlerden farklıdır (Çiğdem 2015). Yetişkinlerde deri vücut ağırlığının %3'ünü oluştururken, preterm bebeklerde bu oran %13'tür ve organizmanın en büyük kısmını oluşturmaktadır. En büyük organ olmasına karşın cilt kalınlığı preterm bebeklerde erişkin cildinin yarısı kadardır(Çiğdem 2015; Karabulut 2011).

### 1.2.Yeni Doğan Cildinin Fonksiyonları

Yeni doğanda cilt; vücudun sıvı kaybını engelleyen, mikroorganizmalara, fiziksel ve kimyasal maddelere karşı bariyer oluşturan, travmalardan vücudu koruyan, termoregülasyonu sağlayan, ultraviyole ışınlarının zararlı etkilerinden koruyan, D vitamini yapımında rol oynayan, yağ depolanmasını sağlayan organdır. Aynı zamanda cilt yeni doğan için gerekli olan dokunma duyusunu sağlar. Dokunma duyusu insanda ilk gelişen duyudur. Dokunma duyusu yenidoğanın çevresi ile iletişime girmesini sağlayarak çevresini algılamasını ve tepki vermesini sağlar. Dokunma reseptörleri yenidoğanın acı, ısı, basınç, ağrı gibi duyuları algılamasına yardımcı olur. Kanguru bakımı, uygun dokunma gibi olumlu dokunsal ilişkiler ise bebeğin fizyolojik, bilişsel ve davranışsal gelişimini daha ileri düzeyde gerçekleştirir (Çiğdem 2015; Gözen 2015; Şahin 2015; Koçyiğit Müştak 2006).

### 1.3. Yeni Doğan Cildinin Yapısı

Cilt; epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere 3 ana tabakadan oluşmaktadır. Cilt pH'ı ve verniks kazeoza da yenidoğanda cildin yapısını etkileyen önemli bileşenlerdir.

#### 1.3.1.Epidermis

Derinin en üstünde yer alan, çok katlı yassı hücrelerden oluşan, vücudun farklı bölgelerine göre değişmekle beraber kalınlığı ortalama 0,1 mm olan, deri yoluyla sıvı kaybı ve zararlı kimyasalların emilimini engelleyen, bireyin biyolojik

1 Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi.

2 Doç.Dr. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi.

sınırlarını oluşturan tabakadır (Çiğdem 2015; Karabulut 2011). Miadında (G37-42 haftalık) doğan bebekte epidermal kalınlık hemen hemen yetişkinlerle aynıdır.. Epidermis; Stratum Corneum (SC) ve bazal tabaka (canlı epidermis) olmak üzere iki bölümden oluşur(Şahin 2015). Prematüre bebeklerde; matür bebeklerin sahip olduğu epidermal yapı, doğum sonrası 2.-3. haftalarda kazanılır. Bu nedenle, immatür bebeklerde perkütan emilim ile toksisite ve mikrobiyal invazyon riski matür bebeklere oranla yüksektir(Sarkar 2010).

**1.3.1.1. Perkütan Emilim:** Yenidoğan bebekte, epidermisten perkütan emilim düzeyi yüksek olması cilde temas eden toksik maddelerin kolaylıkla emilmesine ve lokal veya sistemik zararlı etkiler göstermesine olanak sağlar. Bebeğin gestasyon yaşı ne kadar küçükse derinin emilim düzeyi o kadar yüksektir. (Karabulut 2011).

**1.3.1.3. Transepidermal Sıvı Kaybı (TESK):** Ciltten oluşan sıvı kaybıdır. Yenidoğanın bulunduğu ortamdaki nem miktarı ile gestasyonel ve postnatal yaş arttıkça TESK düşme gösterir (Karabulut 2011). Yenidoğan bir bebeğin gestasyonel haftası ve postnatal yaşı, epidermisin SC tabakasının maturasyonu, ortamın nemi ve derecesi, vücut ısısı ve solunum hızı, bebeğin kuru kuvöz veya radyant ısıtıcıda olması, fototerapi alması, deride oluşan irritasyon ya da yaralanmalar TESK açısından son derece önemlidir(Balcı 2015).

***Bebeğin gestasyonel ve postnatal yaşı:*** Bebeğin gestasyonel haftası, postnatal yaşı (gün) ve doğum kilosu azaldıkça sıvı kaybı da artmaktadır. Gebeliğin 30. haftasından önce 900 g doğan bebeklerde transepidermal sıvı kaybı yaklaşık günde 85 ml/kg olup, bu kayıplar günde 200 ml/kg'a kadar ulaşabilmektedir. Gebeliğin 23-25. haftalarında doğan preterm bebeklerde sıvı kaybının term bebeklerden 10 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Preterm bebekler term bebeklere göre 1 gün gibi kısa bir sürede ağırlıklarının yaklaşık olarak %30'unu buharlaşma yoluyla kaybedebilir ve daha hızlı dehidrate olabilirler(Balcı 2015).

***Ortamın nemi ve ısısı:*** Deriden sıvı kaybını belirleyen en önemli etkenlerden biri de havadaki nem oranı ve ısıdır. Yüksek nem; sıvı kaybını ve buharlaşma nedeniyle oluşan ısı kaybını engelleyerek vücut ısısını stabil hale getirir. Gebeliğin 25-26. haftalarında doğan ileri derecede düşük doğum ağırlıklı pretermlerde kuvöz içi nemin %20 den %60'a çıkarılmasıyla transepidermal sıvı kaybı %50 oranında azaltılmaktadır(Balcı 2015).

***Vücut ısısı, solunum hızı:*** Preterm yenidoğanlarda, deriden olan sıvı kaybının kontrol edilebilmesi için vücut ısısı korunmalıdır. Vücut ısısının artması ya da azalması transepidermal sıvı kaybını arttırmaktadır(Balcı 2015).

***Radyant ısıtıcılar:*** Radyant ısıtıcı altındaki preterm bebeklerde dehidratasyona yol açabilecek boyutta transepidermal sıvı kayıplarının daha fazla olduğu, ısıtıcının cinsine göre değişmekle beraber bu kayıpların %50-190 arasında değiştiği bildirilmektedir(Balcı 2015).

***Fototerapi:*** Yenidoğan ünitelerinde hiperbilurubinemi tedavisinde farklı fototerapi cihazları kullanılmaktadır. Fototerapi tedavisinin güvenli ve etkili olduğu düşünülse de bebeğin sıvı dengesini etkilediği ifade edilmektedir. Fototera-

pi lambasının yaydığı ışıma enerjisi derideki kan akımını arttırmaktadır. Bu da ciltten buharlaşma yoluyla sıvı ve ısı kaybına neden olmaktadır. Fototerapinin transepidermal sıvı kayıplarını %26,4 oranında arttırdığı ancak çeşitli fototerapi cihazlarının TESK üzerinde farklı şekillerde etkisi olduğu belirtilmektedir(Balcı 2015).

**1.3.1.4.Stratum Corneum (SC):** Epidermisin dış çevre ile temas halindeki en dış katı olan SC,çekirdeğini kaybetmiş keratin içeren ölü hücrelerden (korneositler) ve bu hücreleri çevreleyen lipit yüzeyden oluşmuş cansız bir tabakadır(Fluhr et all 2010; Çiğdem 2015; . Özçelik 2015). Gelişimi IU 21 ile 24. gestasyon haftalarında başlar, gestasyon yaşı ilerledikçe hücre katmanları kalınlaşır. Yaklaşık 32-34. haftalar arasında bariyer fonksiyonu gelişmeye başlar, tam olarak olgunlaşması 36-40. haftalara kadar devam eder. Bu tabakanın kalınlığı ile derinin sıvı geçirgenliği arasında ters orantı vardır. 24-26. gestasyon haftasından küçük fetüste bu tabaka bulunmaz ve bu preterm bebeklerin ciltleri "yaralanmış cilt" gibi kabul edilerek uygun cilt bakımı sağlanmalıdır. SC tabakası 28-30. gestasyon haftasından küçük pretermlerde 2-3 kat, term bebeklerde ise 15-20 kat hücre bulunur. SC tabakasının olgunlaşması ve bariyer özelliğini kazanma süreci yenidoğanın gestasyon yaşına göre farklılık göstermektedir. Bu süreç, 28. gestasyon haftasından büyük preterm bebeklerde yaklaşık 10-14 gün, 28. haftadan küçük olanlarda 3 hafta ve 25. haftanın altındaki bebeklerde ise 8-10 haftayı bulabilmektedir. Stratum Corneum yenidoğanlarda erişkinlere göre %30 daha incedir ve epidermis yaklaşık %20 daha küçüktür. Olgunlaşmamış SC; yenidoğanda enfeksiyon riskini, hissedilmeyen sıvı kayıplarını, topikal uygulanan maddelerin emilimi ile toksisite riskini, hipotermiye eğilimini ve mekanik etmenler nedeniyle cilt bütünlüğünün bozulma riskini artırarak dehidratasyon, sepsis gibi ciddi sorunlara neden olmaktadır(Çiğdem 2015; Karabulut 2011; Özçelik 2015).

***1.3.1.5. Bazal Tabaka:*** Epidermisin dermise yakın bölümünde bulunur ve hızla bölünebilen hücrelerden oluşur. Epidermisin yenilenmesini sağlar. Yaklaşık 26 günde bir bazal tabakadan SC'a doğru hücre değişimi olur(Özek 2007).

***1.3.2. Dermis:*** Deriye dayanıklılık ve elastikiyet sağlayan kollajen ve elastin liflerden oluşur. Kollajen ve elastin lifler yaklaşık 11. gestasyon haftasında gelişmeye başlar ve sayıları gestasyon yaşı büyüdükçe artar. Zamanında dünyaya gelen bir yenidoğanda bu tabakanın kalınlığı yetişkindekinin %60'ı oranındadır ve tam olgunlaşması postnatal 6. ayda tamamlanır. Dermis Kollajen ve elastin liflerden oluşan yapısıyla vücudu travmalara karşı korur. Dermisteki kollajen yapı sıvı tutulmasını engeller, pretermlerde daha az kollajen ve elastin lif bulunması nedeniyle bu bebeklerde ödem gelişmesi daha sık görülür. Ödem sonucu kan akımının yavaşlamasına bağlı olarak iskemik yaralanmalar görülebilir. Dokunma, ağrı, ısı duyuları bu tabakada oluşur (Karabulut 2011; Özek 2007; Görak 2008; Çiğdem 2015).

***1.3.3. Hipodermis:*** Yağdan zengin bağ dokusudur, ısının korunması ve enerjinin depolanmasını sağlar. Yağ depolanması gebeliğin son üç ayında başlar ve doğum sonrasında da devam eder. Ter bezleri bu tabakada bulunur, erişkin ter bezlerinin olgunlaşması term bebekte doğumdan 1 hafta, preterm bebekte ise 21 ile 33. günler arasında olur. Sebum salgılayan bezlerin fonksiyonları tam gelişme-

diğinden yağ üretimi yetersizdir, cilt kurudur(Özek 2007; Görak 2008; Çiğdem 2015).

***1.3.4. Deri Yüzeyi Ph Değeri:*** Doğumda cilt pH (6,4-7,5)'ı alkalidir. Cildin normal flora ile kolonizasyonu sonucu doğumu izleyen ilk 4 gün içinde hızla düşüş göstererek 4,95'e ve yaklaşık bir ay civarında da erişkin pH (4,5-5,5)'ı düzeyine ulaşır. Preterm bebeklerde cildin asidik pH'a dönüşümü daha geç gerçekleşir, doğumdan sonra ilk hafta cilt pH'ı 5,5, bir ay sonra da 5,0'e düşer. Bezlenen bölgenin cilt pH'ı ilk bir ayda alkaliye (6,0) yakındır. Yenidoğan cildinin bu asidik yapısı onu zararlı mikroorganizmalardan korur. Banyo ve topikal uygulamalar cilt pH'ını değiştirir (Aslan 2004; Karabulut 2011; Dursun ve ark. 2014).

***1.3.5. Verniks Kazeoza:*** İntrauterin dönemin 17-20. Haftaları arasında oluşmaya başlayan, makroskopik olarak kalın görünümlü bir yapıya sahiptir. Yenidoğan cildinde ise; yapışkan ve peynirimsi görünümlüdür. Verniks kazeozanın kimyasal yapısı incelendiğinde; %80 su, %10 lipit, %10 protein ve lizozim, laktoferrin, sebum, ölü hücreler, lanugo ve vitamin E gibi maddelerin yer aldığı bilinmektedir. Verniks yüksek oranda E vitamini, sebum ve melanin içeriği nedeniyle antioksidan özellikte bir tabakadır. Verniks içinde epidermal büyüme faktörü bulunduğundan epitel hücre gelişimini olumlu etkilemekte ve fetüsün cildinin olgunlaşmasına katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda doğuma kadar amniyotik sıvının epidermise geçişini önleyerek stratum corneum tabakasının gelişimine yardımcı olan verniks, doğumdan sonra kuru çevrenin etkisi ile ortaya çıkabilecek evaporasyona bağlı sıvı kayıplarının önlenmesinde etkili olan mükemmel ve benzersiz bir mekanizmadır. Verniks yenidoğanlarda dış çevreye uyumu kolaylaştırıcı etki sağlayan, stratum korneum için bariyer oluşturan koruyucu bir tabakadır. Verniksin vücut yüzeyindeki dağılımı gestasyon haftasına, bebeğin vücut ağırlığına ve doğum şekline göre farklılık gösterir. Gestasyon haftası 28 haftadan daha düşük olan pretermlerin ve 1000 g altında doğan yenidoğanların az gelişmiş stratum korneum tabakasının olmasının yanı sıra, vücutlarını kaplayan verniks tabakası da daha azdır. Bu nedenle preterm bebekler verniksin yararlarından yoksun, cildin olgunlaşması açısından da daha çok zamana gereksinimi olan yenidoğanlardır. Visscher ve ark'nın gerçekleştirdiği çalışmada verniksin vücut yüzeyindeki dağılımını etkileyen değişkenler incelenmiş; verniksin vücut dağılımının vajinal yolla doğan bebeklerde seksiyo ile doğan bebeklerden daha az, erkek bebeklerde kızlardan daha az olduğu ve aralarındaki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir(Visscher et al 2005; Çiğdem 2015; Gözen 2015).

## 1.4. Yenidoğan Cildinin Değerlendirilmesi

Yenidoğan cilt bakımının temel amacı; Travmatik yaralanmaları azaltmak, cildin olgunlaşmamış bariyer fonksiyonunu korumak, deri bütünlüğünü sağlamak ve sağlıklı cilt gelişimini kolaylaştırmaktır. Yenidoğan cilt bakımının en temel öğelerinden biri, cildin değerlendirilmesi sürecidir. Yenidoğanda cilt değerlendirilmesi; objektif bir cilt değerlendirme aracının kullanımını, ayrıca, cilt ile ilgili özelliklerin rapor ve kayıt edilmesini içerir. Yenidoğanlarda cildin düzenli ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, hem bebekte cilt ile ilgili problemlerin erken dönemde tanınarak uygun bakımının/tedavisinin yapılabilmesine olanak sağlar, hem de bebeğin gestasyon yaşı, beslenme durumu, dolaşım – solunum fonksi-

yonları veya sistemik hastalıkları ile ilgili birçok özellikleri belirleme fırsatı verir. Günümüzde hastanede yatan yenidoğanların cilt durumlarının günlük olarak değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli cilt değerlendirme skalaları geliştirilmiştir (Görak 2008; Çiğdem 2015). Modifiye Braden Q Basınç Ülseri Değerlendirme Ölçeği, Glomorgan Pediatrik Basınç Ülseri Değerlendirme Ölçeği ve Yenidoğan Cildinde Risk Değerlendirme Ölçeği çocuklarda basınç ülseri riskini değerlendirmek amacıyla geliştirilen ölçeklerdir(Mutlu 2015).

YENİDOĞAN HASTALARDA
BRADEN Q BASINÇ YARASI RİSK DEĞERLENDİRME SKALASI

| YENİDOĞAN BRADEN Q SKALASI (< 1 yaş bebekler için) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Basınç Yoğunluğu ve Süresi | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Genel Fiziksel Koşullar Gebelik Süresi | ≤ 28 hafta | > 28 hafta ve ≤ 33 hafta | > 33 hafta ve ≤ 38 hafta | > 38 hafta |
| Mobilite | Tamamen immomobil | Çok sınırlı | Kısmen sınırlı | Sınırsız |
| Aktivite | Yatağa bağımlı | Çok sınırlı | Kısmen sınırlı | Sınırsız |
| Duyusal Algı | Tamamen sınırlı | Çok sınırlı | Kısmen sınırlı | Normal |
| Cilt ve Ek Yapıların Toleransı | | | | |
| Nemlilik | Sürekli nemli | Çok nemli | Bazen nemli | Nadiren nemli |
| Sürtünme -Soyulma | Önemli Sorun | Sorun | Potansiyel Sorun | Gözlenebilir sorun yok |
| Beslenme | Çok zayıf | Yetersiz | Yeterli | Mükemel |
| Doku Perfüzyonu ve Oksijenizasyon | Son derece tehlikeli | Tehlikeli | Yeterli | Mükemmel |

***1.4.1. Modifiye Braden Q Basınç Ülseri Değerlendirme Ölçeği:*** Modifiye Braden Q Basınç Ülseri Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Güneş ve Törüner tarafından yapılmış, geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu saptanmıştır(Güneş 2014). ***1.4.2.Neonatal Skin Condition Score (NSCS***): Çiğdem yapmış olduğu çalımasında; AWHONN'un, yenidoğanların deri durumunu değerlendiren Neonatal Skin Condition Score (NSCS)'nin kullanımını önerdiğini belirtmiştir. NSCS yenidoğanın cilt durumunun objektif, doğru ve kısa sürede değerlendirilmesini sağladığını ve skalada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerden term bebeklere kadar tüm yenidoğanlarda kullanılabildiğini belirtmiştir(Çiğdem 2015).

## 2. YENİDOĞANDA CİLT BAKIMI

### 2.1. Yenidoğanda Banyo

Banyo ve cilt bakımı uygulamalarına çoğu zaman kültür yön vermekte, bebeğin verniks tabakasının temizlenmesi ya da ilk banyonun zamanı geleneksel olarak kültürden kültüre değişiklik göstermekte ve farklı uygulamalar yapılmak-

tadır(Blume-Peytavi 2009; Utaş 2011).Literatürlerde göbek düşene kadar silme banyo verilmesi savunulurken, diğer yandan bireyselleştirilmiş gelişimsel bakım uygulamaları küvet banyoyu önermektedir(Ertel 2003). Yenidoğanda verniksin korunması gerektiği bu sebeple banyonun mümkün olduğunca geciktirilmesi gerektiği savunulmaktadır. Doğum sonrası ilk 24 saat annede HIV ya da hepatit B yoksa, yenidoğanın cildinde mekonyum yoksa yenidoğana banyo yaptırılmaması gerektiği görüşü yaygındır. Annede HIV ya da hepatit B varsa bulaş olmaması için kan ve amniyon sıvının temizlenmesi gerekmektedir ancak verniks kazınmamalıdır. Banyo bebeğin genel durumu stabil ise yaptırılmalıdır. Banyo sırasında yenidoğan hipotermiden korunmalıdır. Bu sebeple banyo süresi 5-10 dakikayı geçmemelidir. Litaratürde banyo sırasında sadece su kullanılması önerilmektedir. Böylece yenidoğanın cilt pH'ı korunur ve yenidoğanın zararlı mikroorganizmalardan korunması sağlanır (Karabulut 2011; Gözen 2015; Uçar ve ark. 2015, Young et al 2014).

### 2.1.1. Banyoda Alınması Gereken Önlemler

Yenidoğanlarda doğum sonrası banyo yaptırma cilt Ph'sını değiştirmekte, bu durum bebeği bakteriyel kolonizasyondan koruyan asit örtünün bozulmasına neden olmaktadır. Literatürde yenidoğanlara ve prematürelere sadece su ile küvet banyo verilmesinin yeterli olduğu bildirilmektedir. Banyo uygulamasında alınması gereken en önemli önlemler bebeğin hipotermiden, enfeksiyondan ve kullanılan ürünün olası zararlarından korunmasıdır (Gözen 2015).

## 2.2. Yenidoğan Cildinin Nemlendirilmesi

Verniks kaseoza %80 su, %10 protein ve antibakteriyel peptitler ile içeriği en ideal ve doğal nemlendirici, antimikrobiyal, antioksidan ve sıvı-elektrolit düzenleyicidir. Yenidoğanda nemlendirici ve yumuşatıcı ürünler özellikle preterm bebeklerde cildin günlük bakımında ve bazı deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yenidoğan bebeklerin cildinin nemlendirilmesinde vazelin bazlı, koku, boya ve koruyucu madde içermeyen yumuşatıcı kremler, lanolin, mineral yağlar ve losyonlar kullanılabilir (Dursun, Bülbül 2014). Günlük bakımda nemlendirici kullanımı sağlıklı term bebeklerde gerekli değildir. Fakat nemlendirici kremlerin kuru ve çatlamiş ciltlerde deri bütünlüğünü korumak ve yeniden sağlamak için kullanımı önerilmektedir. 23-30 haftalık pretermlerde günlük bakımda rutin olarak nemlendirici kullanımının sıvı kaybını %40-60 oranında azattığı için önemli olduğu vurgulanmaktadır (Çiğdem, 2015; Kurtulan Bulut H 2009; Tatlı, Gürel 2002).

## 2.2. Yenidoğanda Saçlı Deri Bakımı

Bebeğin saçının yıkanmasında Ph'ı gözyaşına yakın gözleri yakmayan şampuanlar ya da yenidoğanlar için kullanılan hipoallerjik, boya ve parfüm içermeyen sabunlar tercih edilebilir. Yenidoğan için kullanılacak şampuanlarda kaçınılması gereken maddelerin başında şampuanlarda yer alan sodyum lauril sülfat (SLS) gelir. SLS; lipitbariyeri hasara uğratır, deri iritasyonu oluşturur. SLS, triklosan ile birlikte uygulandığında günler boyunca deri yüzeyinde kalır. Metilizotiazolinon; şampuanlarda bulunabilir ve emilerek nörolojik bozukluklara neden olabildiği

bildirilmiştir. Parabenler (metil paraben, propil paraben, etil paraben, butil paraben); bebek şampuan ve losyonları ile ıslak mendillerde bulunur, kontakt dermatite neden olabilecekleri unutulmamalı antiseptik sabun ve losyonlar ile ıslak mendiller yenidoğanda kullanılmamalıdır(Karabulut 2011; Tatlı, Gürel 2002).

## 2.3. Yenidoğanda Göz Bakımı

Yenidoğanda göz rengi değişiklik göstermekle birlikte gözler genellikle gri-mavidir. Sklera temiz ve beyaz olmalıdır. Doğum sırasında baş ve göze olan baskı nedeniyle göz kapakları doğumdan sonra yaklaşık iki gün ödemli olabilir. Lakrimal kanalların immatürlüğüne bağlı doğumdan sonra 1-3 aya kadar gözyaşı olmaksızın ağlama görülür. Anne enfekte ise bebeğin gözlerine gümüş nitrat damlatılması enfeksiyon riskini tamamen ortadan kaldırmaz. Annede gonore ya da klamidya gibi bir enfeksiyon varsa hem sezaryan hem de vajinal doğum sonrası bebeğin her iki gözüne, konjonktiviti önlemek amacıyla %0.5 eritromisin veya %1 tetrasiklin içeren göz pomadı doğum sonrası ilk bir saat içinde uygulanmalıdır. Yenidoğanın gözlerinde çapaklanma yoksa herhangi bir bakım yapmaya gerek yoktur. Çapaklanma görülüyorsa steril distile su ya da kaynatılmış ılık su ve steril tampon ile fazla bastırılmadan iç kantüsten dış kantüse doğru silinir. Her göz için ayrı steril tampon kullanılır. Doğum sonrası yenidoğanlara rutin olarak antibiyotikli damla ile göz bakımı yapılmaktadır ((Törüner 2015; Karabudak ve ark. 2013).

## 2.4. Yenidoğanda Göbek Bakımı

Yenidoğan enfeksiyonları içerisinde önemli yere sahip olan umblikal kord enfeksiyonundan yenidoğanları korumada verilecek göbek bakımı önemlidir(-Taplak ve ark. 2015). Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel kolonizasyon sonrası görülen umblikal kordun enfeksiyonu, yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenleri arasındadır. El yıkama enfeksiyonun bulaşmasını önlemede oldukça kolay ve en etkin bir yoldur(Şilfeler ve ark.2011). Göbek bakımının uygun şekilde yapılması ile, ilk haftada enfeksiyon sıklığının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Göbek doğumdan sonra enfeksiyon gelişmezse genellikle 7-10. günlerde düşer(Törüner 2015). Şahiner'in belirttiğine göre; litaratürde göbek bakımında farklı uygulamaların kullanıldığı çok sayıda araştırma vardır. Bu uygulamalar genellikle göbeğin nemli bırakılmamasının yanısıra , klorheksidin, povidon iyod, alkol gibi antimikrobiyal topikal ajanların uygulanmasının yanı sıra anne sütü, zeytinyağı gibi bazı geleneksel uygulamalardır. İlgili literatür ışığında ve Kadın Sağlığı, Doğum ve Yenidoğan Hemşireleri Derneği (Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses- AWHONN)'nin önerileri doğrultusunda göbek bakımında dikkat edilmesi gereken hususlar ve uygulamalar şunlardır;

-Doğumdan hemen sonra göbek deliği ve çevresindeki cilt yüzeyi kalıntılardan temizlenmesi için musluk suyu ile yıkanmalıdır.

-Kalıntı miktarı fazla ise az miktarda pH nötr temizleyici kullanılabilir.

-Nemli kalmasını önlemek için emici gazlı bezle kurulanır ve daha sonra gazlı bez atılır.

-Göbek deliği alanı, klempli kordon kökü, temiz, kuru ve açık bırakılır.

-Bebeği ve göbek kordonunu temizlemeden/dokunmadan ve bakım vermeden önce eldiven giyilmeli, genel önlemler uygulanmalıdır. İlk temizlik yapıldıktan sonra, el hijyenini de içeren standart enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanır.

-Kordon bakımında doğal yollardan kuru tutma sağlanmalıdır. Herhangi bir ajan kullanılmasına gerek yoktur.

-Kordon alanı temiz ve kuru tutulmalı, idrar ve dışkı ile kirlenmişse su ile temizlenmelidir.

-Bebek bezi, kordonun altında katlanmış olarak bağlanmalıdır.

-Normal kordon iyileşmesi enfeksiyöz (omfalit, yenidoğan tetanozu, periumbilikal eritem, periumbilikal nekrotizan fasitis) ve non enfeksiyöz (umbilikal granü-lom, umbilikal halka içiyle sınırlı şeffaf akıntı ile enflamasyon ve urakal anomaliler) olası sorunlardan ayrılmalıdır. Olası bir soruna dair belirtiler varsa en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır.

-Sağlık çalışanlarına ve ailelere normal göbek kordonu iyileşme mekanizması konusunda (kordonun temiz tutulması, nemli, pis görünümün normal olduğu, kızarıklık, şişlik ve akıntının anormal bulgular olduğu, kordonun çekilmemesi, kendiliğinden düşmesinin beklenmesi gerekliliği vb.) eğitim verilmelidir.

-İzopropil alkol, povidon iyot, topikal antibakteriyel ajanlar ve üçlü boya gibi antimikrobiyal topikal maddeler rutin olarak kullanılmamalıdır.

-Gelişmekte olan ülkelerde doğumda ve doğumdan sonraki ilk birkaç gün boyunca kordon bakımında klorheksidin glukonat topikal olarak kullanılabilir.

-Gelişmekte olan ülkelerde kordon bakımında anne sütü diğer topikal maddeler yerine kullanılabilir. (Şahiner 2011; Karabulut 2011)

## 2.5. Yenidoğanda Ağız Bakımı

Yenidoğanlarda, dil, ağız ve mukozası normal görünümdeki bir bebek için rutin olarak ağız bakımı yapmaya gerek yoktur. Sadece annenin günlük duş alımıyla göğüs bakımının sağlanması ya da bu mümkün değilse kaynamış ılık su ile göğüslerini emzirmeden önce silmesi yeterlidir. Yenidoğanın dil, yanak mukozası farinks bölgesinde moniliazis(pamukçuk) gelişebilir. Pamukçuk bebeklerin beslenmesini olumsuz etkileyen bir bakıma önlenebilir bir sorundur. Ağız boşluğunda beyaz plaklar oluşur. Tedavide topikal antifungal ilaçlar kullanılır. En çok kullanılan nistatin günde 3-4 kez ağıza damlatılır. Sodyum bikarbonat da kullanılabilir. Sodyum bikarbonatlı solüsyon ile hem bebeğin ağzı hem de annenin göğüsleri temizlenerek tedavi edilir(Karabudak ve ark 2013).

## 2.6.Yenidoğanda Burun Bakımı

Yenidoğan burnu yassıdır ve burun kemeri genellikle yoktur. Yenidoğanda burun delikleri eşit ve simetriktir. Burun delikleri ve hava yolu pasajı, baş extansiyona getirilerek kontrol edilir. İnce, beyaz mukus birikimi nedeniyle yenidoğanın burun delikleri hafif tıkalı olabilir. Mukus aspire edilerek çıkarılmalıdır.

Burnunda akıntı olan bebeğe 5'er dizyem serum fizyolojik ile lavaj yapılmalıdır. Yenidoğan sadece burundan nefes aldığı için burun temizliği önemlidir. Burun delikleri açık olmalıdır(Karabudak ve ark. 2013; Törüner 2015).

## 2.7. Yenidoğanda Kulak Bakımı

Yenidoğanın kulağı, baştaki yeri, şekli, büyüklüğü ve işitme fonksiyonu açısından kontrol edilir. Kulak kepçesinin üst kısmı ve gözün dış epikantusu aynı düzeyde olmalıdır. Kulakların yerleşim yeri ya da yapı bozukluğu genetik bozukluklar ve böbrek anomalilerinin habercisi olabilir. Kulakta deformiteleri önlemek için kulak kepçesinin kıvrılmamasına dikkat edilmelidir( Karabudak ve ark. 2013; Törüner ve ark. 2015).Kulaklar çok hassas olduğu için içine yabancı cisim sokulmamalıdır.

## 2.8. Yenidoğanda Perine Bakımı

Yenidoğanda genital organlar ödemlidir. Kız ve erkek yeni doğanlarda anormal bulgular saptanmaya çalışılmalıdır. Perinede optimal cilt bütünlüğünü sağlamak için bebeklerin alt temizliğinin uygun şekilde yapılması önemlidir. Özellikle idrar yolu enfeksiyonu ya da bez dermatiti gibi problemler uygun şekilde yapılmayan alt temizliğine bağlı gelişebilen başlıca problemlerdir. Genital bölgeyi temizlemek için su ve pamuk yeterlidir. Kız bebeklerde önden arkaya doğru genital bölge temizlenir. Kirli pamuk kullanılmaz, her silmede yeni pamuk kullanılır. Erkek bebeklerde penis uç kısmından dibe doğru temizlik yapılır ve sünnet derisi geriye çekilmez. Eğer su ve pamuk ile temizlik mümkün değilse tek kullanımlık, deterjan ve alkol içermeyen mendiller kullanılabilir. Kalın ve yapışkan olan mekonyumu temizlemek kolay olmayabilir bu durumda pH'ı düşük olan bebek sabunları ile alt temizliği yapılıp durulanır (Karabudak ve ark. 2013).

### 2.8.1. Yenidoğanda Bez Dermatiti

Bez dermatiti deri hasarı gelişimi çevresel faktörlerin sonucudur. Bez dermatiti bebek bezinin altında kalan bölgede, perinede, perinealtı bölgede ve çevresinde kapalılık, nem, friksiyon, deri iritanları ile karşılaşma (idrar, feçes, sindirim enzimleri, safra tuzları, antibiotik kullanımı, beslenme faktörleri, fekal kompozisyon vb.) mekanik sürtünme (deri-deri, deri-bez arası), yüksek pH, diyare, antibiyotik kullanımı ve gestasyon yaşına bağlı faktörlerin etkisiyle gelişen irritan kontakt dermatitidir. Bebeklerde %25-50 oranında en sık görülen cilt problemidir(Blume-Peytavi et al 2014; Gözen ve ark. 2011). Çağlar'ın çalışmasında belirttiğine göre genellikle yaşamın ilk 1-3 haftasından sonra başlamakla birlikte en sık 9-12 aylar arasında gelişmektedir(Çağlar 2015). Bez dermatitini önlemek için; bebeğin bezi düzenli olarak değiştirilmeli, değişim sırasında ciltte fazla sürtünme oluşturmaktan kaçınılmalıdır. Yenidoğan döneminde saat başı, süt çocukluğu döneminde ise 3-4 saatte bir bez değişimi önerilmektedir. Bebeğin kilosuna uygun bez kullanmak bezin deriye sıkıca yapışmasını önleyeceğinden oldukça önemlidir. Sık aralıklarla bez bölgesini havalandırmak da bez dermatitini önlemektedir. Litaratürde bez dermatiti oluşumunu önlemede "ABCDE" kuralı oldukça etkili olduğu vurgulanmıştır(Çağlar 2015; Karabulut 2011; Arıkan ve ark 2013) .

### 2.8.1.1. Yenidoğanda Bez Dermatiti Tedavisi

Bariyer kremler: Hafif düzeydeki bez dermatitinin önlenmesinde çinko oksit, lanolin ve petrolatum içerikli bariyer kremlerin her bez değişiminde kullanılması önerilmektedir. Fakat enfeksiyon varlığında bariyer kremler tablonun şiddetlenmesine neden olabileceklerinden enfeksiyon geriledikten sonra kullanılmalıdırlar. Bariyer krem kullanımı 1 aydan büyük bebekler için uygundur. Bariyer kremlerin ince bir tabaka halinde sürülmesi, cilde zarar verebileceğinden tamamen temizlemeye çalışılmaması ve her bez değişiminde yeniden sürülmesi önerilmektedir.

*Pudralar:* Pudra kullanımı bakteri ve kandida çoğalmasını hızlandırarak bez dermatitinin şiddetlenmesine neden olabileceğinden önerilmemektedir. Pudralar ayrıca bebek tarafından inhale edildiğinde solunum yollarında tahrişe yol açabilmektedir.

*Kortikosteroidler:* Bez dermatitinin tedavisinde topikal kremlerden yanıt alınamadığı durumlarda kortikosteroidler en fazla 2 hafta süreyle kullanılabilir. Bebeklerde %1 hidrokortizondan daha kuvvetli ajanlar kullanılmamalıdır.

*Antifungal ajanlar:* Şiddetli bez dermatitinde "Nistadin"Candida albicans'a karşı etkili bir antifungal ajandır. Nistadin kullanımını takiben 1-2 gün içinde yanıt alınamadığı durumda farklı bir ajan kullanılmaya başlanmalıdır (Çağlar 2015).

*Tamamlayıcı alternatif tedavi:* Yapılan bir çalışmada; zeytinyağı, balmumu ve bal ile hazırlanan bir karışımın bez dermatiti tedavisinde etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada hafif derecedeki bez dermatitinin tedavisinde bölgeye anne sütü sürmenin etkili olduğu belirtilmiştir (Çağlar 2015).

## 2.9. Yenidoğanda Sünnet Bakımı

Sünnet en çok uygulanan cerrahi girişimdir. Dünya genelindeki 15 yaş ve üzeri erkeklerin %30-33'ü, Türkiye'de ise %100'e yakını dini/kültürel/tıbbi/ailevi seçim nedenleriyle sünnet olmaktadır(Balkan ve ark. 2005).

Sünnet bakımında dikkat edilmesi gereken hususlar ve uygulamalar şunlardır;

-Girişim öncesi bölge uygun dezenfektanlarla dezenfekte edilmelidir. Girişimden sonra geriye kalan dezenfektan steril su veya serum fizyolojik ile tamamen temizlenmelidir. Özellikle küçük birikintilerin oluştuğu bacak kat yerleri, sırtın alt kısmı ve popoya dikkat edilmelidir.

-Sünnet sırasında mutlaka analjezi uygulanmalıdır.

-Girişim sonrası penis, saf vazelin emdirilmiş gazlı bez ile 24 saatliğine sarılır.

-İşlem plastik sünnet aleti ile yapılmışsa plastik koruyucunun yerinden çıkmasını önlemek için saf vazelin kullanılmamalıdır.

-Anti mikrobiyal merhemler kullanılmadan önce alerjik dermatit riski göz önüne alınmalıdır.

-Girişim sonrası tahrişi önlemek için ilk 3-4 gün boyunca sadece suyla temizlenmesi konusunda sağlık çalışanları ve ailelere eğitim verilmelidir( American Academy of Pediatrics 2012; Şahiner 2015).

## DEZENFEKTAN ÜRÜNLERİN YENİDOĞAN CİLT BAKIMINDA KULLANIMI

Yenidoğanın henüz gelişimini tamamlamamış sistemleri göz önünde bulundurulduğunda hastane ortamında sürekli kullanılan dezenfektanlar bebeklerin sağlığı için risk oluşturabilir. Yetişkin cildi alkole karşı geçirgen olmamasına rağmen,alkol immatür ciltte hem lokal reaksiyon hem de sistemik etki ortaya çıkarabilir. Alkolün yenidoğanda cildinde yüksek oranda kullanımı hemorajik deri nekrozu gelişmesine ve kan alkol düzeyinin yükselmesine neden olabilir. Povidon iyot ise prematürelerde geçiçi hipotroksinemi ve hipotroidi riskini arttırdığı için sınırlı kullanılmalıdır. Klorhekzidin glukonat (CHG); ise povidon iyot ve alkole göre daha geniş spektrumlu bir üründür ve bildirilen herhangi bir toksik etkisi olmaması sebebi ile yenidoğanlarda kullanımı desteklenmektedir(Dursun, Bülbül 2014; Tatlı, Gürel 2002).

## SONUÇ

Yenidoğanın cilt bakımı ebeveynlerin cilt bakımı konusundaki bilgilerinden, geçmiş deneyimlerden, kültürel uygulamalardan etkilenir. İntra uterin ortamdam ekstra uterin ortama geçen cilt henüz tam matürasyonunu tamamlamamıştır ve dış etkilere açıktır. Yenidoğanın matüretisi ne kadar az ise cildin dış etkilerden zarar görme ihtimali o kadar yüksektir. Yenidoğanın cilt bakımı yenidoğan fizyoloji ve anatomisi bilinerek hazırlanan kanıta dayalı protokollere göre yapılmalıdır. Böylece yenidoğan cildinin fonksiyonları korunur ve atopik dermatit gibi cilt hastalıkları önlenebilir.

## KAYNAKLAR


1. Akpınar, F., Göçmen, İ.(2014). Yenidoğanlarda Deri Bakımı. *Maltepe Tıp Dergisi* , 6(2):1-3.
2. Aktaş, E. (2015) Flaster Kullanımı. *Turkiye Klinikleri Journal Of Pediatric Nursing Special Topics*, 1(2)
3. Aslan, Y.(2004) Genel Bakım. İçinde: Yurdakök M, ErdemG(editörler). *Neonatoloji.* Ankara:Alp Ofset,151-65.
4. Arıkan, D., Alemdar D.K. (2013). Çocuklarda Bez Dermatiti Görülme Sıklığının ve Yapılan Uygulamaların İncelenmesi. *TAF Preventive Medicine Bullet*, 12(4):409-416
5. Baz, K., Güvenç, U. (2006). Derinin nemlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal Of Internal Medical Science,* 3(17):20-7.
6. Balkan, E., Kılıç, N.(2005). Sünnet ve Komplikasyonları. *Güncel Pediatri*, 2:22-3.
7. Blume-Peytavi, U., Cork, M.J, Faergemann, J., Szczapa, J., Vanacloch,a F., Gelmetti, C. (2009). Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *Journal of European Academy Dermatology Venereol*, 23(7):751-9.
8. Blume-Peytavi, U., Hauser, M., Lünnemann, L., Stamatas, G.N, Kottner, J., Garcia Bartels,

N. (2014). Prevention of diaper dermatitis in infantsa literature review. *Pediatric Dermatology*, 31(4):413-29

9. Balcı, S. (2015) Transepidermal Sıvı Kayıpları. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics*;1(2)
10. Bosnalı, O., Moralıoğlu, S., Cerah Celayir, A. (2014) Yenidoğanlarda Yara Bakımı. *Klinik Pediatri*, 9(2):39-45.
11. Çalışır, H., Güler, F. (2011) Riskli Yenidoğanların Cilt Bakımında Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Turkiye Klinikleri Journal of Nursing Science*, 3(2):100-10
12. Çiğdem, Z. (2015) Yenidoğan Cildinin Özellikleri ve Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,*1(2)
13. Çağlar, S. (2015) Bez Dermatiti ve Bakımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* 1(2).
14. Çiftçi, İ,. Arslan, K., Gündüz M. (2011) Bebekte Küvöze Bağlı Major Tam Kat Cilt Yanığı: Olgu Sunumu*. Journal of Contemporary Medicine,*1(2): 85-88.
15. Dursun, M., Bülbül, A. (2014) Mekanik Ventilasyondaki Yenidoğan Bebeğin Bakımı. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni,* 48(2):67-78.
16. Erte,l K.D. (2003*). Bathing the term newborn: Personel cleanser considerations.* In: Hoath SB, MaibachHI, eds. Neonatal Skin Structure and Function. 2 nn ded. New York: Marcel Dekker Inc; p.211-38.
17. Fox, M.D. (2011) Wound Care İn The Neonatal İntensive Care Unit. *Neonatal Network*, 30:291-303.
18. Fluhr, J.W., Darlenski. R., Taieb. A, Hachem, J.P., Baudouin, C., Msika, P., Belilovsky, C., Berardesca, E. (2010). Functional skin adaptation in infancy-almost complete but not fully competent. *Experimantal Dermatology,*19:483-92.
19. Gözen, D. (2015) Pediatrik Hastalarda Cilt Durumunun Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* 1(2)
20. Gözen D.(2015).Yenidoğanda Verniks Kazeozanın Önemi ve Banyo Uygulaması. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* 1(2)
21. Gözen, D., Çağlar, S., Doğan, Z. (2011) 0-24 Ay Arası Bebeği Olan Annelerin Pişiği Önleme ve Bakımına Yönelik Uygulamaları. *İ.Ü.F.N. Hemşirelik Dergisi*. Cilt 19 - Sayı 1: 17-22
22. Görak, G. (2008) Yenidoğanın Deri Hastalıkları. Dağoğlu T, Görak G, editörler. *Temel Neonatoloji ve Hemşirelik İlkeleri.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi;. p.667-88.
23. Güneş NB, Törüner EK. (2014) Çocuk Hastalarda Braden Q Basınç Ülseri Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe Geçerlilik Ve Güvenirliği. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi,* 17(1):6-14
24. Halliday, HL (2010). Useless Perinatal Therapies. *Neonatology,* 97:358-65.
25. Karabulut, A.A. (2011) Yenidoğanda Deri Fizyolojisi ve Topikal İlaç Kullanımı. *Türkderm*, 45 Özel Sayı 2: 60-7.
26. Koçyiğit, Müştak, P.(2006). Newborn Skin And Skin Care. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medecal Science,* 3(17):1-6
27. Karakoç, A. Öztürk, C. (2015). Nemlendiricilerin Önemi ve Kullanımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* 1(2)

28. Karabudak SS. Ergün S. (Eds.). (2013). *Pediatri Hemşireliği*. Ankara: Akademisyen Tıp Kitapevi, s.306

29. Kahramaner, Z, Erdemir, A, Ercan, S., Tekin, M., Çelik V. (2014). Yenidoğanda Kalsiyum Tedavisi Sonrası Deri Kalsinozisi: İki Olgu Sunumu. *Journal of Pediatric Resustation,* 1(1):46-48

30. Kurtulan, Bulut H. (2009). *Prematüre Bebeklerde İki Banyo Yönteminin Fizyolojik Ölçüm Sonuçlarına Etkisi*. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi.(Danışman Yard.Doç.Dr. Saniye Çimen)

31. Mutlu, B. (2015). Çocuklarda Basınç Ülserleri ve Hemşirelik Bakımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* (2).

32. McNichol, L, Lund, C, Rosen, T., Gray, M. (2013) Medical Adhesives And Patient Safety: State Of The Science. Journal of Wound Ostomy Continence Nurs 40(4):1-15.

33. Özçelik, Ç. (2015). Yenidoğanlarda Cilt Bütünlüğünün Bozulması. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* 1(2)

34. Özek, E, Akman, İ. (2007) Yenidoğanın Cilt Bakımı. Dağoğlu T, Ovalı F, editörler. *Neonatoloji.* 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s.167-74

35. Özyazıcıoğlu, N., Arıkan, D. (2007). Çocuklarda Periferal Kanül Uygulamaları. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10(3):93-100

36. Öztekin, M. Balcı S. (2015) İntravenöz İnfiltrasyonlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* 1(2)

37. Özkan, A.Ş, Kuşku, E., Yılmaz, Y. (2010). Pediatrik Koruyucu Ürünler. *Turkiye Klinikleri Journal of Cosmo Dermatology Special Topics,* 3(3):6-15.

38. Sarkar, R., Basu, S., Agrawal R.K, Gupta, P. (2010). Skin Care For The Newborn. *Indian Pediatrics.* 47:593-8.

39. Şahin, Ö., Akın, M.A. (2015) Skin Care İn Preterm Babies And Problems. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Science,* 11(1):155-9.

40. Şilfeler, İ. Genenş, M., Canbak, Y., Güler, S., Işık, R., Konukoğlu, R,. Pekün, F (2011). Göbek Bakımı Amacıyla Kullanılan %70'lik Alkole Bağlı Cilt Yanığı Gelişen İki Term Yenidoğan Olgusu. *Journal of Kartal TR,* 22(2):75-78.

41. Şahiner, N.C. (2015). Göbek ve Sünnet Bakımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* 1(2)

42. Şenol. S. (2015). Dezenfektan Ürünlerin Yenidoğan ve Çocuk Cilt Bakımında Kullanımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nurs-Special Topics,* 1(2)

43. Taplak, A.Ş. Bayat. M. (2015). Yenidoğanlarda Göbek Bakımında Kanıta Dayalı Uygulamalar: Derleme*. F.N. Hemşirelik Dergisi,* 23(3): 252-261.

44. Tatlı, M.M, Gürel M.S. Yenidoğanın Cilt Bakımı. *Türkiye Klinikleri Pediatri.* (2002); 11:108-112.

45. Törüner, KE. Büyükgönenç L. (2015) *Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları.* Ankara: Üçs Matbaacılık, s.360-375

46. Utaş, S.,(2011) Yeni Doğan Deri Bakımı. *Turkderm*, 45:123-6.

47. Uçar, E., Dede, Çınar N. (2015) Yenidoğanın İlk Banyosu: Ne Zaman Yapılmalı?. *Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik E-Dergisi,* Cilt:3, Sayı:1

48. Visscher, M.O, Narendran, V., Pickens, W.L, Laruffa, A.A, Meinzen-Derr J, Allen K, et al. (2005). Vernix Caseosa İn Neonatal Adaptation. Journal of Perinatology, 25(7):440-6.

49. Young, D.L., Chakravarthy, D., Drower, E., Reyna, R. (2014). Skin Care Product Evaluation in a Group of Critically Ill, Premature Neonates. Journal of Wound Ostomy Continence Nursing. 41(6):519-52.

CHAPTER 4

# METAL TOKSİSİTESİ

**Bayram YÜKSEL**[1]

Çevre kirliliği toplumların önde gelen sorunlarından birisidir, metaller bozunmaya uğramayan kalıcı kirlenme etkenlerinden olduğundan, özellikle araştırılması gereken toksik etkenlerdir. Bireylerin biyolojik örneklerinden yapılacak metal analizleri toplumların maruziyeti hakkında bilgilenmek açısından önemlidir (Yüksel, 2013). Metaller, esansiyel metaller ve toksik metaller olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Esansiyel metaller vücudun hücresel fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için vücutta bulunması zorunlu olan elementlerdir.

## Esansiyel Metaller

İnorganik bir elementin yaşam için gerekli olması için, vücutta doğal olarak bulunmasının yanında bir enzimin veya kofaktörün bir kısmının oluşturulması gibi bir fonksiyona sahip olduğu gösterilmelidir. Esansiyel elementin eksikliği bir hastalığa veya işlev bozukluğuna neden olur. Hastalığın semptomları veya etkileri, söz konusu metalin fizyolojik olarak ilgili miktarlarının gıda yoluyla alınışı ile azalır (Steams, 2000). Pek çok elementin eksikliğinin veya elemente aşırı maruz kalmanın insan sağlığı üzerinde belirgin etkilere sahip olduğu iyi bilinmektedir. Bir elementin etkisi; emilim, metabolizma ve fizyolojik süreçlerle etkileşim derecesi gibi çeşitli özellikler değerlendirilerek belirlenir (Abbaspour ve ark., 2014).

## Bakır (Cu)

Bakır, tüm canlıların (insanlar, bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar) sağlığı için hayati önem taşıyan önemli bir eser elementtir. Bakır, insanlarda organların ve metabolik süreçlerin düzgün çalışması için gereklidir. Ancak, tüm temel elementler ve besinler gibi bakırın çok fazla veya çok az alınması her biri kendine özgü olumsuz sağlık etkilerine sahip olan vücuttaki bakır fazlalığı veya eksikliği ile ilgili bir duruma neden olabilir. Örneğin, yüksek seviyede bakır bulunursa; burun, ağız ve gözlerde tahrişin yanında kusma, ishal, mide krampları, mide bulantısı ve hatta ölüm gibi zararlı etkilere neden olabilir (Toxicological Profile for Copper, ATSDR, 2004). Bakır, süperoksit dismutaz, seruloplazmin ve sitokrom oksidaz gibi birçok enzimin yapısal ve katalitik özellikleri için gerekli olan esansiyel bir elementtir (Rana, 2008). İnsan vücudu, mevcut bakırın gerekli düzeyde kalmasını sağlamaya çalışan ve aynı zamanda ihtiyaç halinde fazla bakırın elimine edilmesini sağlayan karmaşık homeostatik mekanizmalara sahiptir. Hem eksikliğinden hem de fazlalığından kaçınılması gerekli olan bakırın, insan vücudunda bulunması gereken miktarın 1.4-2.1 mg/kg olması gerektiği bildirilmektedir.

Bakır, bir elektron vericisi olma özelliğine sahiptir. Bu özelliği ile oksidasyon veya indirgenme olaylarını kolaylaştırabildiği gibi, yüksek miktarda olduğunda,

1 Dr. Öğr. Üyesi , Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, 28600, Espiye, Giresun

doku hasarına neden olabilecek oksidatif radikalleri oluşturabilmektedir. İnce bağırsakta emilen bakırın miktarı, besinlerle alınan bakır ile ters orantılıdır. Enterositler, ayrıca, demir emilimi için gerekli bir enzimin kofaktörü olarak da bakıra gereksinim duymaktadırlar. Enterositlerin bakır transportu yüksek miktardaki çinko nedeniyle bozulabilmektedir. Emilen bakırın büyük bir kısmı karaciğere geçerek seruloplazmine bağlanmaktadır. Seruloplazmin vücutta bakıra bağımlı en önemli proteinlerden biridir. Çünkü oksijen radikallerinin süpürülmesinde görev yapmaktadır. Hemoglobin oluşumu için gerekli olan bakırın eksikliği anemiye yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda bakırın, yeterli demir varlığında bile hemoglobin sentezi için gerekli olduğu görülmüştür (Corkins, 2011).

Demir ve çinkonun yaşam için önemli olan metal iyonları oldukları uzun süredir bilinmektedir. Bunun yanında bakırın biyolojide kritik bir metal olduğu da açıktır. Bakır, immün hücreler tarafından kullanılan potansiyel olarak tehlikeli bir toksindir. Ayrıca, bakır düzensizliğinin insanda hastalığa neden olduğu göz önüne alındığında, bu metal iyonunun homeostazı iyi bir şekilde düzenleyici kontrol altında olmalıdır. Bakır birçok yaşam süreci için gerekli iken, istilacı patojenlere karşı güçlü bir anti-mikrobiyal silahtır. Gerçekten de, bakır yüzyıldan uzun süredir bakteriyosidal ve fungisidal bir ajan olarak kullanılmıştır. Özellikle, üzümü mantar enfeksiyonundan koruyan Bordeaux karışımında dikkate değer bir kullanımı vardır (Festa ve Thiele, 2011).

Eksik veya fazla bakır alımından kaçınarak sağlıklı bir yaşam için gerekli olan kesin bakır seviyelerini tanımlamak için mikrobiyoloji, toksikoloji, beslenme ve sağlık risk değerlendirmeleri alanlarında uzmanlaşmış araştırmacılar birlikte çalışmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçların, halk sağlığının korunmasına yardımcı olmak üzere tasarlanan devlet gıda tavsiyeleri programlarına yardımcı olması için kullanılması beklenmektedir.

## Çinko (Zn)

Çinko (Zn), yapısal ve düzenleyici bir iyon olması sebebiyle vücuttaki en önemli eser elementlerden bir tanesidir. Homeostazda, bağışıklık yanıtlarında, oksidatif streste, apoptozda ve yaşlanmada rol oynar (Stefanidou ve ark., 2006). Hücrelerde en fazla bulunan iz elementtir. Gen transkripsiyonu, ATP üretimi ve apoptoz, enzim aktivasyonu, mikrotübül oluşumu ve sitoplazmada sinyal iletimi gibi birçok katalitik, yapısal ve düzenleyici fonksiyon için gereklidir (Shazia ve ark., 2012; Hennigar ve Kelleher, 2012).

Çinko bağlayıcı proteinler (metallotiyoneinler, MTs); stres durumlarının yanında toksik metallere, enfeksiyonlara ve düşük çinko içerikli gıdalara maruz kalındığında koruyucu niteliktedir. Metallotiyoninler çinkoya olan ilgilerinden dolayı çinko ile alakalı hücre homeostazında önemli bir rol oynarlar. Çinkonun yaşlanma ve yaşla ilişkili dejeneratif hastalıklarda fizyolojik olarak desteklenmesi; bağışıklık hatalarını düzeltir, enfeksiyonun nüksetmesini azaltır ve yaşlanmayı önler (Stefanidou ve ark., 2006).

Antioksidan özelliklere de sahip olan çinko, hücreleri serbest radikallerin neden olabilecekleri hasarlardan korumaktadır (Shazia ve ark., 2012). Hücreler, çinko isteğine veya çevresel işaretlere göre hücre içi çinko havuzunu yeniden dü-

zenleyerek değişikliklere tepki vermektedirler (Hennigar ve Kelleher, 2012). Çinko üç yüzden fazla enzimin kofaktörü olarak görev yapmaktadır. Özellikle, DNA sentezi, normal büyüme, beyin gelişimi, davranışsal tepki, üreme, fetal gelişim, membran stabilitesi, kemik oluşumu ve yara iyileşmesini içeren birçok hücre sürecini kontrol eden enzimler tarafından gerçekleştirilen kataliz ve ko-katalizde gereklidir ve doğrudan rol oynar. (Barceloux, 1999; Mocchegiani ve ark., 2000). Çinko bütün dokularda, vücut sıvılarında ve salgılarda bulunmaktadır. Özellikle kan hücreleri, nötrofiller ve trombositler çinko açısından oldukça zengindir. Günlük çinko ihtiyacı yaşa göre değişmekle beraber, yetişkinler için 15 mg olarak önerilmektedir. Çinko eksikliği hemoglobinopatiler gibi patolojik durumlarda görülmektedir (Swe ve ark., 2013).

Çinko canlı organizmalar için neredeyse hiç toksik etki göstermez. Geçiş metalleri içerisinde; sitotoksik, sistematik toksik, karsinojenik, mutejenik ya da teratojenik olmayan tek element çinkodur. Çinko vücutta depolanmaz ve fazla alımlar, daha düşük emilim ve artan atılım ile sonuçlanır. Yine de, akut ve kronik çinko zehirlenmesi vakaları gözlenebilir (Stefanidou ve ark., 2006).

Çinkonun biyolojik rolü ile ilgili tüm deneysel ve klinik gözlemlerin genel bir değerlendirmesi yapıldığında; Zn desteğinin, enfeksiyonun nüksetmesinin azaltılmasında, yaşla ilişkili dejeneratif hastalıkların önlenmesinde, hücreleri serbest radikallerin neden olabilecekleri hasarlardan korumasında ve bağışıklık verimliliğinin iyileştirilmesinde yararlı olabileceği sonucuna götürmektedir.

## Demir (Fe)

Demir, bitkiler, bakteriler, hayvanlar ve insanlar dahil her türlü canlı organizma için çok önemlidir. İnsanlarda ise oksijeni hemoglobin yoluyla taşımak ve mitokondriyal solunum zincirinde elektron transferi ile enerji üretmek için oldukça kritiktir. Ayrıca, DNA onarımı ve replikasyonu, gen ekspresyonun düzenlenmesi ve benzerleri işler dahil olmak üzere birçok metabolik süreç için gereklidir. Sonuçta pek çok patojen, demir kaynağına büyük ölçüde bağımlıdır ve çevreden veya içeriden demir edinmek için farklı yollar kullanır (Lasocki ve ark., 2014; Andrews ve ark., 2003).

Demir neredeyse bütün hücrelerde bulunan bir iz elementtir. İnsan vücudu demire kırmızı kan hücrelerinde bulunan hemoglobinin ve kaslarda bulunan miyoglobinin sentezi için gereksinim duymaktadırlar (Shazia ve ark., 2012). Ayrıca, demir, enerji üretimi, DNA, RNA ve protein sentezinde, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında, esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanılan ve pek çok yaşamsal önemi olan enzimin yapı ve fonksiyonunda görev yapmaktadır. Normal yetişkin bir bireyde toplam vücut demiri yaklaşık olarak 4 gr (3-5 g) civarındadır (Hagar ve ark., 2002). Vücuttaki demirin bileşiklerdeki dağılımı ise, Hb'de %70, ferritin ve hemosiderinde %25, miyoglobinde %3-4, transferrinde, %2, hücreler arası sıvıda %0.1, sitokromlarda % 0.1, demir-enzim komplekslerinde %0.1 şeklindedir (Atanasiu ve ark., 2006; Andrews, 1999). Transferrin adı verilen serum proteini ile taşınan demirin metabolizmasındaki değişiklikler insan sağlığını önemli şekilde etkilemektedir (Ganz, 2006; Ganz, 2004; Beutler, 2006; Ponka, 1997). Demir fazlalığında, hücre içinde protein, DNA ve lipidlere

zarar veren serbest radikallerin üretimi artmaktadır (Anderson ve ark., 2012). Hemakromatoz gibi hastalıklarda vücuttaki aşırı miktardaki demir, siroz, kardiyomiyopati ve diabete neden olmaktadır (Shazia ve ark., 2012; Anderson ve ark., 2012). Demir yaşam için esansiyel bir metal olmanın yanında potansiyel olarak toksik olma özelliğini de taşımaktadır. Bu yüzden metabolizması hepsidin hormonu tarafından hassas bir şekilde ayarlanır. Hepsidin hormonu, yeni antimikrobiyal peptitler araştırılırken 2000'li yılların başlarında keşfedilmiştir (Lasocki ve ark., 2014; Pigeon ve ark., 2001; Park ve ark., 2001).

Türkiye'deki beta-talasemi hastalarının kan-kurşun ve kan-demir değerlerinin incelediği bir çalışmada, beta-talasemi hastalarının kontrol grubuna göre daha düşük demir ve daha yüksek kurşun konsantrasyonuna sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, beta-talasemi hastalarındaki demir düşüklüğünün hastaların kanlarında tespit edilen yüksek kurşun düzeyi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Yüksel ve ark., 2017a)

## Krom (Cr)

Krom, doğada başlıca +3 ve +6 oksidasyon basamaklarında bulunmaktadır. Trivalan krom ($Cr^{3+}$), 1950'li yılların sonuna doğru memeliler için uygun karbonhidrat ve lipit metabolizmasının korunmasında rol oynadığı için esansiyel bir element olarak önerilmiştir. Sonraki yıllarda, krom içeren gıda takviyelerinin zayıflama ve kas gelişimi amacıyla kullanımı oldukça popüler hale gelmiştir. Kromlu gıda takviyelerinin satışı diğer mineral takviyelerinin içinde kalsiyumdan sonra ikinci sıraya çıkmıştır (Vincent, 2013).

Krom eksikliğinin glukoz toleransının ve insülin fonksiyonunun bozulmasına ve serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışa yol açtığı ileri sürülmektedir (Stearns ve ark., 1995). İnsülinin aktivitesi için kofaktör olan trivalan krom, insülin reseptörleriyle birleşerek, insülinin reseptörlerine bağlanmasını sağlamaktadır (Racek, 2003). Ayrıca, krom eksikliğinin kurşun toksisitesini arttırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Pentevalan krom ($Cr^{+6}$) şeklinde hücrelere girebilmekte ve hücreye girdikten sonra trivalan kroma indirgenmektedir. Hücreye fazla miktarda krom girişi hücre içinde trivalan krom birikmesine neden olabilmektedir (Stearns ve ark., 1995).

Trivalan kromun gıda takviyesi olarak popülaritesi arttıkça, aynı zamanda güvenliği konusunda endişeler de ortaya çıkmıştır. Trivalan kroma bağlanan sorumlu biyo-moleküllerin ve etki mekanizmalarının tanımlanmasındaki başarısızlık, son zamanlarda kromun esansiyel metal statüsünün sorgulanmasına neden olmuştur (Vincent, 2013). Hatta oluşturdukları reaktif ürünlerin miktarına bağlı olarak genotoksik ve teratojenik etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Levina ve Lay, 2008). Trivalan kromdan farklı olarak, pentavalan bileşikleri (kromat, kromik asid) deri, mukoz membranlar ve sindirim sistemi için korozif ve irritandır. Ayrıca, Cr+6, IARC tarafından karsinojen olarak sınıflandırılmaktadır (Seidler ve ark., 2013).

Kromun vücut kütlesi veya bileşimi üzerinde yararlı etkilere sahip olmadığı kesin olarak gösterildiğinden esansiyel eser elementler listesinden çıkarılmalıdır. İnsan çalışmaları herhangi bir yararlı etki göstermemiş olmasına rağmen

trivalan krom bileşikleri genellikle toksik değildir ve insülin duyarsızlığının kemirgen modellerinde yararlı farmakolojik etkilere sahiptir. Bu farmakolojik etkiler için mekanizmalar önerilmiştir, ancak hiçbiri tutarlı destekleyici kanıtlar açısından yeterli değildir (Vincent, 2013).

### Nikel (Ni)

Yerkabuğunda bulunma miktarı açısından, nikel en fazla bulunan 24. elementtir. Farklı oksidasyon basamaklarında (-1'den +4'e kadar) bulunan nikel, biyosistemlerde en çok +2 oksidasyon basamağında görülmektedir. İnsanlar sürekli olarak çeşitli miktarlarda nikele maruz kaldığından doğal bir nikel eksikliği görülmemektedir. Neredeyse bütün besinlerde nikel bulunması beslenmeye bağlı nikel eksikliğinin de oluşmasını engellemektedir. Ayrıca, insan gibi yüksek organizmalarda nikelin yapısında bulunduğu bilinen bir enzim ya da kofaktör de bulunmamaktadır. Bu nedenlerle de, insanlar için nikelin esansiyel bir element olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Nikelin insanlarda esansiyel element olma ihtimali farelerle yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmalarda farelerde nikel eksikliğinin, perinatal ölümlere ve gelişme geriliğine neden olduğu görülmüştür. Hayvan çalışmalarından elde edilen diğer bir sonuç ise, nikel eksikliğinin bağırsaktan demir emilimini bozmasıdır. Yüksek dozlarda ve belli formlarda nikel hem hayvanlar hem de insanlar için toksiktir (Denkhaus ve Salnikow, 2002). Nikel bileşiklerine maruziyet insanlar üzerinde çeşitli olumsuz etkiler doğurmaktadır. Bir dermatit şekli olarak nikel immün reaksiyonu; modern dünyadaki en yaygın alerjilerden biridir (Torres ve ark., 2009). Ayrıca, kronik nikel maruziyeti ciddi solunum, kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları üretebilir. Hayvan modellerinde bağışıklık cevabındaki bazı değişiklikler nikel teması sonucunda gözlenmiştir (Schiffer ve ark., 1991).

Herhangi bir maruziyeti olmayan sağlıklı bireylerde tahmin edilen nikel miktarı 7.3 µg/kg olarak bildirilmektedir. Nikel maruziyeti inhalasyon, sindirim ve dermal absorpsiyonla olmaktadır. Atılımı ise eşit oranda idrar ve feçesle gerçekleşmektedir. Mesleksel nikel maruziyeti, madencilik, rafineri, alaşım üretimi, elektro-kaplama ve kaynak işçilerinde olmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, madencilerde ve nikel rafinerilerinde çalışanlarda solunum yolu ve nazal kanserlere yakalanma riskinin arttığını göstermiştir (Denkhaus ve Salnikow, 2002). Nikel hem zehir hem de temel bir mikro besin maddesi olarak çifte yüze sahip bir elementtir (Zambelli ve Ciurli 2013). İnsan sağlığını etkileyen süreçlerde nikel ve protein bozukluğunun etkileşimi; insan mikrobiyolojisindeki bakteriyel enzimlerin metabolizmasında nikel rolünü, insan patojenlerindeki nikelin rolünü ve insanlara nikele bağlı kanser oluşumu ve alerji gibi sağlık etkilerini incelemek için bir fırsat sunmaktadır. (Zambelli ve ark., 2016).

### B. Toksik Metaller

Esansiyel olmayan metaller vücut için toksik olan metallerdir ve vücutta bulunmaları normal hücresel fonksiyonları bozabilmektedir (Clarkson, 1993; Ballatori, 2002). Kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), cıva (Hg) ve arsenik (As) gibi ağır metaller toksik olup çok az konsantrasyonlarda bile ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedirler. Bu ağır metaller, serbest radikal oluşturarak oksidatif strese

neden olabilecekleri gibi, enzimlerin yapısında yer alan esansiyel elementlerle yer değiştirerek enzimlerin fonksiyonunu da bozabilmektedirler. Bu şekilde, ağır metallere uzun süre düşük dozda maruziyetin insan sağlığı açısından önemi kemik, böbrek, beyin ve karaciğer gibi hedef organlarda birikerek kalp hastalıkları, karaciğer hasarı, kanser ve nörolojik hastalıklara neden olmasıdır.

## Arsenik (As)

Bir metaloid olarak arsenik doğada yayın toksik bir elementtir (Vahter, 1999; Watanabe ve Hirano, 2013). Arsenik, ortamda farklı değerlik veya oksidasyon durumları olan inorganik ve organik formlarda bulunabilir (Yüksel ve ark., 2015a). Arsenik, arsenik açısından zengin jeolojik oluşumların aşınması sonucu doğal olarak ya da pestisit kullanımı, madencilik, imalat sanayi, fosil yakıtların yakılması ile çevreye salınmaktadır (Basu ve ark., 2001). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından bir insan kanserojen madde (grup 1) olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 2004).

İnsanlarda arsenik maruziyeti, genellikle doğal ya da jeolojik anorganik arsenik kaynaklarıyla kontamine olmuş suların tüketilmesiyle gerçekleşir. Toprakta ve birçok kayaç çeşidinde doğal olarak var olan anorganik arsenik, özellikle bakır, kurşun, kobalt, gümüş ve altın içeren cevherler ile minerallerde bulunur (Yüksel ve ark., 2015b). Kaynak sularında çoğunlukla arsenit ($As^{3+}$) ve arsenat ($As^{5+}$) gibi inorganik arsenik bileşikleri olarak bulunur. Pentavelan oksidasyon basamağındaki organik arsenik bileşikleri inorganik arsenik bileşiklerine göre çok daha az toksik etki gösterirler (Yüksel ve ark., 2018; Sharma ve ark., 2009).

Yüksek arsenik konsantrasyonu içeren içme suyu kaynaklarının insan popülasyonunda kitlesel zehirlenmelere neden olduğu küresel çapta rapor edilmiştir (Ravenscroft ve ark., 2009). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1991) tarafından arseniğin içme sularında bulunmasına izin verilen maksimum düzeyleri 1963'ten bu yana 50µg/L iken, 1993 yılında bu değer geçici olarak 10.0 µg/L'a indirilmiştir. Türkiye'de ise 1997 yılına kadar 50µg/L olarak izin verilen azami değeri, 1997 yılı itibariyle 10µg/L'a indirilmiştir (Yüksel ve ark., 2015a). Karmaşık bir jeololojik yapıya sahip, tektonik olarak aktif bir alanda yer alan Türkiye, arsenik içeren katmanların yaygın olduğu yerlerden biridir (Çolak ve ark., 2003).

Arsenik toksisitesini iki yüzü aşkın enzimi inaktif hala getirerek gösterir. Özellikle hücresel enerji yolakları, DNA kopyalaması ve DNA onarımı ile ilgili enzimlerin aktivitesini durdurur. Ayrıca, ATP gibi yüksek enerjili bileşiklerde fosfatın yerine geçer. Serbest arsenik redoks çemberi boyunca reaktif oksijen üretir ve lipit peroksidasyon ve DNA hasarına sebep olan metabolik süreçleri etkinleştirir (Cobo, 1997). Akut ve kronik arsenik maruziyeti, kanser dışı sağlık etkilerinin yanında cilt, mesane, karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere çeşitli kanser formlarıyla ilişkilidir (Hayakawa ve ark., 2005; Rosen ve Liu, 2009).

Toksik etkilerinin yanında, arsenik bileşiklerinin tıbbi uygulamalarının derin bir tarihi vardır. Anorganik arsenik 20. yüzyılın ortalarında tedavi edici bir ajan olarak, özellikle lösemi, sedef hastalığı ve kronik bronşit astım tedavilerinde kullanılmıştır. Organik arsenik bileşikleri ise yaygın bir şekilde; spiroketal ve protozoal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise tedavi amacıyla;

akut promiyelositik lösemide (APL) arsenik trioksit kullanılır. Amerikan Gıda ve İlac Dairesi (FDA) 2000 yılında arsenik trioksitin bu amaçla kullanılmasını onaylamıştır (Yüksel, 2013)

Arsenik vücuda girince tedavisi British Anti Lewisit (BAL) veya penisilamin gibi bir ya da daha fazla şelasyon ajanı gerektirir. Buna karşın, bu ajanlar sık sık yan etki gösterirler (Ellenhorn ve Barceloux, 1988) ve genellikle yalnızca yüksek akut dozu takiben uygulanırlar. DMSA, DMPA, DMPS ve N-asetil sistein gibi daha az toksik şelasyon ajanlarının etkinliğini inceleyen çalışmalar daha güvenli tedavi metotları geliştirmeye yardımcı olabilir (Yüksel, 2013).

Biyolojik numunelerde arsenik düzeyinin belirlenmesi; nötron aktivasyonu, X-ışını floresansı, atomik absorpsiyon ve flüoresan spektrometresi ve indüktif eşleşmiş plazma atomik emisyonu ve kütle spektrometresi (ICP-AES ve ICP-MS) gibi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilir (Hughes, 2006). Dana önceki çalışmalarımızda, insan biyolojik örneklerinden arsenik tayini için hidrür sistemli atomik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi (HGAAS) (Yüksel ve ark., 2010) ve grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi (GFAAS) (Yüksel ve ark., 2015b) geliştirilerek validasyon raporları sunulmuştur.

## Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum; yer kabuğunda genellikle çinko, kurşun ve bakır cevherlerinde bulunur. Ayrıca, Okyanus suyunun doğal bir bileşenidir. Kadmiyumun kullanıldığı alanlar; bataryalar, pigmentler, kaplamalar, plastikler için stabilizatörler, demirsiz alaşımlar ve fotovoltaik cihazlar olarak sıralanabilir. Kadmiyum doğal ve antropojenik kaynaklar aracılığıyla atmosfere salınır. Antropojenik kaynaklardan kaynaklanan emisyonlardan daha yüksektir (ATSDR, Cadmium 2012; Bernhoft, 2013).

Toksik bir metal olan kadmiyum, insanlarda ve hayvanlarda biyolojik faaliyetler için kullanılmaz. Biyolojideki tek rolü ise bazı deniz diatomlarında belirli bir karbonik anhidraz sınıfının katalitik bölgesinde çinkoyla yer değiştirmesi şeklindedir. Kadmiyumun toksisitesi, kadmiyumun besin zincirine girmesi ve tütün nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, kadmiyum toksisitesinin biyokimyasal temeli 50 yılı aşkın süredir araştırmanın konusu olmuştur (Sigel ve ark., 2013).

Gündelik hayatta kadmiyum maruziyeti; gıda, içme suyu, sigara dumanı ve hava yoluyla gerçekleşebilir. Kadmiyum, doğal olarak kadmiyum içerebilen tarımsal topraklar veya antropojenik kaynaklardan besin zincirine sokulur (ATSDR, Cadmium 2012). Ek olarak, ilaçlar ve gıda takviyelerindeki kontaminasyonlar da bir kadmiyum kirliği kaynağı olabilir (Abernethy, 2010). Mesleki maruziyet öncelikle kadmiyum içeren ürünlerin ısıtılmasını gerektiren işlerde ortaya çıkar. En yüksek maruz kalma potansiyeline sahip meslekler; alaşımlı üretim, pil üretimi, pigment üretimi ve kullanımı, plastik üretimi ve metal döküm işleri şeklinde sıralanabilir

Saç, kan, idrar, feçes, karaciğer, böbrek ve diğer dokulardaki kadmiyum düzeyleri, kadmiyum maruziyetinin biyogöstergesi olarak kullanılmıştır. Kan ve idrar

kadmiyum düzeyleri, maruziyetin en sık kullanılan biyogöstergeleridir. Kan kadmiyum seviyesi son akut maruziyetin göstergesi iken idrar kadmiyum düzeyleri temel olarak toplam vücut yükünü yansıtmaktadır. Biyokinetik bir model, idrar seviyelerine dayanarak kadmiyum alımını tahmin edebilir (ATSDR, Cadmium 2012).

Kadmiyum toksisitesinin en hassas hedefleri; oral maruziyet sonrası böbrek ve kemikler iken inhalasyon yoluyla maruziyetinin ardından ise böbrek ve akciğerdir. İnsanlarda gözlenen etkiler arasında; renal tübüler hasar, glomerüler hasar, kemik mineralizasyonundaki azalmalar, artan kemik kırığı riski, zayıflayan akciğer fonksiyonu ve amfizem bulunur. Bu etkiler tipik olarak kadmiyuma uzun süre maruz kaldıktan sonra ortaya çıkar. Bazı çalışmalarda kadmiyum işçilerinin akciğer kanseri riskinde artışların olduğu bulunmuştur (ATSDR, Cadmium 2012).

Literatürde Cd toksisitesinin tedavisi konusunda çok az insan çalışması olduğu gibi tedavi konusunda tam bir uzlaşı da yoktur. Klinik deneyimler ile in vitro ve hayvan çalışmalarına dayanarak (Blanusa ve ark., 2005); EDTA, DMPS ve DMSA'nın kullanımı için klinik protokoller mevcuttur (Bernhoft, 2013). EDTA klinik kullanım için en yaygın olarak kabul edilen ajandır. Kadmiyum konsanstrasyonun azaltılmasının toksik etkileri azaltacağı apaçık olarak görülse bile otorilerinin tümü tarafından kabul edilmezler. Çünkü en azından akut zehirlenme için şelasyon tedavisinin böbrek tübüllerine zarar verebileceği endişesi vardır (Nordberg ve ark., 2007).

## Kurşun (Pb)

Önemli çevresel sağlık sorunlarından bir diğeri de kurşun maruziyetidir. Kurşun, doğada genellikle çinko, demir ve gümüş sülfür bileşikleri ile iç içe geçmiş olarak bulunmaktadır. İnorganik bileşiklerinde genelde divalen formda olan kurşun, yapısal olarak berilyum, magnezyum, kalsiyum, stronsiyum ve baryum gibi 2. grup metallerine benzer (Skerfving ve Bergdahl, 2007; Gilbert, 2012). Kurşun bileşikleri ve inorganik Pb, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'na (IARC) göre "Grup 2A" karsinojen madde olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 2012).

Maruziyet ise oral, inhalasyon ve dermal yolla gerçekleşir (Yüksel ve ark., 2016; Arıca ve ark., 2018). Kurşun, eritrositlere bağlı olarak nakledilir ve yaklaşık 30 yıllık bir yarılanma ömrü ile kemiklerde birikmektedir (D'Souza ve ark., 2003). Bunun nedeni, kurşunun biyolojik sistemlerde kalsiyuma benzer şekilde davranmasıdır (Gundacker ve ark., 2010). Kurşunun başlıca sağlık etkileri; renal, hematopoietik ve nörolojik sistemler üzerinde görülmektedir. Nörolojik gelişim, kan-beyin bariyerinin henüz olgunlaşmamış olduğu neonatal dönemde başladığı için; kurşunun istenmeyen nörolojik gelişimsel etkileri açısından hedef popülasyonlar: büyük olasılıkla çocuklar ve özellikle neonatal dönemdeki bebekler ile fetüstür (Molina ve ark., 2011).

Akut maruziyetin aksine, kurşuna düşük düzeyde çevresel maruziyet, benzin, boya, su boruları, ev tozu, sokak kirleri ve toprak gibi çoklu kaynaklarla ilgilidir (Tong ve ark., 2000). Bunlara ek olarak, mesleki maruziyete yol açan diğer bazı kaynaklar; eritme endüstrileri, sigara dumanı, ısıtma için kullanılan yakıtlar, akü geri dönüşüm tesisleri ile uçak ve araba boyası üretimi şeklinde sıralanabilir (Dorea, 2004). Bu nedenle, maruziyet kaynaklarından gelen nispi katkının değer-

lendirilmesi karmaşıktır ve bölgeler ile nüfus grupları arasında farklılık gösterir (Tong ve ark., 2000). Kan-kurşun seviyeleri artık kurşun maruziyetinin genel bir biyogöstergesi olarak kullanılmaktadır çünkü Genellikle yaklaşık 30 günlük bir biyolojik yarılanma süresine sahip olan kurşuna maruziyeti açıkladığından, kan-kurşun seviyeleri kurşun maruziyetinin genel bir biyogöstergesi olarak kabul edilir (Barbosa ve ark., 2005).

Tüm ağır metal zehirlenmeleri içinde kurşun zehirlenmesi oldukça belirgin bir şekilde görünmektedir. Antik çağlardan beri kurşunun kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca tarihi zehirlenme vakaları belgelenmiştir. Ancak günümüzde kullanılan bir dizi teknikle kurşun seviyeleri vücuttaki kurşun düzeyi azaltılabilir. Bunlar arasında öne çıkanlar; şelasyon terapisi, nano-kapsülleme ve N-asetilsistein (NAC) terapileridir. Bazı antioksidanlar da kurşunun elimine edilmesine yardımcı olur. Günümüzde çeşitli tedavi yöntemleri mevcut olsa da, toksik maddelere doğrudan maruz kalmayı önleyerek muhtemel yan etkileri engellemek kesinlikle daha iyi bir yoldur (Wani ve ark., 2015).

### Cıva (Hg)

Ağır metallerden biri olan cıva çevresel tehlikeli bir kirleticidir. İnsanlarda cıya maruziyeti; işyerinde elementel cıva buharının solunması, diş amalgam dolguları veya organik cıva bileşikleri içeren deniz mahsullerinin tüketilmesi nedeniyle ile gerçekleşir (Richardson, 1996; Bernhoft, 2012). Bir ksenobiyotik olan cıva, insanlar üzerindeki toksik etkileri ile bilinir. İnsanlarda cıva toksisite semptomları için karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır (Silva-Pereira ve ark., 2005; Bernhoft, 2012; Ynalvez ve ark., 2016). Cıvanın insanlarda toksisitesi; kimyasal yapıya, doza ve maruz kalma oranına (Bernhoft, 2012) bağlı olarak değişir. Cıva toksisitesi; elementel cıva, inorganik cıva (cıva klorür) ve organik cıva (metil cıva) olarak üç sınıfa ayrılır.

Yılda yaklaşık 3400 ton elemental cıva, %95'i topraklara, %3'ü okyanuslara ve yüzey sularına ve kalan %2'si de atmosfere olacak şekilde çevreye salınmaktadır. Çevresel cıva kirliliği doğal ve antropojenik kaynaklardan dolayı olabilmektedir. Doğal cıva, volkanik aktiviteler, kayaların aşınması ve orman yangınlarından kaynaklanmaktadır. Çevredeki cıvanın %70'i antropojenik kaynaklıdır (Davidson ve ark., 2004). Antropojenik cıva kaynakları, cıva, altın, gümüş madenciliği, klor-alkali pil üretimi, termometreler gibi cıva içeren tıbbi ürünlerin üretimi, amalgam dolgular ve atıkların yakılmasıdır (Counter ve Buchanan, 2004). Çevreye yayılan cıva özellikle deniz ürünlerini kontamine ederek besin zinciriyle insana kadar ulaşmaktadır. Gaz halindeki elemental cıva, çevresel döngüye girerek kilometrelerce dolaşabildiği için yerel bir sorun olmaktan çok küresel bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Okyanuslar, nehirler ve diğer su kaynakları, cıvanın dinamik yatakları olduğu için sucul çevre cıvanın küresel döngüsünde önemli bir role sahiptir (Bose-O'Reilly ve ark., 2010).

İnsanlarda metil cıvanın %90-100'ü gastrointestinal sistem tarafından absorplanarak tüm vücuda yayılmaktadır (Counter ve Buchanan, 2004). Cıvanın yüksek toksik etkisi, aminoasitlerin sülfidril gruplarına olan ilgisinden kaynaklanmaktadır (Bose-O'Reilly ve ark., 2010; Counter ve Buchanan, 2004). Vücutta

yarılanma süresi yaklaşık 50 gün olan metil cıva genellikle inorganik cıva şeklide feçesle atılmaktadır (Counter ve Buchanan, 2004). Dünyanın bazı bölgelerinde pirinç tüketimi cıva maruziyetinin diğer bir yoludur. Havadaki cıvanın depozisyonu, pil, makas ve tıbbi atıklar, çöplerin yakılması ile elde edilen katı ürünlerin kullanılması ve kömür tüketimi de toprağın cıva ile kirlenmesine neden olmaktadır (Bose-O'Reilly ve ark., 2010).

Oda sıcaklığında sıvı olan elemental cıva diğer formlara göre daha az toksiktir ve yavaş yavaş buharlaştığı için genellikle solunum yoluyla absorblanır. Vücuttan atılımı yavaş olduğu için kümülatif maruziyetin önemli olduğu düşünülmektedir. Bir ay ya da daha uzun süre, düşük dozda maruziyet nörolojik sistemde ve böbrekte hasara neden olmaktadır (Baughman, 2006). Cıvanın insanlarda bilinen herhangi bir fizyolojik fonksiyonu mevcut değildir. Ayrıca, cıvanın vücuttan aktif olarak atılmasını sağlayan bir mekanizma olmadığı için alınan cıva ömür boyu birikir (Houston, 2011).

Organik cıva bileşikleri gibi, elementel cıva da kan-beyin ve plasenta bariyerine $Hg^{2+}$ olarak nüfuz eder (Hursh ve ark., 1976). Organik cıva kan-beyin bariyerinden daha kolay geçebildiği için inorganik cıvadan daha toksiktir. Bu nedenle metil cıvaya maruziyet "minamata hastalığı" olarak bilinen ciddi nöro-patolojik bozulmalara yol açar (Huang ve ark., 2013). Cıva tübüllerin sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girerek genotoksik etkilerini gösterir. Ayrıca, cıva DNA hasarına yol açan serbest radikalleri üretmekten sorumludur (Ehrenstein ve ark., 2012). Organik cıva bileşiklerinden metil cıvanın uzun süre düşük dozda maruziyetinin hücre zarlarından $Na^{+}$ ve $Ca^{++}$ iyonlarının geçişini azalttığı saptanmıştır (Counter ve Buchanan, 2004). Metil cıva balık tüketimi ile risk oluştururken, diğer bir organik cıva bileşiği olan etil cıva bazı aşılarda koruyucu olarak kullanılmaktadır (Bose-O'Reilly ve ark., 2010).

Cıva zehirlenmesinde klinik tedavi ajanı olarak kullanılan DMPS, cıva için yüksek afiniteye sahip olan "Bristish Anti-Lewisite (BAL)" analoğudur. Üstün güvenliğinden dolayı, elli yılı aşkın süredir Almanya'da yaygın olarak kullanılmaktadır. DMPS, EDTA'ya nazaran daha yüksek cıva afinitesine gösterir. Fakat, EDTA; kurşun, kadmiyum, nikel ve diğer toksik metallerin seviyesinin düşürülmesinde daha etkilidir (Bernhoft, 2012).

Biyolojik örneklerden cıvanın analitik tespiti çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Cıva oda sıcaklığında önemli bir buhar basıncına sahip olmasından uçuculuğu yüksek olan bir metaldir. Bu sebeple, geleneksel alevli atomik absorpsiyon yöntemleri oldukça zayıf bir hassasiyet gösterir. Soğuk buharlı atomik absorpsiyon spektrometresi (CVAAS), soğuk buhar atomik floresan spektroskopisi (CVAFS) ve indüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) son yıllarda popüler teknikler haline gelmiştir. Ancak, ICP-MS nispeten daha pahalı bir cihaz olduğu için CVAAS yöntemi ekonomik olmasının yanında seçiciliğine ve hassasiyetiyle dikkat çekmiştir (Yüksel, 2017b)

## KAYNAKLAR

1. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. J Res Med Sci. 2014; 19(2):164-74.

2. Abernethy D.R, De Stefano A.J, Cecil T.L, Zaidi K, Williams R.L. Metal impurities in food and drugs. Pharmaceutical Research. 2010; 27(5): 750–755. https://doi.org/10.1007/s11095-010-0080-3.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2004. Toxicological Profile for Copper. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2012. Toxigolocal Profile for cadmium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
5. Anderson C.P, Leibold E.A, Shen M, Eisenstein R.S. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. Biochimica et biophysica acta - molecular cell research. 2012;1823(9):1468-1483. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.05.010
6. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism. N Eng J Med. 1999; 341(26): 1986-1995. https://doi.org/10.1056/NEJM199912233412607
7. Andrews S.C, Robinson A.K, Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. FEMS Microbiol Rev. 2003; 27:215–237.
8. Arica E, Yüksel B, Yener I, Dolak I, Gok E, Yilmaz E. ICP-MS Determination of Lead Levels in Autopsy Liver Samples: An Application in Forensic Medicine. Atomic Spectroscopy. 2018; 39(2): 62-66.
9. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin the link between inflammation and anemia in chronic renal failure. Rom J Intern Med. 2006; 44(1): 25-33.
10. Barbosa F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. Environ Health Perspect. 2005;113(12):1669-74. https://doi.org/10.1289/ehp.7917
11. Barceloux D.G. Zinc. Clin Toxicol. 1999; 37:279–292.
12. Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry. Environ Health Perspect. 2002;110 (Suppl 5):689-94. https://doi.org/10.1289/ehp.02110s5689
13. Basu A, Mahata J, Gupta S, Giri A.K. Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen, arsenic: a review. Mutat Res. 2001; 488: 171-194.
14. Baughman T.A. Elemental Mercury Spills. Environ Health Perspect. 2006; 114: 147–152.
15. Bernhoft R.A. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. J Environ Public Health. 2012; 2012:Article ID 460508. http://doi.org/10.1155/2012/460508.
16. Bernhoft R.A. Cadmium toxicity and treatment. The Scientific World Journal. 2013; Article ID 394652. http://doi.org/10.1155/2013/394652.
17. Beutler E. Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. Annu Rev Med. 2006; 57: 331-347.
18. Blanusa M, Varnai V.M, Piasek M, Kostial K, Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. Current Medicinal Chemistry. 2005; 12(23): 2771– 2794. http://doi.org/10.2174/092986705774462987.
19. Bose-O'Reilly S, McCarty K.M, Steckling N, Lettmeier B. Mercury Exposure and Children's Health. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2010; 40: 186–215. https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2010.07.002

20. Clarkson T.W. Molecular and ionic mimicry of toxic metals. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1993; 33: 545-471.

21. Cobo J.M, Castineira M. Oxidative stress, mitochondrial respiration, and glycemic control: clues from chronic supplementation with $Cr^{3+}$ or $As^{3+}$ to male Wistar rats. Nutrition 1997;13: 965–970.

22. Corkins M.R. 2011. Copper metabolism and pediatric cholestasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011; 14(6): 642-646. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834b2b1b.

23. Counter S.A, Buchanan L.H. 2004. Mercury exposure in children: a review, Toxicology and Applied Pharmacology. 2004; 198: 209– 230. https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.11.032.

24. Çolak M, Gemici U, Tarcan G. The effects of colemanite deposits on the arsenic concentration of soil and groundwater in Igdekoy-Emet, Kütahya, Turkey. Water, Air, and soil Pollution. 2003; 149, 127-143. https://doi.org/10.1023/A:1025642331692.

25. Davidson P.W, Myers G.J, Weiss B. Mercury exposure and child development outcomes. Pediatrics. 2004;113(4):1023-1029.

26. D'Souza H.S, Menezes G, Venkatesh T. Role of essential trace minerals on the absorption of heavy metals with special reference to lead. Indian J Clin Biochem. 2003; 18: 154-160. https://doi.org/10.1007/BF02867382

27. Denkhaus E, Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. Crit Rev Oncol Hematol. 2002; 42(1): 35-56.

28. Dorea JG. Mercury and lead during breast-feeding. The british journal of nutrition. 2004; 92(1):21-40. https://doi.org/10.1079/BJN20041163.

29. Ehrenstein C, Shu P, Wickenheiser E.B, Hirner A.V, Dolfen M, Emons H, Obe G. Methyl mercury uptake and associations with the induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Chemico-Biological Interactions. 2002; 141(3): 259-274. https://doi.org/10.1016/S0009-2797(02)00079-0

30. Ellenhorn M.J, Barceloux D.G. Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. New York, NY: Elsevier, 1988; 1012-1048.

31. Festa R.A, Thiele D.J. Copper: an essential metal in biology. Curr Biol. 2011;21(21):R877-83. https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.09.040.

32. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006; 507: 29-35. https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.29

33. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. Current Opinion in Hematology, 2004; 11(4): 251-254.

34. Gilbert S.G. A Small Dose of Toxicology: The Health Effects of Common Chemicals (2nd Edition): CRC Press. 2004. ISBN 0-203-46173-8

35. Gundacker C, Gencik M, Hengstschläger M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: Mercury and lead. Mutat Res. 2010; 705: 130–140. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.06.003.

36. Hagar W, Theil E.C, Vichinsky E.P. Diseases of iron metabolism. Pediatr Clin N Am. 2002; 49(5): 893-909.

37. Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. Arch

Toxicol. 2005; 79(4): 183-191.

38. Hennigar S.R, Kelleher S.L. Zinc networks: the cell-specific compartmentalization of zinc for specialized functions. Biol Chem. 2012; 393(7): 565-578. https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0128.
39. Houston M.C. Role of Mercury Toxicity in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Stroke. J Clin Hypertens. 2011; 13(8): 621-627. https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00489.x.
40. Huang C.F, Liu S.H, Hsu C.J, Lin-Shiau S.Y. Neurotoxicological effects of low-dose methylmercury and mercuric chloride in developing offspring mice. Toxicol. Lett. 2011; 201: 196-204. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.12.016
41. Hughes MF. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. Environ Health Perspect. 2006; 114(11): 1790-6.
42. Hursh J.B, Cherian M.G, Clarkson T.W, Vostal J.J, Mallie R.V. Clearance of mercury (HG-197, HG-203) vapor inhaled by human subjects. Arch. Environ. Health. 1976; 31(6):302-309.
43. IARC (International Agency for Research on Cancer) Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–102 (2012).
44. IARC (International Agency for Research on Cancer): Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 84 (2004).
45. Lasocki S, Gaillard T, Rineau E. Iron is essential for living! Critical Care. 2014; 18(6): 678-678. https://doi.org/10.1186/s13054-014-0678-7.
46. Levina A, Lay P.A. Chemical properties and toxicity of chromium (III) nutritional supplements. Chem Res Toxicol. 2008; 21(3): 563-571. https://doi.org/10.1021/tx700385t.
47. Richardson M. The Safety of Dental Amalgam, Minister of Health, Canada, 1996; ISBN 0-662- 24873-2.
48. Maret W, Moulis J.M. (2013) The Bioinorganic Chemistry of Cadmium in the Context of Its Toxicity. In: Sigel A, Sigel H, Sigel R. (eds) Cadmium: From Toxicity to Essentiality. Metal Ions in Life Sciences, vol 11. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5179-8_1.
49. Mocchegiani E, Muzzioli M. Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and ageing. Biogerontology. 2000; 1:133–143.
50. Molina R.M, Phattanarudee S, Kim J, Thompson K, Wessling-Resnick M, Maher T.J, Brain J.D. Ingestion of Mn and Pb by rats during and after pregnancy alters iron metabolism and behavior in offspring. Neurotoxicology. 2011; 32(4): 413-22. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.03.010.
51. Nordberg G.F, Nogawa K, Nordberg M, Friberg L. "Cadmium," in Chapter 23 in Handbook of the Toxicology of Metals, Nordberg G.F, Fowler B.F, Nordberg M, Friberg L. (Eds) p. 479, Elsevier,Amsterdam,TheNetherlands, 3rd edition, 2007.
52. Park C.H, Valore E.V, Waring A.J, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 2001; 276:7806–7810.
53. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J Biol Chem. 2001; 276:7811–7819.

54. Ponka P. Tissue Spesific Regulation of Iron Metabolism and Heme Synthesis: Distinct Control Mechanisms in Erythroid Cells. Blood. 1997; 89(1): 1-25.

55. Racek J. Chromium as an essential element. Cas Lek Cesk. 2003; 142(6): 335-339.

56. Rana S.V. Metals and apoptosis: recent developments. J Trace Elem Med Biol. 2008; 22(4): 262-284. https://doi.org /10.1016/j.jtemb.2008.08.002.

57. Ravenscroft P, Brammer H, Richards K. Arsenic Pollution: A Global Synthesis, Wiley Blackwell, Chichester, UK. 2009; 588.

58. Rosen BP, Liu Z. Transport pathways for arsenic and selenium: a minireview. Environ Int. 2009; 35(3): 512-515. https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.07.023.

59. Schiffer R.B, Sunderman F.W, Baggs Jr.R.B, Moynihan J.A. J. Neuroimmunol. 1991; 34: 229–239.

60. Seidler A, Jähnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Rüter L, Strik C, Hallier E, Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. Int Arch Occup Environ Health. 2013; 86(8): 943-955. https://doi.org /10.1007/s00420-012-0822-0.

61. Sharma V.K, Sohn M. Aquatic arsenic: toxicity, speciation, transformations, and remediation. Environ Int. 2009; 35:743–759. https://doi.org/10.1016/j.envint.2009.01.005.

62. Shazia Q, Mohammad Z.H, Rahman T, Shekhar H.U. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in Beta thalassemia major patients: a review of the literature. Anemia. 2012(2012): 270923. http://doi.org/10.1155/2012/270923.

63. Silva-Pereira L.C, Cardoso P.C.S, Leite D.S, Bahia M.O, Bastos W.R, Smith M.A.C, Burbano R.R. Cytotoxicity and genotoxicity of low doses of mercury chloride and methylmercury chloride on human lymphocytes in vitro. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2005; 38(6): 901-907. https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000600012.

64. Skerfving S, Bergdahl I.A. "Lead". Handbook on the Toxicology of Metals (4th edn). Nordberg G.F, Fowler B.A, Nordberg M. (Eds.). 2015, Volume II Specific Metals: 911-967. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00043-3.

65. Steams DM. Is chromium a trace essential metal? Biofactors. 2000; 11(3):149-162.

66. Stearns D.M, Belbruno J.J, Wetterhahn K.E. A prediction of chromium(III) accumulation in humans from chromium dietary supplements. FASEB J. 1995; 9(15): 1650-1657.

67. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: A Multipurpose Trace Element. Archives of Toxicology. 2006; 80 (1): 1–9. https://doi.org/10.1007/s00204-005-0009-5.

68. Swe K.M, Abas A.B, Bhardwaj A, Barua A, Nair N.S. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6: CD009415. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009415.

69. Tong S, von Schirnding Y.E, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. Bull World Health Organ. 2000;78(9):1068-77.

70. Torres F, das Graças M, Melo M, Tosti A. Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2009;2:39-48.

71. Vahter M. Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. Sci Prog. 1999; 82: 69-88.

72. Vincent J.B. Chromium: Is it essential, pharmacologically relevant, or toxic?. In: Sigel A., Sigel H., Sigel R. (eds) Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. Metal Ions in Life Sciences. 2013 vol 13. Springer, Dordrecht, https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_6.

73. Wani A.L, Ara A, Usmani J.A. Lead toxicity: a review. Interdiscip Toxicol. 2015;8(2):55-64. https://doi.org/10.1515/intox-2015-0009.

74. Watanabe T, Hirano S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. Arch Toxicol. 2013; 87(6): 969-979. https://doi.org/10.1007/s00204-012-0904-5.

75. World Health Organization (WHO), "Inorganic mercury: environmental health criteria 118, In "International Programme on Chemical Safety," Geneva, Switzerland (1991).

76. Ynalvez R, Gutierrez J, Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration. Biometals. 2016; 29(5): 781-8. https://doi.org/10.1007/s10534-016-9967-8.

77. Yüksel B, Eroğlu A, Kayaaltı Z, Söylemezoglu T. Arsenic toxicity and its analysis in biological samples. J For Med. 2015(a);29(3):179-186. https://doi.org/10.5505/adlitip.2015.52533.

78. Yüksel B, Kaya-Akyüzlü D, Kayaaltı Z, Özdemir F, Söylemez-Gökyer D, Söylemezoğlu T. Study of blood iron vs. blood lead levels in beta-thalassemia patients in Turkey: an application of analytical Toxicology. Atomic Spectroscopy. 2017(a); 38(2):71-76.

79. Yüksel B, Kaya S, Kaya-Akyuzlu D, Kayaalti Z, Soylemezoglu T. Validation and Optimization of an Analytical Method Based on Cold Vapor Atomic Absorption Spectrometry for the Determination of Mercury in Maternal Blood, Cord Blood, and Placenta Samples. At Spectrosc.2017(b); 38(4): 112-116.

80. Yüksel B, Kayaalti Z, Kayaakyuzlu D, Tekin D, Soylemezoglu D. Assessment of Lead Levels in Maternal Blood Samples by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry and Influence of Maternal Blood Lead on Newborns. At Spectrosc. 2016; 37(3): 114-119.

81. Yüksel B, Kayaalti Z, Söylemezoğlu T, Türksoy VA, Tutkun E. GFAAS determination of arsenic levels in biological samples of workers occupationally exposed to metals. At Spectrosc. 2015(b); 36(4): 171-176.

82. Yüksel B, Mergen G, Söylemezoglu T. Assessment of arsenic levels in human hair by hyride generation atomic absortion spectrometry: A toxicological application. At. Spectrosc. 2010; 31(1): 1-5.

83. Yüksel B, Şen N, Türksoy V.A, Tutkun E, Söylemezoğlu T. Effect of exposure time and smoking habit on arsenic levels in biological samples of metal workers in comparison with controls. Marmara Pharm J. 2018; 22(2): 218-226. https://doi.org/10.12991/mpj.2018.59.

84. Yüksel, B. Determination of Arsenic Levels in Biological Samples of Occupationally Exposed Workers, Ph.D Thesis, Ankara University, Institute of Health Sciences, Ankara, Turkey, 2013; Thesis ID: 334142.

85. Zambelli B, Ciurli S. Nickel and human health. Met. Ions Life Sci. 2013; 13: 321–357. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_10.

86. Zambelli B, Uversky V.N, Ciurli S. Nickel impact on human health: an intrinsic disorder perspective. Biochimica et Biophysica Acta. 2016;1864(12):1714-1731. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2016.09.008.

CHAPTER 5

# NEKROPTOZİS: DÜZENLENMİŞ NEKROTİK HÜCRE ÖLÜM MEKANİZMASI

**Aynur KARADAĞ GÜREL**[1]

Hücre ölümü ve sağkalımı, doku homeostazını sürdürmek için temel özelliklerdir. Morfolojik olarak hücre ölümü apoptozis, nekroz ve otofaji olarak ayrılmaktadır (Galluzzi ve ark., 2012). Apoptozis ve otofajinin moleküler mekanizmalarını net bir şekilde ortaya koyan çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yüksek düzeyde düzenlenmiş bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle apoptozis ve otofaji, "programlanmış hücre ölümü" olarak kabul edilirken, nekroz, deregüle aktivite nedeniyle "programlanmamış" olarak kabul edilir. Onlarca yıl önce, apoptozin ve nekrozun morfolojik özelliklerini sergileyen ve dolayısıyla nekroptozis olarak adlandırılan apoptotik yolun inhibe edildiği yeni bir tip hücre ölümü bildirilmiştir (Degterev ve ark., 2005).

Nekroptozis yaklaşık on yıl önce programlanmış bir hücre ölüm tipi olarak keşfedilmiştir (Degterev ve ark., 2005). Bu yolağın önemi, hücre ölüm araştırmalarında fazlaca bir ilgiye yol açmıştır ve sonuç olarak, yolak kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Nekroptozisin mekanizması ve düzenlenmesi hakkında çok fazla bilgi sahibi olmakla birlikte, İnsan hastalıklarında bu yolun patofizyolojik ilişkisinin sağlam bir şekilde tanınması, Crohn hastalığı ve romatoid artiritten amiyotrofik lateral skleroz ve Alzheimer'e kadar uzanan büyük hastalıkların tedavisi için nekroptozisi hedefleyen küçük moleküllü ilaçların geliştirilmesi için klinik çalışmalara yol açmıştır (Degterev ve ark., 2003).

Kanser terapileri ile ilgili başlıca sorunlardan biri, programlanmış hücre ölümlerinden kaçma nedeniyle ilaç direncidir ve bu nedenle, nekroptozisin kanser direncinde rol oynayıp oynamadığı sorusunu ele almak önemlidir. Kanser tedavileri ile ilgili başlıca sorunlardan biri, hücrelerin programlanmış hücre ölümlerinden kaçarak ilaç direnci oluşturmasıdır. Bu nedenle, nekroptozisin kanserde ilaç direncinde rol oynayıp oynamadığı sorusunu ele almak önemlidir. Aşırı inflamasyon, kanser hücresinin büyümesini ve metastazını destekleyebildiğinden, bir pro-inflamatuar hücrenin biyolojik önemini bilmek gerekmektedir (Berge ve ark., 2014, Su ve ark., 2015). Bu konuda keşfedilen ve anlaşılan çok şey olmasına rağmen, bu yolağın temel biyolojisini anlamamızın ilerlemesi ile birlikte, son çalışmalar kanserlerde nekroptozisin rolünü ele almaya başlamıştır. Bu çalışmalar, tümör mikroçevresindeki nekroptozisin, metastazı teşvik etmek için kanser hücreleri tarafından adapte edilmiş olabileceğini ve böylece, bir metastaz stratejisi olarak nekroptozisi inhibe etme olasılığını ortaya koymuştur. Öte yandan, bazı kanser hücreleri, nekroptozisin temel aracılarının ekspresyonunda öncelikli bir azalma gösterebilir, bu da kanser hücrelerinin nekroptozisinin tümör oluşumunu negatif olarak düzenleyebildiğini düşündürmektedir (Christofferson ve ark., 2010, Berge ve ark., 2014, Su ve ark., 2015). Terminal nekroptotik yolun

1 Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi biyoloji AD.

şifreli yönlerinin aydınlatılması, nekroptozisin tıbbi olarak nasıl manipüle edilebileceğine dair kavrayışlar sunacaktır. Bu bölümde, kanser hücresi büyümesi ve metastazının düzenlenmesinde nekroptozisin ortaya çıkan rollerinin yanı sıra bu alandaki önemli bilinmeyenleri tartışıldı.

## Nekroz - yanlış anlaşılmış bir klasik

Nekroz, ilk başta tesadüfi olarak ortaya çıkmasıyla kategorize edilirdi ve düzensiz, hastalıklardan, yaralanmalardan ve doku ve organların yetersiz kanlanmasına bağlı gelişen bir hücre ölüm tipi olarak düşünülürdü. Morfolojik olarak, hücresel içeriğinin 'patlayıcı' salınımını, mitokondrilerin şişmesini ve sitoplazmik membranın bozulmasını içerir ve tipik özellikleri apoptotik hücre ölümünden farklıdır. 21. yüzyılın başına kadar Nekrozun, hücrenin fiziksel veya kimyasal olarak zarar görmesi sonucu kontrol edilemez bir şekilde meydana geldiğine inanılıyordu. Bunun biyokimyasal düzeyde nasıl gerçekleştiği ile ilgili çalışmalar yetersizdi (Degterev ve ark., 2005, Festjens ve ark., 2006). Apoptozis üzerine yapılan resusitasyon çalışmaları sırasında, programlanabilir nekrotik bir yolun olduğunun anlaşılmasıyla bu yolak üzerine araştırmalar artmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar, nekrozun indüklenebileceğini ve kaspaz-bağımsız bir şekilde olmasına rağmen apoptozis gibi düzenlenmiş bir şekilde ilerlediğini göstermiştir (Chan, 2014).

Nekroptozis, düzenlenmiş nekrozun başlıca ve en iyi çalışılmış şeklidir. Fakat düzenlenmiş nekroz ayrıca parthanatos, oksitosis, ferroptozis, NETosis, pironekrozis ve pirotozis gibi diğer formları da içerebilir (Berghe ve ark., 2014). Nekroptozis, nekrotik hücre ölümünün düzenlenmiş bir şeklidir ve apoptozis eksikliği olan koşullar altında proinflamatuar sitokin tümör nekroz faktörü alfa (TNFα) tarafından hücreler uyarıldığında aktive edilmektedir. (Ofengeim ve Yuan, 2013, Wallach ve ark., 2016). Fenotipik olarak nekroptozis nekrozu andırır, ancak spesifik bir kaspaz bağımsız, kinaz bağımlı sinyalleme kaskadı, plazma membranı rüptürü ve immünojenik hücre ölümüyle sonuçlanır. Hücresel içeriklerin ve sitokinlerin dışarı atılmasıyla ortaya çıkan inflamatuar etkisi hem doğal hem de uyarlanabilir bağışıklık tepkilerini uyarır (Chan ve ark., 2015).

## Nekroptozisin moleküler mekanizması ve düzenlenmesi

Nekroptozis, tümör nekrozis faktörü (TNF) reseptör süper ailesi, T-hücresi reseptörleri, interferon reseptörleri, Toll-like reseptörler, hücresel metabolik ve genotoksik stresler veya çeşitli antikanser bileşikleri ile birleştirilerek indüklenebilir (Su ve ark., 2015). Nekrozun, hasarlı hücre membranından hasara bağlı moleküler patern moleküllerinin (DAMP) pasif salınımı ile inflamasyonu teşvik ettiği bilinirken, nekroptozisin inflamasyonu teşvik ettiği mekanizmalar tam olarak araştırılmamıştır. Son kanıtlar çoklu paralel hücre ölüm yollarının eşzamanlı olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Vanlangenakker ve ark., 2012).

Çoğu deneysel çalışma, tümör nekroz faktörü (TNF) tarafından uyarılan nekroptozise odaklanmıştır. Yolaktaki anahtar efektörler, protein kinazlar, reseptör etkileşimli protein kinaz-1 (RIPK1) ve RIPK3, ve karışık lineaj kinaz domain benzeri (MLKL) pseudokinazdır. RIPK3, yolun en bilinen temel bileşeni olan

MLKL'nin pseudokinaz domenini fosforile ederek konformasyonel bir değişikliği indükler ve MLKL'nin N-terminal (4HB) bölgesini serbest bırakır. Bu 4HB bölgesinin, iyon kanalları, membranların doğrudan permeabilizasyonu ve/veya bir transmembran porunun oluşumu gibi downstream efektörlerinin aktivasyonu dahil olmak üzere hücre ölümünü nasıl indükleyebildiğine dair bir takım modeller önerilmiştir ve bunların hepsi tartışma konusudur (Murphy ve ark., 2013, Tanzer ve ark., 2016). Birçok çalışmadan gelen fikir birliği, MLKL öldürmek için, membranlara translokasyon yapmalı ve MLKL oligomerleri olması muhtemel olan yüksek moleküler ağırlıklı sinyalleşme kompleksleri ile birleşmesi gerekmektedir (10-14). Bununla birlikte, fosforilasyonun MLKL aktivasyonu için kilit bir işaret olduğu görülmektedir ve potansiyel olarak nekropitotik hücre ölümlerinden kaynaklanan patolojilerde bir biyomarker olarak kullanılabilir (Murphy ve ark., 2013, Sun ve ark., 2012, Zhao ve ark., 2012).

TNFα ile uyarılan hücrelerde, nekroptozis, iki ardışık kompleks, kompleks I ve kompleks IIb'nin oluşumuyla aktive edilir. RIPK1, TNF reseptörü 1'in (TNFR1) hücre içi ölüm bölgesi ile etkileşime girerek kompleks-I'e dahil edilir. Apoptozun inhibisyonu, RIPK1'in aktivasyonunu arttırır. Aktive edilmiş RIPK1, RIPK3 ile etkileşime girerek fosforilasyonunu ve kompleks IIb olarak bilinen RIPK1/RIPK3 kompleksinin oluşumunu indükler (Cho ve ark., 2009, He ve ark., 2009). Aktive olan RIPK3 karışık lineage-kinaz domain benzeri proteini (MLKL) fosforile eder. Fosforlanmış MLKL, oligomerize olur ve hücre ölümünü gerçekleştirmek için sitoplazmadan plazma membranına translokasyon yapar (Wang ve ark., 2014, Wu ve ark., 2013 Cai ve ark., 2014).

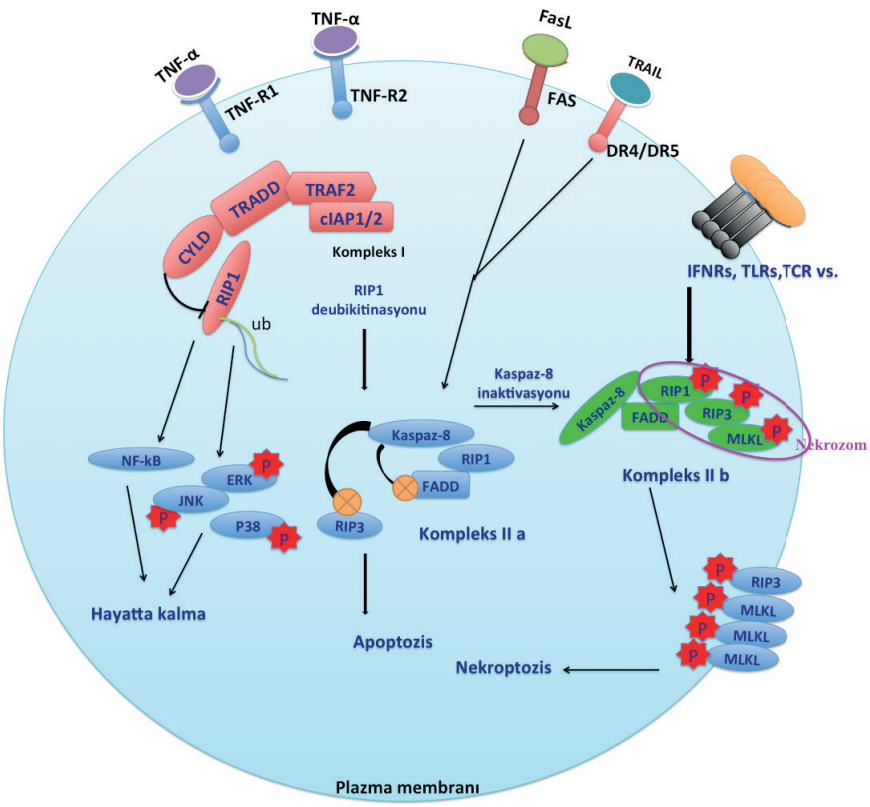
"Nekrozom" olarak da adlandırılan RIP1-RIP3-MLKL kompleksi, upstream hücre ölüm reseptörlerine (veya diğer reseptörlere) aracılık eder ve downstream moleküller ve reaktif oksijen türleri (ROS) patlaması, plazma membran permeabilizasyonu ve sitosolik ATP indirgemesi gibi olayları yürütür (Jouan-Lanhouet ve ark., 2014). Daha spesifik olarak, RIP1 kinaz aktivitesi, RIP3 fosforilasyonundan sorumludur ve daha sonra, RIP3 fosforilasyonu ayrıca MLKL fosforilasyonunu ve trimerizasyonu sağlar. MLKL homotrimer daha sonra plazma zarına translokasyon yapar ve nekroptozis yürütme mekanizmalarından biri olarak işlev gören nekrotik plazma membran permeabilizasyonuna neden olur (Cai ve ark., 2014). Daha spesifik olarak, RIP1 kinaz aktivitesi, RIP3 fosforilasyonundan sorumludur ve daha sonra RIP3 fosforilasyonu, MLKL fosforilasyonunu ve trimerizasyonunu daha da arttırır (Cai ve ark., 2014). Alternatif olarak, bazı nekroptozis indükleyicileri, doğrudan RIP3 veya MLKL'yi aktive etmek için RIP1'i atlayabilir (Dillon ve ark., 2014). Nekroptozis, nekrostatin-1 (Nec-1; RIP1 kinaz inhibitörü), GSK-843/-872/-840 (RIP3 kinaz inhibitörü) ve nekrosülfonamid (MLKL inhibitörü) gibi kimyasal bileşikler tarafından farmakolojik olarak inhibe edilebilir (Jouan-Lanhouet ve ark., 2014)(Şekil 1).

En çok çalışılan nekrototik hücre ölümü, TNF-α aracılı nekroptozisdir. Bu modelde, TNF, plazma membranı üzerindeki TNF reseptörlerine bağlanır ve E3 ligazları, apoptoz 1'in hücresel inhibitörü (cIAP1) ve cIAP2, deubiquitinase cylindromatosis (CYLD), RIP1 ve TNF reseptörü ile ilişkili faktör 2 (TRAF2)'yi içeren bir membrana bağlı kompleks oluşumuna (yani kompleks I) girer. cIAP'ler,

kompleks IIa'nın (kaspaz-8, Fas ilişkili ölüm alanı (FADD) ve RIP1) ve Kompleks IIb'nin (kaspaz-8, FADD, RIP1, RIP3 ve MLKL) oluşumunu inhibe etmek için RIP1 poliubikitinasyonunu indükler, böylece RIP1 aracılı apoptoz veya nekroptozu inhibe eder. Aksine, CYLD RIP1'i deubikitine eder ve IIa ve IIb komplekslerinin paketlenmesini sağlar. Nekroptozis, Nec-1 (RIP1 kinaz inhibitörü), GSK-843 / -872 (RIP3 kinaz inhibitörü) ve nekrosülfonamid (NSA, MLKL inhibitörü) tarafından farmakolojik olarak inhibe edilebilir (Chan ve ark., 2014, Christofferson ve ark., 2010).

## İndüklenebilir Nekroptozis Kanserde Apoptoz Direncinin Üstesinden Gelmek İçin Umut Verici Bir Yaklaşımdır

Proapoptotik terapi (örn., Cisplatin, karboplatin, paklitaksel, 5-florourasil ve gemsitabin kullanılarak), kemoterapinin ana bir şeklidir ve kanser tedavisi için başlıca yöntemdir. Ancak bu tedavinin etkinliği ilaç direnci ile sınırlı kalmaktadır. İlaç direnci, bozulmuş apoptozis mekanizmaları, aşırı aktifleştirilmiş yaşamsal sinyal yolaklarından, terapötik hedefin ekspresyonunun artması, alternatif yolakların aktivasyonu, tümör hücrelerinde yüksek moleküler heterojenite olması, ilaç taşıyıcılarının upregülasyonu ve çoklu ilaç direncinden kaynaklanabilmektedir (Holohan ve ark., 2013). Bu bulgular arasında apoptozis disfonksiyonu, intrinsik ve edinilmiş kemoterapi ilaç direncinde kritik bir faktör olarak gözükmektedir. Ekstrinsik ve intrinsik apoptotik yolaklarda genetik mutasyonlar ve anormal gen ekspresyonları kanser hücrelerinde yaygındır; Önceki çalışmalarda, antiapoptotik proteinler FLIP, Bcl-2, Bcl-xL'in artmış ekspresyonları veya Mcl-1 ve p53, Apaf-1, Bax, Fas, FADD veya kaspazlarda mutasyonlar görülmüştür (Han ve ark., 2007, Oberst ve ark., 2011, Holohan ve ark., 2013).




**Şekil 1.** Nekroptotik yolak. Nekroptozis, TNF-α'nın TNF reseptör süper familyası (TNFR, Fas ve DR4/DR5), Toll-like reseptörlerine (TLR3 ve TLR4), T-hücresi reseptörlerine, interferon reseptörlerine, hücresel metabolik ve genotoksik streslere veya bazı antikanser bileşiklere bağlanarak tetiklenebilir. RIP1-RIP3-MLKL kompleksi, upstream hücre ölüm reseptörlerinin (veya diğer reseptörlerin) sinyallerini ve plazma membran permeabilizasyonu, sitosolik ATP gibi molekülleri indirgemesi ve reaktif oksijen türleri (ROS) patlaması gibi downstream molekülleri ve olayları yürüten nekropitotik yolun kritik bir aracıdır. TNF-α-kaynaklı nekroptozisde, TNF-α, TNF reseptörlerine bağlanır ve cIAP1, cIAP2, CYLD, RIP1 ve TRAF2'yi içeren Kompleks I olarak adlandırılan büyük bir kompleks oluşumuna girer. cIAP'ler, Kaspaz-8, FADD ve RIP1'in dahil olduğu Kompleks IIa'yı inhibe etmek için RIP1 poliubikütinasyonunu indükler ve kaspaz-8, FADD, RIP1, RIP3, MLKL oluşumu içeren kompleks IIb'yi, böylece RIP1-aracılı apoptozu veya nekroptozisi bloke eder. Ek olarak, poliübikitine edilmiş RIP1, sırasıyla NF-KB aktivasyonuna ve MAPK'ların (yani ERK, JNK, p38) aktivasyona aracılık eder. RIP1 poliubikütinasyonunun aksine, hücre sağkalımına fayda sağlayan CYLD, RIP1'i ayırır ve kompleksler IIa ve IIb'nin paketlenmesini destekler. Kompleks IIa'da aktive edilmiş kaspaz-8, RIP1, RIP3 ve CYLD aktivitelerini ortadan kaldırır ve böylece nekroptozisi bloke eder. Bununla birlikte, RIP1 ve RIP3'ün ayrılması, kaspaz-8 inhibitörleri veya kaspaz-8 veya FADD'nin genetik delesyonu ile önlendiğinde, kompleks IIb 'yi oluşturur ve nekroptozisi başlatır. TNFR1, TNF reseptörü 1; DR4/5, ölüm reseptörü 4 veya 5; TLR'ler, toll-benzeri reseptörler; TCR, T-hücresi reseptörü; TRIF, Toll/IL-1 reseptör alanı içeren adaptör-indükleyici interferon-β.

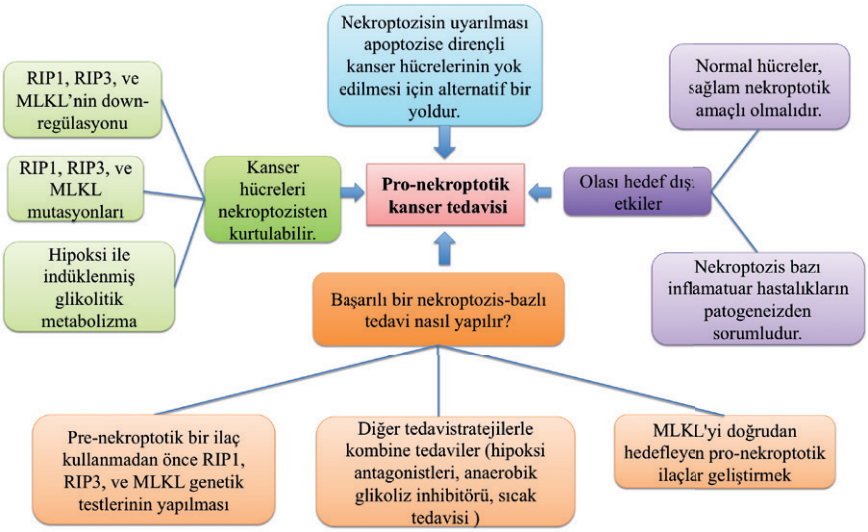
Nekroptotik yol apoptotik yoldan farklı olan bileşenler kullandığı için, apoptozis ajanlarına dirençli olan kanser hücreleri nekroptozis indükleyicilerine duyarlı olabilmektedir. Başka bir deyişle, apoptozisin kaspaz aktivasyonuna ihtiyacı vardır, ancak kaspazlar inhibe edildiğinde veya hasarlı durumda olduğunda nekroptozis kanser hücrelerini yok edebilir. Yapılan bir çok çalışma bu hipotezi doğrulamıştır. Han ve ark., (2007) naftokinonun doğal içeriğinde bulunan shikoninin, proapoptotik ilaçlara dirençli Bcl-2 veya Bcl-XL aşırı eksprese edilmiş MCF-7 meme kanseri hücrelerinde nekroptotik hücre ölümüne neden olduğunu bildirmişlerdir. İlginç bir şekilde, shikonin, çoklu-ilaç direnci proteini olan P-glikoproteininin aşırı ekspresyonu ve antrasiklinler, taksanlar ve vinka alkaloidleri dahil bir çok antikanser ilaç paneline karşı yüksek direnç ile karakterize edilen MCF-7/Adr hücrelerinde nekroptotik hücre ölümünü tetiklemiştir.

Glukokortikoidler, akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarında hücre döngüsünü durdurup ve apoptozisi tetikleyerek kullanılan ilk ilaç sınıfları arasındadır. Bununla birlikte, bir grup ALL hastası, glukokortikoidlere zayıf yanıt göstermektedir. Bonapace ve ark., (2010) Bcl-2 aile üyelerinin bir antagonisti olan obatoklaks, ALL hücrelerinde glukokortikoid direncini tersine çevirerek otofajiye bağlı nekroptozisi indüklediğini göstermişlerdir. Bir başka grup, bir Smac mimetiği olan BV6 ve TNF kombinasyonunun, apoptozise dirençli olan insan Jurkat lösemi hücrelerinin FADD-eksik, kaspaz-8-eksikliği ya da kaspaz-8-eksikliği ve Bcl-2-aşırı ekspresyon varyantlarında nekroptotik hücre ölümünü tetiklediğini gösterdi (Laukens ve ark., 2011). Over kanseri hastaları tipik olarak karboplatin ve paklitaksel ile tedavi edilmektedir. Birçok tümör başlangıçta tedaviye yanıt verse de, pro-apoptotik ilaçlara karşı kazanılan direnç nedeniyle hastaların % 60-85'inde primer tedaviyi takiben hastalık tekrar etmektedir (McCabe ve ark., 2014). McCabe ve ark. (2014), cisplatin dirençli over kaser hücre serilerinde ve bazı cisplatin-dirençli hastalardan elde edilmiş kanser hücrelerinde, kaspaz inhibitörü zVAD tedavisinin ile TNF'ye bağlı nekroptotik ölüme neden olduğu rapor edilmiştir. Pro-apoptotik bir ilaç olan 5-florourasile direnç, kolorektal kanserlerde adjuvan kemoterapisinde önemli bir sorundur. Metzig ve ark. (2015), pankaspaz inhibitörlerinin kullanımının, dirençli kolorektal kanser hücrelerinde nekroptozu tetikleyerek 5-florourasile duyarlı hale getirdiğini bildirmişlerdir. İn vivo ksenograft deneyleri, 5-florourasil ile kombinasyon halinde yeni bir pankaspaz inhibitörü IDN-7314'ün, tek başına 5-floroürasil ile karşılaştırıldığında, sinerjistik olarak tümör büyümesini bloke ettiğini göstermiştir.

## Sonuç

Belirli kanser hücreleri belirli fiziksel veya kimyasal uyaranlara cevap olarak nekroptozise geçebilirler. Nekropitotik biyokimyasal yol, apoptotik yoldan ayrı olduğu için, tetikleyici nekroptozisin başlaması, pro-apoptotik kemoterapötik ajanlara karşı gelişen direncin üstesinden gelmek için ümit vaat eden alternatif bir strateji olabilir. Bununla birlikte, kanser hücreleri de genetik mutasyonlar veya RIP1, RIP3 veya MLKL'nin downstream düzenlenmesi ile nekroptozisden kaçmak için karşı önlemler geliştirebilmektedir. Hipoksik mikroçevre de ayrıca nekroptozis indüksiyonuna direnç kazandırmada önemli bir role sahiptir. Bu intrinsik veya edinilmiş nekroptozis direncinden dolayı, nekropitozis bazlı tedaviler

uygulanmadan önce gen mutasyonları ve anormal protein ekspresyonlarının da taranması gerekmektedir. Ayrıca, ısı terapisi ve anti-hipoksi tedavisi gibi diğer terapiler veya nekroptotik kanser tedavisi ile birlikte kullanılan MLKL agonistlerinin farmasötik gelişimi, nekroptozise karşı direncin üstesinden gelmede faydalı olabilecektir. Ek olarak, daha fazla açıklamaya ihtiyaç duyan bazı mekanizmalar hala vardır (Şekil2). Örneğin, radyasyon tedavisinin tümörlerde hem nekrozu hem de apoptozisi indükleyebildiği bilinmektedir (Dewey ve ark., 1995, Chernov ve ark., 2005, Nehs ve ark., 2011), ancak radyasyonun neden olduğu nekrozun nekroptozis olup olmadığı halen araştırılmaktadır. Bu, nekroptozisin radyasyonla ilişkili kanser tedavisine dahil olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, nekroptotik hücre ölümünü doğrulamak için daha fazla araştırmaya gerek vardır.



Şekil 2. Pro-nekroptotik kanser terapisini gösteren diyagram

Şimdiye kadar, kanser ve nekroptozis ile ilgili çoğu çalışma *in vitro* deneylere dayanmaktadır. Bu nedenle *in vivo* nekroptozis indükleyicilerinin etkinliği ve öldürücü tümörlerde seçiciliği için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır. Gelecekteki çalışmalar için, araştırmacılar nekropitozis temelli kanser tedavisinin hedef dışı etkilerini değerlendirmeli ve tümörlerde diğer tümör güdümlü ilaçlar veya antikorlarla konjugasyon yoluyla pro-nekroptozis ilaçlarını zenginleştirmek için stratejiler geliştirmelidir (Şekil2). Ek olarak, nekroptozis indüksiyonuna bağlı potansiyel inflamatuar yanıtlar dikkate alınmalı ve değerlendirilmelidir. Günümüzde, en iyi bilinen nekroptozis indükleyicileri, terapötik amaçlar için uygun değildir. Kanser hücrelerine yüksek özgüllüğü olan ancak normal hücrelerde düşük yan etkilere sahip daha güçlü ve etkili nekroptozis indükleyicileri geliştirmek gereklidir. Ayrıca, mevcut çalışmalara dayanarak, nekroptozisin tetiklenmesi en etkili kolorektal ve hematopoietik kanser hücrelerinde görünmektedir. Bu nedenle, bu güncel bulguları etkili bir kanser tedavisi rejimi oluşturmak için kullanmak anlamlı olacaktır. Paralel olarak, nekroptozis temelli tedaviye uygun olan diğer tümörleri tanımlamak ve altta yatan mekanizmaları açığa çıkarmak için daha fazla araştırma yapılmalıdır.

## Kaynaklar


1. Berghe TV, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. Nat Rev Mol Cell Biol 2014; 15: 135–147.
2. Bonapace L, Bornhauser BC, Schmitz M, Cario G, Ziegler U, Niggli FK et al. Induction of autophagy-dependent necroptosis is required for childhood acute lymphoblastic leukemia cells to overcome glucocorticoid resistance. J Clin Invest 2010; 120: 1310.
3. Cai Z, Jitkaew S, Zhao J, Chiang H-C, Choksi S, Liu J etal. Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis. Nat Cell Biol 2014; 16: 55–65.
4. Chan FK-M. Programmed necrosis/necroptosis: an inflammatory form of cell death. Cell Death. Springer, 2014, 211–228.
5. Chan FK, Luz NF & Moriwaki K. Programmed necrosis in the cross talk of cell death and inflammation. Annu Rev Immunol 33, 79–106 (2015).
6. Chernov M, Hayashi M, Izawa M, Ochiai T, Usukura M, Abe K et al. Differentiation of the radiation- induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases: importance of multi-voxel proton MRS. Minim Invasive Neurosurg 2005; 48: 228–234.
7. Cho, Y. S. et al. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. Cell 137, 1112–1123 (2009).
8. Christofferson DE, Yuan J. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. Curr Opin Cell Biol 2010; 22: 263–268.
9. Degterev A, et al. A decade of caspases. Oncogene. 2003; 22:8543–8567.
10. Degterev A, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 2005; 1:112–119.
11. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 2005;1:112–9.
12. Dewey WC, Ling CC, Meyn RE. Radiation-induced apoptosis: relevance to radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 781–796.
13. Dillon CP, Weinlich R, Rodriguez DA, Cripps JG, Quarato G, Gurung P et al. RIPK1 blocks early postnatal lethality mediated by caspase-8 and RIPK3. Cell 2014; 157: 1189–1202.
14. Festjens N, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Necrosis, a well orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. Biochimica et bio- physica acta 2006; 1757:1371-87.
15. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. Cell Death Differ. 2012;19:107.
16. Han W, Li L, Qiu S, Lu Q, Pan Q, Gu Y et al. Shikonin circumvents cancer drug resistance by induction of a necroptotic death. Mol Cancer Ther 2007; 6: 1641–1649.
17. He, S. et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. Cell 137, 1100–1111 (2009).
18. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an

evolving paradigm. Nat Rev Cancer 2013; 13: 714–726.

19. Jouan-Lanhouet S, Riquet F, Duprez L, Berghe TV, Takahashi N, Vandenabeele P. Necroptosis, in vivo detection in experimental disease models. Semin Cell Dev Biol 2014; 35: 2–13.
20. Laukens B, Jennewein C, Schenk B, Vanlangenakker N, Schier A, Cristofanon Setal. Smac mimetic bypasses apoptosis resistance in FADD-or caspase-8-deficient cells by priming for tumor necrosis factor α-induced necroptosis. Neoplasia 2011; 13: 971–IN929.
21. McCabe K, Bacos K, Lu D, Delaney J, Axelrod J, Potter M et al. Triggering necroptosis in cisplatin and IAP antagonist-resistant ovarian carcinoma. Cell Death Dis 2014; 5: e1496.
22. Metzig MO, Fuchs D, Tagscherer K, Gröne H, Schirmacher P, Roth W. Inhibitionofcaspases primes colon cancer cells for 5-fluorouracil-induced TNF-α-dependent necroptosis driven by RIP1 kinase and NF-κB. Oncogene 2015.
23. Murphy JM, Czabotar PE, Hildebrand JM, Lucet IS, Zhang JG, Alvarez-Diaz S et al. The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular switch mechanism. Immunity 2013; 39: 443–453.
24. Nehs MA, Lin C-I, Kozono DE, Whang EE, Cho NL, Zhu K et al. Necroptosis is a novel mechanism of radiation-induced cell death in anaplastic thyroid and adrenocortical cancers. Surgery 2011; 150: 1032–1039.
25. Oberst A, Dillon CP, Weinlich R, McCormick LL, Fitzgerald P, Pop Cetal. Catalyticactivityof the caspase-8- FLIP L complex inhibits RIPK3-dependent necrosis. Nature 2011; 471:363–367.
26. Ofengeim, D. & Yuan, J. Regulation of RIP1 kinase signalling at the crossroads of inflammation and cell death. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 14, 727–736 (2013).
27. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. Mol Cancer 2015; 14: 48.
28. Sun L, Wang H, Wang Z, He S, Chen S, Liao D et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase. Cell 2012; 148: 213–227.
29. Tanzer MC, Matti I, Hildebrand JM, Young SN, Wardak A, Tripaydonis A, Petrie EJ, Mildenhall AL, Vaux DL, Vince JE, Czabotar PE, Silke J, Murphy JM. Evolutionary divergence of the necroptosis effector MLKL. ell Death Differ. 2016 Jul;23(7):1185-97.
30. Wallach, D., Kang, T. B., Dillon, C. P. & Green, D. R. Programmed necrosis in inflammation: Toward identification of the effector molecules. Science 352, aaf2154 (2016).
31. Wang, H. et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3. Mol. Cell 54, 133–146 (2014).
32. Wu, J. et al. Mlkl knockout mice demonstrate the indispensable role of Mlkl in necroptosis. Cell Res. 23, 994–1006 (2013).

CHAPTER 6

# TÜRKİYE' DE ÇOCUK VE ŞİDDETİN GÜNCEL ARAŞTIRMALARLA DEĞERLENDİRİLMESİ

**Gökçen İLHAN ILDIZ**

## Giriş

Literatürde "fiziksel zarar ve ölümü kapsayacak şekilde, başkalarına yönelik tehdit veya fiziksel, sözel, ruhsal ve simgesel güç" (Doğan, 2012); hukuksal açıdan, ''şiddet ile ilgili davranışlar, kanuna uymamak, kişiye zarar vermek, hakaret etmek, hırpalamak, incitmek, zor kullanmak'' şeklinde (Erten ve Ardalı, 1996) tanımlanan şiddet, çocukların gelişimini, özellikle de ruh sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (Postema, 2006).

Şiddete dair yapılan tanımları genişletmek mümkündür. Şiddet tanımlarında genellikle fiziksel şiddetin vurgulandığı görülmektedir. Tüm bu tanımların ortak noktası ise şiddetin kişilere zarar veren, onu ruhsal ve bedensel olarak örseleyen bir durum olmasıdır.

Çocuğa yönelik şiddet; *çocukların bedensel, zihinsel ya da ruhsal sağlıklarına zarar veren, gelişimlerini engelleyen tutum ve davranışlara maruz bırakılmaları olarak tanımlanabilir* (Şenol ve Mazman, 2014). Şiddetten en fazla etkilenen grup olan ve onu ciddi bir şekilde örseleyen çocuğa yönelik şiddet fiziksel, duygusal, ekonomik ve cinsel şiddet olarak sınıflanabilmektedir (Polat, 2001; Bilir, Arı, Dönmez, Atik ve San, 1991).

Fiziksel şiddet; *çocuğun kaza dışı nedenlerle yaralanması veya ailesi tarafından yeterince gözetilmemesine bağlı olarak gelişen kazaları ve çocukların kendilerine gösterilmesi gereken özen yerine dayak, darp, çeşitli şiddet araçları ile vücutlarına uygulanan, kalıcı veya geçici travmalara sebebiyet veren her türlü uygulamalardır* (Şenol ve Mazman, 2014). Diğer bir ifade ile fiziksel şiddet başkasının vücut bütünlüğüne zarar veren, ona acı çektiren her türlü saldırıdır (Özgentürk, Kargın ve Baltacı, 2012).

Duygusal şiddet; *çocuğun kendisini (bedenini ve kişiliğini) olumlu biçimde algılamasını, değerlendirmesini ve geliştirmesini engelleyen her türlü olumsuz uyaranı kullanma ve duygusal bakımdan kötü muamele yapmayı içeren şiddet türüdür* (Şenol ve Mazman, 2014). Aşağılayıcı sözler söylemek, lakap takmak, korkutmak, yapmak istemediği işlere zorlamak duygusal ihtiyaçlarını karşılamamak, reddetmek, sevgiden yoksun bırakmak, sürekli eleştirmek, terk etmekle tehdit etmek gibi durumlar duygusal şiddete girmektedir (Kardam ve Yüksel, 2010).

Ekonomik Şiddet; "*çocuğa uygulanan ekonomik şiddet genellikle iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan birisi, çocuğun maddi ihtiyaçlarının ailesi tarafından karşılanmaması durumudur. Özellikle okula giden çocukların ailelerinin onların okul ihtiyaçlarını karşılamaması veya karşılayamaması ve okulda arkadaşları alışveriş yaparken onların bu ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar paraya sahip*

*olamaması durumudur. İkincisi de gerek aile bütçesine katkıda bulunmak gerekse de kendi okul masraflarını karşılaması amacıyla çocuğun erken yaşlardan itibaren çalıştırılmaya, dilendirilmeye ve hırsızlık gibi suç teşkil edecek davranışlara yönlendirilmesidir"* (Şenol ve Mazman, 2014)

Cinsel Şiddet; Bir yetişkinin cinsel doyum sağlamak amacıyla çocukla ilişki kurarak cinsel uyarı ve haz için çocuğu kullanmasıdır (Bahçecik ve Kavaklı, 1993).

Şiddet türlerine bakıldığında araştırmalarda geniş bir şekilde fiziksel şiddete dair açıklamalara yer verildiği görülmektedir. Tezcan (2006)' a göre fiziksel şiddete ailelerin üçte birinde rastlanmaktadır. Cinsel şiddete dair açıklamalar ise kısıtlıdır. Literatürde cinsel şiddetten daha çok cinsel istismara değinildiği görülmektedir. Şiddete maruz kalma açısından değerlendirildiğinde erkek çocuklar fiziksel, kız çocuklar ise cinsel şiddet mağdurudur (Akpolat ve İnci, 2012).

Çocukların yaşamın ilk yıllarında ebeveynleriyle kurdukları ilişki, güven duyguları üzerinde yaşam boyunca hayati bir öneme sahiptir (İlhan-Ildız, 2016). Erken dönemdeki aile içi şiddet çocuğun güven duygusunu zedelemektedir ve çocuklar bu durumun sonucu olarak yetişkinlik yıllarında kendilerine ve başkalarına güven duymakta zorluk yaşamaktadırlar. Sevgi, empati duyguları ve kişisel gelişimleri de erken dönemde şiddet nedeniyle zedelenen yetişkinlerin topluma maliyetleri ağır olmaktadır (Pineherio, 2006).

Şiddet çocuğun yaşamında hemen hemen her alanda karşısına çıkabilmektedir. Çocuklar aile içerisinde, okulda, sokakta, akran gruplarında, hatta izlediği televizyon programlarında, çizgi filmlerde, oynadığı video oyunlarında, okuduğu kitaplarda şiddetle karşılaşabilmektedir. Şiddetin çocuk üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, çocuğun karşı karşıya kaldığı risk ortaya çıkmaktadır.

Şiddetin çocuğa verdiği zarar ve çocukların bir toplumun geleceği olduğu göz önüne alındığında, şiddetin bireysel ve ailevi bir sorun olmanın ötesinde toplumsal bir sorun olduğu sonucuna varılmaktadır. Bu çalışmada ülkemizde son yıllardaki çocuk ve şiddet konulu araştırmalarda elde edilen bulgular değerlendirilerek, ülkemizde konuyla ilgili mevcut durumun gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Türkiye'de Çocuk ve Şiddet Araştırmaları

Ülkemizde de çocuğun şiddete maruz kalması ve tanık olması toplumsal bir sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Literatür incelendiğinde, Türkiye'de konuyla ilgili çok sayıda araştırma gerçekleştirildiği ve bu araştırmalarda yine şiddet literatürüyle örtüşen sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir.

Pazarbaşı (2018) çizgi filmlerde çocuğun maruz kaldığı şiddeti değerlendirdiği araştırmasında çizgi filmlerde şiddet mesajlarının yoğun olarak ve tekrarlayan şekilde yayınlanmakta olduğunu ve söz konusu çizgi filmlerde tüm mesajların "bağırma" eşliğinde verildiğini tespit etmiştir.

Altıparmak (2018) araştırmasına dahil olan annelerin %52'sinin çocuğuna şiddet uyguladığını, bunların %19'unun bağırmayı ya da canını acıtmayacak şekilde vurmayı şiddet olarak değerlendirmediklerini belirlemiştir. Annelerin %68, 21' inin eşlerinin çocuklarına şiddet uyguladığını ifade etmesi araştırma-

nın bir diğer bulgusudur.

Babahanoğlu ve Özdemir (2016) aile içi şiddetin çocuk üzerindeki etkisi konusunda sosyal hizmet ve hukuk fakültesi öğrencilerinin görüşlerini incelemişlerdir. Araştırma sonucuna göre öğrenciler, aile içi şiddetin en önemli nedenini (%47) ile "maddi yetersizlik" olarak ifade etmişlerdir. Öğrenciler aile içi şiddetin diğer nedenlerini iletişim eksikliği, geleneksel ve ataerkil toplum yapısı, eğitimsizlik, saygısızlık, sevgisizlik ve hoşgörüsüzlük olarak belirtmişlerdir. Şiddetin çocuk üzerindeki etkilerini ise çocuğun şiddeti öğrenilip normalleştirilmesi (%81), şiddeti normalleştirerek ileriki hayatında uygulaması, psikolojik travma, aidiyet ve güven duygusunun sarsılması, toplumla adaptasyonda problem yaşaması olarak sıralamışlardır.

Yurdakal ve Soyuçok (2016) öğretmen adaylarıyla yürüttüğü çalışmasında, öğretmen adaylarının şiddete maruz kalan öğrenciler için hangi kurum ve kuruluşlara başvurulacağına, ne gibi önlemler alınacağına, aileler ile yapılacak çalışmalara ve şiddet durumunda uygulanması gereken müdahalelere ilişkin yeterli düzeyde bilgi sahibi oldukları sonucuna ulaşmıştır.

Aras, Özkan, Tımbıl, Şemin ve Kasapçı (2016) ilkokul 5. Sınıf öğrencileri üzerinde yaptıkları araştırmalarında; öğrencilerin öğretmenlerinden, ebeveynlerinden ve okuldaki diğer çocuklardan fiziksel ve duygusal şiddet gördüklerini belirlemişlerdir.

Temel, Akgül-Kostak ve Çelikkalp (2014) çocuk kanallarında yayınlanan çizgi filmlerdeki şiddetin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirdikleri araştırmalarında, çizgi filmlerin %62'sinde fiziksel, sözel ve ruhsal şiddet unsurlarından en az birinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Şiddet görüntülerini süre olarak incelendiklerinde, 10800 saniyelik izlem süresinin 843 saniyesinin şiddet içeren görüntülerden oluştuğu ve bu görüntülerin en fazla fiziksel şiddet şeklinde olduğunu tespit etmişlerdir.

Çeliktaş (2013) ilköğretim öğrencileriyle yaptığı araştırmasında öğrencilerin babaları tarafından fiziksel ve sözel şiddete; anneleri tarafından sözel ve psikolojik şiddete maruz kaldıklarını belirlemiştir. Şiddete maruz kalmanın cinsiyete bağlı olarak değiştiği, erkek çocukların kız çocuklarına oranla daha fazla aile içi şiddete maruz kaldıkları araştırmanın diğer bulguları arasında yer almaktadır.

Kocataş ve Kılıç (2012) ortaöğretim çağındaki öğrencilerin %59,1' inin anne-babaları arasında kavga ve tartışmaya, %15,3' ünün ise dayağa tanık olduklarını bildirmiştir.

Dereobalı, Çırak-Karadağ ve Sönmez (2013) sınırlı sayıda öğretmenin çocuk istismarı, ihmali ve şiddet konularında formal eğitim aldığı belirlemişlerdir. Eğitimciler çocukların daha çok ev ortamında şiddet gördüklerini ve şiddete maruz kalan çocuklarla sıklıkla karşılaştıklarını belirtmişlerdir.

Akpolat ve İnci (2012) bir çocuk şubeye yansıyan 2010 ve 2011 yıllarında vuku bulan çocuğun aile içi şiddete ve istismara uğramasına ilişkin 66 ifade metnine dayalı olarak yapılan analizler sonucunda; özellikle işsiz ve alkol bağımlısı babaların yaşadıkları sosyo-ekonomik ve kültürel sıkışmışlığın acısını çocukla-

rına ve eşlerine yansıttıklarını ve çocukların genellikle aile içi şiddet olaylarının dolaylı mağduru olduklarını tespit etmişlerdir.

Manap (2012) ortaokul öğrencileriyle yaptığı araştırmasında şiddet içerikli dizi/film türü izleyen öğrencilerin siber zorbalık düzeyinin, şiddet içerikli olmayan dizi/film türünü izleyenlere göre daha yüksek olarak saptamıştır.

Çubukçu ve Dönmez (2012) ilköğretim okul yöneticileriyle yaptıkları araştırmalarında; okul yöneticilerinin ilköğretim öğrencileri arasında en fazla sözel şiddet olarak nitelendirilen laf atma, alay etme, lakap takma, küfür etme, iftira atma, tehdit etme, dedikodu yapma davranışların görüldüğünü ifade ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca yöneticilerin öğrenciler arasında fiziksel şiddet olarak itme, tekme atma, tokat atma, saç çekme, kulak çekme, kaba şaka gibi davranışların yaygın olduğunu bildirdiklerini vurgulamışlardır.

Özgür Yörükoğlu ve Baysan-Arabacı (2011) lise öğrencileri üzerinde yaptıkları araştırmalarında, öğrencilerin şiddeti en fazla *dayak* ve sırasıyla psikolojik baskı, kavga ve başkalarına zarar vermek; en az "içki gibi zararlı alışkanlıklar", "özgürlüğün kısıtlanması", "mutsuzluk/huzursuzluk" ve "savaş/terör" olarak algıladıkları saptamıştır. Algılanan şiddet türü olarak öğrencilerin %78,9'u fiziksel ve %45,6'sı psikolojik şiddeti belirtmiştir. Öğrenciler şiddetle ilgili faktörleri psikolojik durum, eğitim, iletişim, televizyon diziler/filimler olarak bildirmişlerdir. Şiddetle ilgili bilgileri ise yazılı ve görsel basından, çevre veya toplumdan, okul ve arkadaşlarından, aile/yaşam deneyimlerinden bilgisayar/internetten öğrendiklerini dile getirmişlerdir. Araştırmada ayrıca babası çalışmayan öğrencilerin şiddet eğilimi puanlarının babası çalışan öğrencilere göre daha yüksek olduğu ve şiddete maruz kalan öğrencilerin büyük çoğunluğunun okul arkadaşları tarafından şiddete maruz bırakıldıkları ortaya konulmuştur.

Bayındır (2010) araştırması sonucunda aile içi şiddete çocukların büyük oranda tanık olduklarını ve bu durumdan olumsuz yönde etkilendiklerini ve bu çocukların kısa vadede ağlama, ne yapacağını bilememe ve şoka girme, anne-babanın kavga etmesini önlemeye çalışma, anneyi destekleme ve korumaya çalışma; uzun vadede ise saldırganca davranma, sürekli sinirlilik hali, anneye aşırı bağlılık gibi tepki ve davranışlar geliştirdiklerini belirlemiştir.

İlgili araştırmalar değerlendirildiğinde; ilkokuldan liseye kadar öğrenim gören çocukların şiddet gerçeğinin, bu gerçeğin nedenlerinin ve sonuçlarının farkında olduğu ortaya çıkmaktadır. Yine çeşitli eğitim kademelerindeki öğrenciler şiddete bir şekilde maruz kalmakta veya tanık olmaktadır. Öğrencilerin maruz kaldıkları veya tanık oldukları şiddet kaynaklarının arasında aile, akran grupları ve medya yer almaktadır.

Akran zorbalığı özellikle okullarda sıklıkla görülmektedir. Eğitimciler ve yöneticiler öğrenciler arasındaki şiddet olaylarının ve öğrencilerin aile içerisinde maruz kaldıkları şiddetin farkındadır. Şiddetle karşılaşılan çocuklarda saldırganlık eğilimi artmaktadır.

Şiddetin önemli bir kaynağının da medya olduğu araştırmalarda tespit edilmiştir. Çocuk çizgi filmlerinin büyük bir çoğunluğunda fiziksel, sözel ve ruhsal

şiddet unsurları yer almaktadır. Çocuklar şiddeti televizyon, dizi, film ve internetten öğrenmektedir. Medya aracılığıyla şiddete tanıklık eden çocukların siber zorbalık düzeyleri artmaktadır.

## Sonuç

Ele alınan araştırma sonuçlarıyla ülkemizdeki olumsuz tablo ortaya çıkmaktadır. Çocuğun maruz kaldığı veya tanık olduğu şiddet, onu fiziksel ve ruhsal açıdan zedelemekte ve sağlıklı bir birey olmasını engellemektedir.

Çocukların şiddete maruz kalmasını ve tanıklık etmesini engellemek için devlet tarafından önleyici ve koruyucu tedbirler ile şiddet olayları karşısında yaptırımlar arttırılabilir. Çalışma alanına çocuğun girdiği disiplinler arasında işbirliği yapılarak disiplinler arası çalışmaların yapılması konuyla ilgili olumlu sonuçlara ulaşılabilmesini sağlayabilir. Ailelerin şiddetle ilgili farkındalık düzeylerinin arttırılması için aile eğitimleri planlanabilir ve okul aile işbirliği teşvik edilebilir. Şiddetin önemli bir kaynağı da medyadır. RTÜK tarafından çocuk programlarına yönelik denetlemeler arttırılabilir.

## KAYNAKÇA


1. Akpolat, Y. ve İnci, Y. (2012). Erzurum'da Çocuk ve Şiddet. Uluslararası Katılımlı Kadına ve Çocuğa Karşı Şiddet Sempozyumu Bildiri Kitabı (Eds. D. Şenol, S. Yılmaz, T. Kıymaz, H Kala): 866-886. Ankara, Mutlu Çocuklar Derneği Yayınları.
2. Altıparmak, İ. B. (2018). Sosyal Öğrenmenin Aile İçi Şiddete Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 19 (34), 233-262.
3. Aras, Ş., Özkan, S., Tımbıl, S., Şemin, S. ve Kasapçı, O. (2016). Öğrencilerin Okulda Maruz Kaldıkları Duygusal ve Fiziksel Şiddet. *Nöropsikiyatri Arşivi.* Doi: 10.5152/Npa.2016.11323
4. Babahanoğlu, R. ve Özdemir, S. G. (2016). Aile İçi Şiddetin Çocuk Üzerindeki Etkisi Konusunda Sosyal Hizmet ve Hukuk Fakültesi Öğrencilerinin Görüşlerinin İncelenmesi. *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, Yıl 9, Sayı 2, 1067-1088.
5. Bahçecik, N. Ç. ve Kavaklı, A. (1993) Çocuk İstismar ve İhmalini Hazırlayıcı Nedenler. *Hemşirelik Bülteni Dergisi,* 7:28.33-37.
6. Bayındır, N. (2010). Aile İçinde Yaşanan Şiddete Karşı Çocuğun Gösterdiği Tepkiler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi,* Yıl: 2 Sayı: 2 Bahar (S. 1-9)
7. Bilir, Ş., Arı, M., Dönmez, N. B., Atik, B. Ve San, P. (1991). Türkiye'nin 16 İlinde 4-12 Yaşlar Arasındaki 50.473 Çocuğa Fiziksel Ceza Verme Sıklığı ve Buna İlişkin Problem Durumlarının İncelenmesi. *Aile ve Toplum,* 1(1), 57-70.
8. Çeliktaş, M. G. (2013). *Okuldaki Şiddet Olayları İle Aile İçi Şiddet İlişkisi.* Gazi Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara: Yüksek Lisans Tezi.
9. Çubukçu, Z. ve Dönmez, A. (2012). İlköğretim Okul Yöneticilerinin Şiddet Türlerine Yönelik Görüşleri ve Şiddetle Başa Çıkma Yöntemleri. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi*, 18:37-64.
10. Dereobalı, N., Çırak-Karadağ, S. ve Sönmez, S. (2013). Okul Öncesi Eğitim Öğretmenlerinin Çocuk İstismarı, İhmali, Şiddet ve Eğitimcilerin Rolü Konusundaki Görüşleri. *Ege Eğitim Dergisi*, (14) 1, 50–66.

11. Doğan, İ. (2012). *Sosyoloji Kavramlar ve Sorunlar*, Ankara: Pegem Akademi
12. Erten, Y. ve Ardalı, C. (1996). Saldırganlık Şiddet ve Terörün Psikososyal Yapıları, Cogito. Sayı 6-7. Kış-Bahar. S.143-164.
13. İlhan- Ildız, G. (2016). *Okul Öncesi Dönem Çocuklarının Bağlanma Durumlarının İncelenmesi.* Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Edirne.
14. Kardam, F. ve Yüksel, İ. (2010). Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Algısı: Niteliksel Araştırma Sonuçları. *T.C. Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü Yayınları.* "Türkiye'de Aile İçi Şiddet" Afşaroğlu Matbaası. S:142-146.
15. Kocadaş, B. ve Kılıç, M. (2012). Düşük Sosyo-Ekonomik Yapıdaki Kadın ve Çocuğun Şiddet Algısı. Uluslararası Katılımlı Kadına ve Çocuğa Karşı Şiddet Sempozyumu, Ankara: Mutlu Çocuklar Derneği Yayınları.
16. Manap,A.(2012).*İlköğretimİkinciKademeÖğrencileriveSiberZorbalık:SamsunİliÖrneği.* Yüksek Lisans Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü. Özgentürk, İ., Kargın, V. ve Baltacı, H. (2012). Aile İçi Şiddet ve Şiddetin Nesilden Nesile İletilmesi. *Polis Bilimleri Dergisi* Cilt:14, Sayı:4, Sayfa:55-77.
17. Özgür, G., Yörükoğlu, G., ve Baysan-Arabacı, L. B. (2011). Lise Öğrencilerinin Şiddet Algıları, Şiddet Eğilim Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler. *Journal Of Psychiatric Nursing*, 2(2), 53-60
18. Pazarbaşı, B. (2018). Televizyonda Yayınlanan ve Ana Teması Şiddet Olan Çizgi Filmlerin İçerik Analizi. *Intermedia International E-Journal,* 5 (8), 28-41.
19. Pinheiro, P. S. (2006) World Report On Violence Against Children. Geneva, Atar Roto Presse Sa.
20. Polat O. (2001). *Çocuk ve Şiddet*. İstanbul, Derya Yayınları: İstanbul.
21. Postema, K. J. (2006). School Based Social Competence Program: A Grant Proposal Project. Master's Thesis, California State University.
22. Şenol, D. ve Mazman, İ. (2014). Çocuğa Uygulanan Şiddet: Türkiye Özelinde Sosyolojik Bir Yaklaşım. *KMÜ Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi,* 16 (26): 11-17, Issn: 2147 – 7833.
23. Temel, M., Kostak, M. A. ve Çelikkalp, Ü. (2014). Çocuk Kanallarında Yayınlanan Çizgi Filmlerdeki Şiddetin Belirlenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 7(3), 199-205.
24. Tezcan, M. (2006). Cumhuriyetten Günümüze Türk Ailesinin Dünü, Bugünü, Geleceği (Sosyo-Kültürel Açıdan). Http://Turkoloji.Cu.Edu.Tr/Genel/Tezcan_Aile.Pdf, (E.T. 01.09.2018), 1-9.
25. Yurdakal, H. İ. ve Soyuçok, M. (2016). Sınıf Öğretmeni Adaylarının Şiddet Gören Öğrencilere Yönelik Alınacak Önlemlere ve Eğitim Uygulamalarına İlişkin Görüş ve Düşünceleri. *ZFWT,* 8 (2), 285-307.

CHAPTER 7

# 112 KOMUTA KONTROL MERKEZİ VE ACİL SAĞLIK HİZMETLERİ İSTASYONLARI ÇALIŞANLARINDA ÇALIŞMA ORTAMI SORUNLARI VE BU SORUNLARIN YAŞAM KALİTELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

**Arslan SAY**[1]

## GİRİŞ

Tükenmişlik sendromunun, çalışma ortamında bireyin karşılaştığı sorunlardan kaynaklı olduğunu anlatan çalışmalar; olgunun hem birey hem de kurumlar açısından olumsuz etkilerini gözler önüne sermesi ve çalışma ortamında tükenmişliğe neden olan olumsuzlukları azaltabilecek koşulların belirlenmesi açısından oldukça önemlidir (1,2).

Sağlık hizmetlerinde hizmeti alanlar gibi hizmeti sunanların da bazı beklentileri vardır. Sağlık kurumlarında hizmet kalitesinin arttırılması ve hedeflerine ulaşabilmesi için personelin istekli, etkin ve verimli çalışması zorunludur (3). Sağlık kuruluşlarının en hareketli, yoğun, stresli, karmaşık bölümü olan, yaşamın kurtarılmasının hedeflendiği, acil girişim gerektiren hastaların değerlendirildiği, tedavi ve bakımının yapıldığı acil hastane öncesi birimlerde çalışan Acil Tıp Teknikeri (ATT), paramedik ve diğer ambulans içi sağlık çalışanları, aşırı hasta sirkülasyonu, hasta ölümleri, yetersiz araç-gereç, uzun çalışma saatleri, yetersiz sayıda çalışan, ekip içi yaşanan sorunlar, hızlı tanı konulması ve tedavi gerektiren yaşam riski olan hastalar ve hasta yakınları ile uğraşma, şiddet, uyku düzenin bozulması gibi olumsuz faktörler nedeni ile tükenmişlik açısından riskli grup kabul edilmektedir (4,5). Bunu önlemek amacı ile çalışma ortamlarının maksimum çalışma verimini alma amaçlı dizayn edilmesi ve bunun sonun da daha iyi yaşam kalitesine sahip olmaları gerekir (4,5). Çünkü iş kolu olarak düşündüğümüzde 112 acil sağlık hizmetleri çalışanlarında, yoğun çalışmaları, her an nasıl bir göreve çıkacaklarını bilememenin tedirginliği içinde olmaları, ilk olay anı ve olayın heyecanın verdiği sebeplerle tükenmişlik ve memnuniyetsizlik artmakta ve çalışanların motivasyonları düşmektedir.

Sistemin hastane öncesi acil yardım hizmeti olması nedeni ile motorize ekipler halinde çalışılması beraberinde çalışma ortamı risklerini de getirmektedir. Son zamanlarda çeşitli illerde yaşanan ölümlü ambulans kazaları ve acil servislerde sağlık personeline yönelik saldırılar, acil sağlık hizmetlerinde (ASH) çalışan sağlık personelinin yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (6). Yapılan çalışmalar ASH'de çalışanlarının çok çeşitli mesleksel risk etmenleri ile karşılaştığını göstermektedir (7,8).

1 Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,Amasya

Bu risklerin belirlenmesi, çalışma ortamı sorunlarının anlaşılması ve bunların çalışanların yaşam kaliteleri üzerine etkilerinin araştırılması için bu araştırmayı yapıyoruz.

## GEREKÇE VE YÖNTEM

Bu araştırma, Amasya il merkezindeki, il ambulans servisi başhekimliği, KKM (Komuta Kontrol Merkezi), şube, şehir merkezindeki ve ilçelerdeki 112 ASH istasyonlarında çalışan, paramedik, ATT, şoför diğer sağlık personeli (hemşire, sağlık memuru, ebe) ve memurların çalışma koşulları ve iş memnuniyetlerinin değerlendirilmesine yönelik 2017 yılı ikinci yarısında yapılmış tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Araştırmaya, çalışmanın yapıldığı sırada sıralanan yerlerde görev yapmakta olan toplam 227 kişiden 173'ü katılmıştır. Örnek alınmamış, evrenin tamamına erişilmesi planlanmıştır. Anket formları sıra ile 112 ASH istasyonlarına gidilerek; KKM, şube, teknik destekte görev yapanlar ile yüz-yüze görüşülerek yapılmıştır. Ankete geçilmeden önce gerekli açıklama yapılmış ve anket uygulaması ortalama 12 dakika sürmüştür. Çalışmada kullanılan ölçme araçlarının oluşturulabilmesi için ulusal ve uluslararası literatürden yararlanılarak amacına uygun iki ölçme aracı hazırlandı. Birinci ölçme aracı katılımcıya ilişkin sosyodemografik bilgileri, ikincisi de mesleksel risk etmenleri bilgi düzeyi değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Araştırmada veri toplama araçları olarak 13 sorudan oluşan; cinsiyet, yaş, okul, medeni durum, çocuk sayısı, meslekte çalışma süresi, sosyoekonomik gelir yeterliliği, deneyim, ek görev ve yöneticilik görevlerini sorgulayan sosyo-demografik soru formu kullanıldı. Memnuniyet soruları; 7 ana başlık altında kendi alt dalları olan sorulardan oluşmuştur. 5; çok memnunum, 4; memnunum, 3; orta, 2; az memnunum, 1; hiç memnun değilim kavramlarını karşılar. Memnuniyet sorularının olduğu kısımda toplam soru sayısına bakılarak toplam puan belirlenmiştir. Yani ortalaması en fazla 50 olan memnuniyet soruları ile ortalaması 25 olan memnuniyet sorularında ortalama değer soru sayısına bağlı olarak değişmektedir. 10 tane soru olan memnuniyet soruları en fazla 50 puan en az 10 puan getirecektir. Bu memnuniyet sorularının cevapları SPSS 15.0 Programında puanlanarak değerlendirilmiştir. Veriler ortalama (±) standart sapma, frekans dağılımı yüzde olarak sunulmuştur. İstatistiksel analizde ölçümle belirtilen değişkenler için Varyans analizi ve t-testi kullanılmıştır. $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## SONUÇ

Çalışmaya katılan 112 komuta kontrol merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonları çalışanlarında yapılan bu araştırmaya 227 kişiden çalışmayı kabul eden 173 kişi katılmıştır. Katılmayan kişilerin nöbet izni, hastalık veya yıllık izin gibi nedenlerle katılmadığı belirlenmiştir. Araştırmaya katılan çalışanların 111'i (%64,2) kadın, 62'si (%35,8) erkektir (Tablo. 1).

Yine katılanların yaşlarının dağılımına baktığımız da en büyük gurubun 29-33 yaş gurubuna ait olduğunu ve 65 (%37,8) kişiden oluştuğunu görüyoruz. İkinci sırada 33 yaşından fazla 38 kişi (%22,0), üçüncü sırada ise 24-25 yaş grubundaki 37 (%21,5) kişi görülmektedir (Tablo. 1).

**Tablo.1** *Çalışanların cinsiyet ve yaş dağılımı*

| **Cinsiyet** | **n** | **%** |
|---|---|---|
| **Erkek** | 62 | 35,8 |
| **Kadın** | 111 | 64,2 |
| **Toplam** | **173** | **100,0** |
| **Yaş** | | |
| **20-23** | 17 | 9,9 |
| **24-25** | 37 | 21,5 |
| **26-28** | 15 | 8,7 |
| **29-33** | 65 | 37,9 |
| **33'den fazla** | 38 | 22,0 |
| **Toplam** | **172** | **100,0** |

Çalışanlara eğitim durumları sorulduğunda 70'i (%40,5) Sağlık Meslek Lisesi çıkışlı olduklarını, 72'si (%41,6) Ön lisans Eğitimi veren Meslek Yüksekokulu mezunu olduklarını, 29'u (%16,8) ise 4 yıllık lisans eğitimi veren bir üniversite mezunu olduklarını ifade etmişlerdir. 2 (%1,1) çalışan ise yüksek lisanslarının olduğunu beyan etmiştir.

Çalışanlara yöneltilen "medeni durumunuz?" sorusuna 126 kişi (%72,8) evli olduklarını, 47 kişi (%27,2) ise bekar olduklarını beyan etmişlerdir.

Çocuk sayıları sorulduğunda ise çocukları olan 126 kişiden 37'si (%21,6) bir çocukları olduğunu, 52'si (%30,4) iki çocukları olduğunu, 8'i ise (%4,7) üç ve daha üzeri sayıda çocukları olduğunu beyan etmişlerdir.

"Okul öncesi dönemde çalışmadığınız zamanlarda çocuğunuz var mıydı?" sorusuna ise 70 kişi (%40,7) var, 102 kişi ise (%59,3) yok cevabını vermişlerdir.

"Çocuklarınız dışında bakmakla yükümlü olduğunuz kimse var mı?" sorusuna ise var cevabı veren 28 kişi (%16,5), yok cevabını veren ise 142 kişi (%83,5) dir (Tablo. 2).

**Tablo.2** *Medeni durum ve çocuk sayısı ile ilgili sorulara verilen cevaplar*

| Medeni Durum | n | % |
|---|---|---|
| Evli | 126 | 72,8 |
| Bekar | 47 | 27,2 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Çocuk sayısı | | |
| Yok | 74 | 43,3 |
| 1 çocuk | 37 | 21,6 |
| 2 çocuk | 52 | 30,4 |
| 3 ve daha fazla | 8 | 4,7 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Başka bakmakla | | |
| Var | 28 | 16,5 |
| Yok | 142 | 83,5 |
| Toplam | 170 | 100,0 |

Meslekleri ile ilgili sorular yönelttiğimiz de ise, "mesleğinizde toplam çalışma süreniz ne kadar?" sorusuna 102 (%59,6) kişi 5-10 yıl arası cevabı vererek birinci sırada yer almıştır. İkinci sırada 11-15 yıl arası cevabı veren 32 (%18,7) kişi, üçüncü sırada ise 5 yıldan az cevabı veren 31 (%18,1) kişi yer almıştır.

Çalışmaya katılan 112 komuta kontrol merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstas-

yonları çalışanlarına "aylık kişisel geliriniz sizce nasıl?" sorusuna ise katılımcıların 145'i (%84,3) orta düzeyde, 17'si (%9,9) düşük düzeyde, 10'u (%5,8) ise yüksek olduğu cevabını vermişlerdir. "Günlük çalışma süreniz ortalama ne kadar?" sorusuna ise katılımcıların 87'si (%50,6) sekiz saat cevabı verirken 80'i (%46,5) sekiz saat den fazla, 5 (%2,9) kişi ise sekiz saat den az cevabı vermişlerdir.

Çalışmaya katılan 112 komuta kontrol merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonları çalışanlarına "yönetici göreviniz var mı?" sorusu yöneltildiğinde 12 (%7,0) kişi var, 160 (%93,0) kişi ise yok cevabı vermişlerdir.

Yöneltilen "çalıştığınız kurumda ek görevler alıyor musunuz?" sorusuna katılımcılar dan 103 (%59,9) kişi "yok" cevabını verirken, 53 (%30,3) kişi diğer görevlerde yer aldığını, 12 (%6,9) kişi eğitim çalışmalarında görev aldığını, 3 kişi (%1,7) komisyonlarda yer aldığını, 2 kişi (%1,2) ise kalite çalışmalarında görev aldıklarını belirtmişlerdir (Tablo.3).

"Çalıştığınız kurumun kişisel bilgi, becerileri ve yetenekleri geliştirici özeliği var mı?" sorusuna 90 kişi (%52,3) yok cevabı verirken, 82 kişi (%47,7) var cevabı vermişlerdir.

112 komuta kontrol merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonları çalışanlarına yöneltilen "melek seçimi tercihinizi nasıl yaptınız?" sorusuna katılımcılardan 96'sı (%55,8) kendi isteğim ile cevabını verirken, 38'i (%22,1) ailemin isteği ile, 27'si (%15,7) iş olanağı sebebi ile, 11'i ise (%6,4) diğer sebeplerden dolayı cevaplarını vermişlerdir (Tablo.3).

Çalışanlara yöneltilen "meslek seçiminiz size uygun mu?" sorusuna 91 çalışan (%52,9) uygun, 17 çalışan (%9,9) uygun değil ve 64 çalışan (%37,2) ise kısmen cevabı vermişlerdir. Çalışmaya katılan 112 komuta kontrol merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonları çalışanlarına yöneltilen "mesleğinize bağlı mısınız?" sorusuna ise çalışanlardan 107 kişi (%62,2) bağlı olduklarını, 47 kişi (%27,3) kısman bağlı olduklarını, 18 kişi (%10,5) ise bağlı olmadıklarını belirtmişlerdir. Yine yöneltilen "mesleğiniz size olanaklar sağlıyor mu?" sorusuna ise 63 kişi (%36,6) evet, 39 kişi (%27,7) hayır, 70 kişi (%40,7) ise kısmen cevabı vermişleridir (Tablo.4).

**Tablo.3** Çalışanların toplam çalışma süreleri, kişisel gelirleri, çalışma süreleri, yönetici görevleri, ek görev alıp almadıkları, kurumun kişisel becerileri geliştirip geliştirmediği ve meslek seçimleri ile ilgili cevapları

| Toplam Çalışma süresi | n | % |
|---|---|---|
| 5 yıldan az | 31 | 18,1 |
| 5-10 yıl | 102 | 59,6 |
| 11-15 yıl | 32 | 18,7 |
| 16-20 yıl | 2 | 1,3 |
| 21-25 yıl | 4 | 2,3 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Kişisel geliriniz nasıl | | |
| Yüksek | 10 | 5,8 |
| Orta | 145 | 84,3 |
| Düşük | 17 | 9,9 |

| | | |
|---|---|---|
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Çalışma süresi | | |
| 8 saat den az | 5 | 2,9 |
| 8 saat | 87 | 50,6 |
| 8 saat den çok | 80 | 46,5 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Yönetici göreviniz var mı? | | |
| Var | 12 | 7,0 |
| Yok | 160 | 93,0 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Ek görev alıyor musunuz? | | |
| Komisyonda | 3 | 1,7 |
| Kalite çalışmalarında | 2 | 1,2 |
| Eğitim çalışmalarında | 12 | 6,9 |
| Diğer | 53 | 30,3 |
| Ek görevim yok | 103 | 59,9 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Kurum kişisel becerilerinizi geliştiriyor mu? | | |
| Evet | 82 | 47,7 |
| Hayır | 90 | 52,3 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Meslek seçimi | | |
| Kendi isteği ile | 96 | 55,8 |
| Aile isteği ile | 38 | 22,1 |
| İş olanağı sebebi ile | 27 | 15,7 |
| Diğer | 11 | 6,4 |
| Toplam | 172 | 100,0 |

Yine sorulan "çalışmakta olduğunuz birimde çalışma nedeniniz nedir?" sorusuna 110 kişi (%64,0) kendi isteğimle çalışıyorum cevabı verirken, 36 kişi (%20 ,9) uzmanlık alanlarının olduğunu, 21 kişi (%12,2) diğer nedenlerden dolayı çalıştıklarını, 5 kişi (%2,9) ise istekleri dışında çalıştıklarını belirtmişlerdir.

**Tablo 4.** *Meslek seçimi uygunluğu, mesleğe bağlılık ve mesleğin olanak sağlaması ile ilgili soruların değerleri*

| | n | % |
|---|---|---|
| Meslek seçimi uygunluğu | | |
| Uygun | 91 | 52,9 |
| Uygun değil | 17 | 9,9 |
| Kısmen | 64 | 37,2 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Mesleğe bağlılık | | |
| Bağlı | 107 | 62,2 |
| Bağlı değil | 47 | 37,3 |
| Kısmen bağlı | 18 | 10,5 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Mesleğin olanak sağlaması | | |
| Evet | 63 | 36,6 |
| Hayır | 39 | 22,7 |
| Kısmen | 70 | 40,7 |
| Toplam | 172 | 100,0 |

**Tablo.5** *Çalışanların çalışma nedeni, sorun yaşama ve kendini geliştirmek için ne yapıyorsun sorularına verdikleri cevap yüzde değerleri*

| | n | % |
|---|---|---|
| Çalışma nedeni | | |
| Kendi isteğimle | 110 | 64,0 |
| Uzmanlık alanım | 36 | 20,9 |
| Diğer nedenlerden | 21 | 12,2 |
| İstekleri dışında | 5 | 2,9 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Sorun yaşama | | |
| Hiçbir zaman | 21 | 12,2 |
| Nadiren | 103 | 59,9 |
| Sık sık | 41 | 23,8 |
| Daima yaşarım | 7 | 4,1 |
| Toplam | 172 | 100,0 |
| Kendini geliştirme | | |
| Hizmet içi eğitim | 23 | 13,4 |
| Kurs ve seminerler | 129 | 75,0 |
| Diğer faaliyetler | 12 | 6,9 |
| Hiçbir faaliyete katılmam | 8 | 4,7 |
| Toplam | 172 | 100,0 |

Yine yöneltilen "iş yerinizde hangi sıklıkla sorun yaşarsınız?" sorusuna ise103 kişi (%59,9) nadiren sorun yaşadığını, 41 kişi (%23,8) sık sık sorun yaşadıklarını, 21 kişi (%12,2) ise hiç sorun yaşamadıklarını belirtmişlerdir. Sadece 7 kişi (%4,1) her zaman sorun yaşadıklarını belirtmiştir.

Çalışmaya katılan 112 komuta kontrol merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonları çalışanlarına sorulan "mesleğinizde kendinizi geliştirmek için ne yapıyorsunuz?" sorusuna katılımcılardan 129'u (%75,0) hizmet içi eğitimlere katılırım, 23'ü (%13,4) kurs ve seminerlere katılırım, 12'si (%6,9) diğer faaliyetlere katılırım, 8'i (%4,7) ise maalesef hiçbir faaliyette bulunmama cevabı vermiştir (Tablo.5).

Çalışma ortamı ile ilgili sorulara verilen cevaplarda ise; "Hiç iş kazası geçirdiniz mi?" sorusuna evet cevabı veren 31 kişiye (%27,0) karşılık 84 kişi (%73,0) hayır cevabı vermiştir. Evet cevabı verenler arasında çalıştığınız iş de meslek hastalığı veya işe bağlı hastalık geçirme durumunu sorguladığımızda 39 kişi (%36,4) evet, 68 kişi (%63,6) hayır cevabını vermişlerdir (Tablo.6).

**Tablo 6.** *İş kazası, meslek hastalığı veya işe bağlı hastalık geçirme oranları*

| | ***Evet*** | | ***Hayır*** | |
|---|---|---|---|---|
| | ***n*** | ***%*** | ***n*** | ***%*** |
| **İş kazası geçirme** | 31 | 27,0 | 84 | *73,0* |
| **Meslek hast. / İşe bağlı hast** | 39 | 36,4 | 68 | 63,6 |

Yine evet cevabı verenlerde "meslek hastalığı veya işe bağlı hastalık tanımınız nedir? " sorusuna verilen cevaplar arasında bel ağrısı/fıtığı cevabını veren 52kişi (%59,8) başı çekmektedir. İkinci sırada 20 kişi (%) ile stres, üçüncü sırada ise 10 kişi (%) kas ve eklem rahatsızlıkları şeklinde cevaplamışlardır.

Çalışmaya katılan 112 komuta kontrol merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonları çalışanlarına sorulan "Kas-iskelet sistemi hastalığınız var mı?" sorusuna 70 kişi (%66,0) evet, 36 kişi (%34,0) hayır cevabı vermişlerdir. Kas-iskelet sistemi rahatsızlığının bölgesini sorduğumuzda ise 50 kişi (%56,8) bel bölgesi, 22 kişi (%25,0) boyun ve sırt bölgesinde, 9 kişi (%10,2) bacak bölgesinde,5 kişi (%5,7) baş ve boyun bölgesinde, 2 kişi (%2,3) omuz ve kol bölgesinde cevabını vermişlerdir.

| | **Çok sıklıkla** | | **Sıklıkla** | | **Bazen** | | **Nadiren** | | **Hiç** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **f** | **%** | **f** | **%** | **f** | **%** | **f** | **%** | **f** | **%** |
| **Psikolojik olarak kendini kötü hisseder misiniz?** | 12 | 10,6 | 18 | 15,9 | 60 | 53,1 | 22 | 19,5 | 1 | 0,9 |
| **Mesleki bilgi eksikliği endişesi hissediyor musunuz?** | 3 | 2,5 | 2 | 1,7 | 40 | 33,9 | 45 | 38,1 | 28 | 23,8 |
| **Sözlü şiddete maruz kaldınız mı?** | 20 | 16,8 | 33 | 27,7 | 39 | 32,8 | 20 | 16,8 | 7 | 5,9 |
| **Fiziki şiddete maruz kaldınız mı?** | 1 | 0,8 | 1 | 0,8 | 27 | 22,5 | 35 | 29,2 | 56 | 46,7 |
| **Kişiler arası ilişkilerde sorun yaşıyor musunuz?** | 8 | 6,7 | 11 | 9,2 | 44 | 36,2 | 37 | 30,8 | 20 | 16,7 |
| **Çalışma ortamı düzensizlikleri oluşuyor mu?** | 16 | 13,3 | 28 | 23,3 | 43 | 35,8 | 21 | 17,5 | 12 | 10,0 |
| **Kan ve vücut sıvıları ile riskli temasınız oldu mu?** | 17 | 14,3 | 25 | 21,0 | 29 | 24,4 | 27 | 22,7 | 21 | 17,6 |
| **Ampul kırarken yaralandınız mı?** | 2 | 1,7 | 2 | 1,7 | 23 | 29,8 | 34 | 29,3 | 55 | 47,4 |
| **Göze/mukozaya vücut sıvıları veya kan sıçraması yaşadınız mı?** | 2 | 1,7 | 5 | 4,3 | 32 | 27,4 | 37 | 31,6 | 41 | 35,0 |
| **İV girişimde bulunurken yaralandınız mı?** | 2 | 1,7 | 1 | 0,9 | 22 | 18,8 | 39 | 33,3 | 53 | 45,3 |
| **Tıbbi atıkların atılması esnasında temas yaşıyor musunuz?** | 4 | 3,4 | 10 | 8,6 | 19 | 16,4 | 36 | 31,1 | 47 | 40,5 |

**Tablo 7.** Çalışanların mesleki riskleri ve çalışma ortamı ile ilgili sorularının yüzdeleri

Çalışmaya katılan 112 komuta kontrol merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonları çalışanlarına sorulan "İçinde bulunduğunuz ambulansta trafik kazası geçirdiniz mi?" sorusuna ise katılımcılardan 50 kişi (%43,1) evet, 66 kişi ise

(%56,9) hayır cevabı vermişlerdir. Oranın yüksekliği dikkat çekicidir. Yine Tablo 7 de%22,5 oranında bazen fiziksel şiddete uğrarım cevabını çıkması endişe vericidir. Çalışma ortamı düzensizliği olduğunun ifadesinin toplamı %42,4 gibi bir değer ortaya çıkarmıştır. %38,1 gibi bir oran ile mesleki bilgi eksikliği endişesini hissedilmesi önemli bir sonuç olarak ortaya çıkmaktadır.

## TARTIŞMA

Yapılan çalışmalar mobil olarak çalışan Acil Tıp Teknikeri (ATT), paramedik ve diğer ambulans içi sağlık çalışanlarının hemşirelerle beraber diğer sağlık çalışanlarına göre daha fazla stresörle karşılaştığını ve bu nedenle daha fazla tükenmişlik sendromunu yaşama eğilimine sahip olduğunu göstermiştir. Acil birimlerin hastanelerin ve hastane öncesi sağlık hizmetlerinin en yoğun ve stresli bölümü olması ve bu bölümde hizmet veren sağlık personeli, birçok ciddi bireysel stres ve duygusal sorunlar yaşamalarının yanı sıra, çalışma ortamına özgü olumsuz fiziksel koşullar ile kaynakların eksikliği nedeniyle tükenmişlik sendromu etkisi altında kalabilmektedirler. Kötü çalışma koşulları gibi çalışma ortamındaki eksikliklerden dolayı sağlıkları bozulan hastane öncesi sağlık çalışanları, iş gücü kaybına neden olmakta ve en önemlisi de tıbbi hataların artmasına, hastane öncesi sağlık hizmetlerinin kalitesinin düşmesine yol açabilmektedir (9,10).

Diğer yardımcı sağlık personellerinin farklı olarak hasta ile ilk karşılaşan personel olmaları, ilk hayati girişimin sorumluluğunu taşımaları ve meslek tanımları gereği ön tanı koyma zorunluluğu stres kaynağı olarak hastane öncesi sağlık çalışanlarının karşısına çıkmaktadır. Acil servis ve hastane öncesi sağlık çalışanları, sağlık personeli içerisinde ülkemizde şiddet gören öncelikli gruplar içerisinde bulunmaktadır (11). Bundan dolayı hasta ile ilk karşılaşmada vakaların ciddiyetine göre hasta yakınlarının ajitasyonlarının ve haklı endişelerinin getirdiği ortam gerginliği sürekli şiddete maruz kalabilme endişesi taşımaları, görevlerini tam yapamadıklarını belirten hasta yakınlarının şikayetleri bu duyguların artmasına doğal olarak da tükenmişlik duygularının diğer sağlık çalışanlarına göre daha çabuk gelişeceği görülmektedir. Mobil hizmet verilmesi çalışma ortamı düzensizliklerinin yüksek oranda görülmesi (%62,4) durumunu da beraberinde getirmektedir.

Nispeten sağlıksız çalışma ortamları (ambulans içi olarak) hastane öncesi sağlık çalışanlarının fiziksel ve psikolojik sağlığını, ağır iş yükü, uzun çalışma saatleri, düşük profesyonel statü, işyerinde sıkıntılı ilişkiler, profesyonel rolleri yerine getirmekteki sorunlar ve işyerindeki çeşitli tehlikelerle etkileşmektedir. Uzun dönemli iş stresinin kişisel ilişkileri etkilediğini, hastalıktan ötürü iş devamsızlığını, çatışmaları, iş tatminsizliğini, iş bırakma oranını ve verimsizliği artırdığını düşünürsek daha olumlu çalışma ortamlarının oluşturulmasına yönelik gerekli düzenlemelerin yapılması önemlidir. Olumlu çalışma ortamları Acil Tıp Teknikeri (ATT), paramedik ve diğer ambulans içi sağlık çalışanlarının yanı sıra diğer sağlık bakım çalışanlarını da etkilemekte, hizmetlerde mükemmelliği desteklemekte ve hastalarla ilgili daha olumlu sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

# KAYNAKLAR


1. Sürgevil, O. (2006). Çalışma hayatında tükenmişlik sendromu: Tükenmişlikle mücadele teknikleri. Nobel Yayın.
2. Budak, G., & Sürgevil, O. (2005). Tükenmişlik ve tükenmişliği etkileyen örgütsel faktörlerin analizine ilişkin akademik personel üzerinde bir uygulama. Dokuz Eylül Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 20(2).
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, İl Sağlık Müdürlüğü, Afet Organizasyon Birimi; 2009, Kalite Birimi, Bilgi İşlem Birimi, İstatistik Birimi
4. Akyolcu, N., Öztekin, D., & Çelik, S. (2006). Acil Birimlerde" Triyaj" Kimler Tarafından Ve Nasıl Uygulanıyor? Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 14(57), 1-14.
5. Slater, P., & McCormack, B. (2007). An exploration of the factor structure of the nursing work index. Worldviews on Evidence-Based Nursing, 4(1), 30-39.
6. İlhan B. (2006). Sağlık çalışanlarında görülen mesleki hastalıklar veölümler. Toplum ve Hekim. 21:194-96
7. Gershon, R. R., Vlahov, D., Kelen, G., Conrad, B., & Murphy, L. (1995). Review of accidents/injuries among emergency medical services workers in Baltimore, Maryland. Prehospital and disaster medicine, 10(1), 14-18.
8. Maguire, B. J., Hunting, K. L., Guidotti, T. L., & Smith, G. S. (2005). Occupational injuries among emergency medical services personnel. Prehospital Emergency Care, 9(4), 405-411.
9. Browning, L., Ryan, C. S., Thomas, S., Greenberg, M., & Rolniak, S. (2007). Nursing specialty and burnout. Psychology, Health & Medicine, 12(2), 148-154.
10. Ergüney, S., Tan, M., Sivrikaya, S., & Erdem, N. (2001). Hemşirelerin karşılaştıkları mesleki riskler. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 4(1), 63-73.
11. Akdağ, R. (2013). TBMM Araştırma Komisyonu Sunumu, Sağlıkta Şiddet Raporu. Erişim, 21, 2016.

CHAPTER 8

# ÇOCUK KLİNİKLERİNDE ÇALIŞAN SAĞLIK PROFESYONELLERİNİN ÇOCUK İHMALİ VE İSTİSMARINI TANILAMA DÜZEYLERİ[1]

**Oğuz KOYUNCU[2], Pınar TABAKOĞLU[3], Sevda ARSLAN[4]**

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çocuk istismarını "güçlü ya da güvenilir biri tarafından çocuğa, fiziksel ya da duygusal olarak kötü davranılması; çocuğun cinsel olarak istismar edilmesi; ihmal veya ihmalci davranılması ve bunların sonucunda çocuğun sağlığına, yaşamına, gelişimine ya da onuruna zarar verilmesi ya da zarar verilme olasılığının bulunması" olarak tanımlamıştır.Hindistan'da bir tanımda ise çocuk istismarı "bir insan olarak çocuğun onurunu ve değerini indirgeyecek, küçültecek ya da azaltacak bir eylem, bir davranış ya da bir sözcük" olarak tanımlanmaktadır(1). Çocuklara karşı uygulanan istismar vakalarının fiziksel, duygusal, tıbbi, eğitimsel, cinsel, ekonomik istismar ve ihmal olarak sınıflandırıldığı görülmektedir.(2)

Çocuklar ebeveyn ve bakım vericilerine yalnızca barınma, beslenme vb. fiziksel ihtiyaçları değil ayrıca psikolojik ve sosyal ihtiyaçları nedeniyle de gereksinim duyarlar (3). İhmal ve istismar ebeveyn ve bakım verici ve ya herhangi bir yetişkin tarafından uygulanan, çocuğun gelişimine zarar veren, toplumsal ahlak kurallarınca hatalı olduğu kabul edilen eylem veya eylemsizliklerdir (4). Çocuğa kötü davranış dünyanın her tarafında meydana gelen önemli bir problemdir ve kötü davranışın tipi cinsiyet, coğrafi bölge ve diğer etkenlere bağlı olarak değişmekle beraber, %1 ile %35 arasında görülmüş olduğu düşünülmektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bildirimlere bakarak yetişkinlerin çocukluk çağlarında yaklaşık olarak %25'inin fiziksel istismara maruz kaldığı, kadınların %20 'sinin, erkeklerin %8'inin çocukluklarında cinsel istismara uğradığını söyleyebiliriz. Aynı zamanda dünyada çocuk istismarı sebebiyle her yıl 15 yaşın altında 31000 çocuğun hayatını kaybettiği bildirilmektedir. UNİCEF tarafından ülkemizde yapılan ve konusu (2010) çocuk istismarı ve aile içi şiddet olan araştırmaya göre 7-18 yaş grubu çocuklarda, duygusal istismarın %51, fiziksel istismarın %43, cinsel istismarın %3 oranında gözüktüğü belirlenmiştir(6).2011 senesinde Çocuk Koruma Servisleri (Child Protective Services-CPS) aracılığıyla 681.000 çocuk istismarı ve ihmali mağduru çocuk olduğu belirlenmiştir.Genel olarak, mağdurların % 78.5'inin daha öncesinde ihmal yaşadığı, en sık görülen kötü davranış şeklinin ise mağdurların % 9.1'inin cinsel istismar yaşamış olduğu CPS tarafın-

1 Bu çalışma, 2017 yılında Türkiye - Düzce 'de 5-7 Ekim 2017 tarihleri arasında düzenlenmiş olan Uluslararası Çocuk Hakları Kongresinde (CRC-2017) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

2 Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hemşire

3 Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ebe

4 Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi/Hemşirelik Bölümü, Doç. Dr.

dan açıklanmıştır. Ayrıca yine CPS'in yaptığı çalışmalara göre, çocuk istismarı Almanya'da bin kişide 15, İngiltere bin kişide 13.6 ve Hollanda'da bin kişide ise 4.9 sıklıktadır(4). Mahram ve arkadaşları (2013) İran'da yaptıkları araştırmalarında, katılımcıların %66'sının istismar tiplerinden en az bir tanesine maruz kaldıklarını bildirmiş olup; fiziksel ve duygusal istismar ve ihmal prevalansı sırasıyla %5, %60.1 ve %38.3 olarak saptanmıştır (5). Minesota'da sosyal hizmetler ve eğitim yönetimi veri tabanlarının incelenmesiyle yapılan bir araştırmada istismar hikayesi bulunan 10.394 çocuğun % 32'sinin özel eğitim almış olduğu ve bu çocukların da %73'ünün hafif derecede bilişsel ve ya davranışsal yetersizliği olan çocuklar olduğu belirlenmiştir (6).

Ülkemizde çocukluk çağında istismar ve ihmal vakalarının sıklığına bağlı toplumsal tarama araştırmalarının sayısının az olması ve bunun nedeninin ise olayın belirlenmesinin zor olması ve rapor edilmesinde yetersizliklerin bulunmasından meydana geldiği düşünülmektedir. Fiziksel istismarın hala ebeveynler aracılığıyla disiplin amaçlı kullanılması da bildirime engel olmaktadır(6).Ülkemizde yapılan bir çalışmada, çocukların/ergenlerin %22.8'inin fiziksel istismara maruz kaldığı, bu istismarın %17.2'sinin de ebeveynler aracılığıyla meydana getirildiği belirlenmiştir(11). Lise öğrencileri ile yapılan başka bir araştırmada ise ergenlerin %16.5'inin ihmale, %15.8'inin duygusal istismara, %13.5'inin fiziksel istismara ve %10.7'sinin cinsel istismara uğradığı belirlenmiştir(12).Aral'ın araştırmasında,anne veya babası tarafından fiziksel olarak istismara uğrayan %65.7 çocuk belirlenmiştir(13). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2015 verilerine göre suç mağduru çocuk sayısı yılda 122 bini geçmiş ve bunların %10'unu cinsel suçları kapsamıştır. Adalet Bakanlığı'nın 2015 verilerinde ise yılda ortalama 17 bin dava açılmakta ve bu davalar %55 oranında mahkûmiyetle sonuçlanmakta; sonuç olarak yılda ortalama 8 bin çocuğun cinsel açıdan istismar edildiği ifade edilmektedir (14).Bu çalışma verileri buzdağının görünen yüzü olmakla birlikte, toplumsal açıdan saklanmaya ve üstü kapanmaya çalışıldığı için gerçek rakamlar çok daha fazla düşünülmektedir. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde bilimsel veriler olmamakla beraber rakamların daha da çoğaldığı ön görülmektedir (10).

Çocuk ihmali ve istismarının tespitinde en önemlisi "şüphe" dir. Sağlık profesyonelleri bazı olaylarda şüphesinin gereksiz olduğunu düşünebilir veya ebeveynlerinin çocuklarına zarar verebileceğini kabul etmezler. Burada sağlık profesyonellerinin bilgi düzeyi oldukça önemli olmakla birlikte; sağlık kurumuna başvurmada yaşanılan gecikme, hikayede çelişkilerin bulunması, şüpheli travma hikayesi şüphelenilmesi gereken önemli konulardır. Ayrıca tehlike içindeki çocukların belirlenmesi de zamanında tanı konulmasında çok önemlidir. Özel gereksinimli çocuklar, evlilik dışı meydana gelen çocuklar, savaş ve göç mağduru çocuklar, hamile annenin öbür çocuğu, sosyo ekonomik seviyesi ve eğitim seviyesi düşük ailelerin çocukları, üvey ebeveyn ile büyüyen çocuklar, madde bağımlısı ebeveynin çocuğu, istenmeyen hamilelik sonrası olmuş çocuk ihmal ve istismara uğrama açısından yüksek risk altındadır(6).

Sağlık alanında çalışan uzmanların çocuk ihmalini ve istismarını tanılamak görevleridir, sorun ortaya çıkmadan toplumda istismar ve ihmal olaylarını önlemeye çalışmalıdır. Sorunun çözümlenmesi aşamasında sağlık profesyonellerine

önemli sorumluluklar düşmektedir. Sağlık profesyonellerinin bu vakaları erken dönemde belirlemeleri için çocuk ihmali ve istismarı (Çİİ) belirti ve risklerini bilmeleri ve tanılamaları önemlidir.Bu çalışmanın amacı çocuk kliniklerinde görev yapan sağlık profesyonellerinin çocuk ihmali ve istismarını tanıma düzeylerinin belirlenmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma çocuk kliniklerinde (çocuk servisi,çocuk cerrahi servisi,yenidoğan servisi, çocuk acil, pediatri yoğun bakım) görev yapan sağlık profesyonellerinin çocuk ihmali ve istismarını tanıma düzeylerinin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak gerçekleştirildi.

### Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Kliniklerinde görev yapan ve araştırmaya katılmayı kabul eden tüm sağlık profesyonelleri (hekim,hemşire,ebe) araştırmaya dahil edildi.

### Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Ülkemizin batısında yeralan bir Eğitim Araştırma Hastanesi çocuk kliniklerinde Haziran 2017 tarihinde gerçekleştirildi.

### Veri Toplama Araçları ve Soru Formu

Veriler Tanıtıcı Bilgi Formuve Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti veRisklerininTanılanmasıÖlçeğikullanılaraksağlıkprofesyonelleri (n=93) ile yüz yüze görüşülerek elde edildi.. Ölçek A.Uysal tarafından "Çocuk istismarı ve ihmalinin Belirti ve Risklerinin Tanılanmasına'' yönelik olarak geliştirilmiştir.İstismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri (19 madde),çocuk istismarına ilişkin çocuktaki davranışsal belirtiler (15 madde),ihmalin çocuk üzerindeki belirtileri (7 madde),istismar ve ihmale yatkın ebeveyn özellikleri (13 madde),istismar ve ihmale yatkın çocukların özellikleri (5 madde),çocuk istismarı ve ihmalinde ailesel özellikler (8 madde) ile ilgili 6 alt grubu bulunan hemşire, ebe ve hekimlerin farkındalık düzeylerini ölçmeye yönelik toplam 67 maddeden oluşan likert tipi bir ölçektir. Her madde için "çok doğru", "oldukça doğru", "kararsızım", "pek doğru değil","hiç doğru değil" sözcüklerinden oluşan 5 dereceli yanıt seçenekleri mevcuttur.

### Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde; frekans, yüzde, ortalama, onewayanova analiz testi kullanıldı.

### Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapıldığı üniversitenin Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Bilgi edinilen tüm araştırmalarda cevapların gönüllü olarak verilmesi gerektiği için sağlık profesyonellerinin gönüllü katılımlarına önem verilmiştir. Ayrıca, araştırmanın amacı ve elde edilen sonuçların hangi amaçlarla kullanılacağı açıklandıktan sonra onaylar (bilgilendirilmiş onay ilkesi) sözlü olarak alınmış-

tır. Sağlık profesyonellerine, kendileri ile ilgili bilgilerin başkalarına açıklanmayacağı konusunda açıklama yapılmış ve "gizlilik ilkesine" uyulmuştur.

## BULGULAR

**Tablo 1.**-Sağlık Profesyonellerinin Sosyo-demografik Özelliklerine Göre Dağılımı(N=93)

| **Değişkenler** | **%** | **Sayı** |
|---|---|---|
| **Medeni Durum** | | |
| Evli | 73.1 | 68 |
| Bekar | 26.9 | 25 |
| **Çocuk Olup Olmama Durumu** | | |
| Var | 57 | 61.3 |
| Yok | 36 | 38.7 |
| **Mezun Olunan Okul** | | |
| Lise | 10.8 | 10 |
| Önlisans | 28 | 26 |
| Lisans | 43 | 40 |
| Yüksek lisans | 18.3 | 17 |

Araştırma kapsamına alınan sağlık profesyonellerinin yaş ortalaması 33.96±8.76'dır ve minumumyaş 20, maximum yaş ise 60'dır.Sağlık profesyonellerinin %73.1'i evli, %26.9' u ise bekardır ve % 61.3' ünün çocuğu vardır. Sağlık profesyonellerinin eğitim durumuna bakıldığında %18.3'ü yüksek lisans, %43'ü lisans, %28'i önlisans ve %10.8'i lise mezunudur(Tablo 1).

Sağlık profesyonellerinin meslek gruplarına göre dağılımına bakıldığında katılımcıların %64.5'ihemşire, %18.3'ü doktor ve %17,2' si ebedir.

**Tablo 2.** Sağlık Profesyonellerinin Çocuk İhmali ve İstismarı Konusunda Eğitim Alma Durumlarına Göre Dağılımı (N=93)

| **Değişkenler** | **%** | **Sayı** |
|---|---|---|
| **Okulda Eğitim Alma Durumu** | | |
| Evet | 53.8 | 50 |
| Hayır | 46.2 | 43 |
| **Hizmet İçi Eğitim Alma Durumu** | | |
| Evet | 25.8 | 24 |
| Hayır | 74.2 | 69 |

Sağlık profesyonellerinin okul öğrenimleri sırasında çocuk ihmal ve istismarı konusunda eğitim alma durumlarına bakıldığında katılımcıların%53.8'inin eğitim aldığı %46.2'sinin ise eğitim almadığı saptanmıştır.Sağlık profesyonellerinin mesleklerini icra ederken hizmet içi eğitim alma durumlarına bakıldığında ise katılımcıların %25.8'inin eğitim aldığı ve %74.2'nin eğitim almadığı görülmektedir.(Tablo -2)

**Tablo 3**. Sağlık Profesyonellerinin Karşılaştıkları Çocuk İstismarı ve İhmali Türleri ve Çocuk İstismarı ve İhmale Yönelik Görüşleri

| **Değişken** | **%** | **Sayı (n=51)** |
|---|---|---|
| **Karşılaşılan ihmal ve istismar türü** | | |
| Fiziksel ihmal ve istismar | 25.8 | 24 |
| Cinsel ihmal ve istismar | 25.8 | 24 |
| Duygusal ihmal ve istismar | 3.2 | 3 |
| **İhmal ve istismar olgularında zorlanılan konu** | | **(n=47)** |
| Öykü alma | 24.7 | 23 |
| Fizik muayene | 5.4 | 5 |
| Kayıt | 3.2 | 3 |
| Yasal süreç | 8.6 | 8 |
| Diğer | 8.6 | 8 |
| **Kurumda ihmal ve istismar olgularına yönelik prosedür olma durumu** | | **(n=93)** |
| Evet | 28 | 26 |
| Hayır | 11.8 | 11 |
| Bilmiyorum | 59.2 | 55 |
| **İhmal ve istismar olgularında bildirim yapma durumu** | | **(n=93)** |
| Evet | 96.8 | 90 |
| Hayır | 3.2 | 3 |
| **Ayırıcı tanıda kütürel değişikliklerin rolü varmıdır?** | | **(n=93)** |
| Evet | 58.1 | 54 |
| Hayır | 41.9 | 39 |
| **İhmal ve istismar konusu ile ilgili güncel yaklaşımları takip etme durumu** | | **(n=93)** |
| Evet | 33.3 | 31 |
| Hayır | 66.7 | 62 |

Sağlık profesyonellerinin karşılaştıkları istismar durumları ve ihmal ve istismara yönelik tutumlarına bakıldığında %25.8 ile daha çok fiziksel ve cinsel ihmal ve istismarı tanımladıkları görülmektedir. İhmal ve istismar olgularında zorlanılan konu ise %24,7 ile öykü alma kısmı olduğu belirlenmiştir.Çalışmamıza katılan sağlık profesyonellerinin %59.2 ‘si ihmal ve istismar olgularına yönelik prosedürleri bilmediği, karşılaştıkları ihmal ve istismar olgularının %96.8’ini bildirdikleri belirlenmiştir.(Tablo -3)

**Tablo 4.** Sağlık Profesyonellerinin Çocuk İstismar ve İhmalinin Belirti ve Risklerini Tanılama Genel Ölçek ve Alt Ölçek Maddelerine Puan Ortalamalarının Dağılımı (N=93)

| | N | x | Ss |
|---|---|---|---|
| Genel Ölçek Puan Ortalaması | 93 | 3,75 | 0,36 |
| 1-İstismar ve ihmalin çocuktaki fiziksel belirtileri | 93 | 3,84 | 0,41 |
| 2-İstismar ve ihmalin çocuktaki davranışsal belirtileri | 93 | 3,80 | 0,44 |
| 3-İhmal belirtileri | 93 | 3,96 | 0,78 |
| 4-İstismar ve ihmale yatkın ebeveyn özellikleri | 93 | 3,54 | 0,44 |
| 5-İstismar ve ihmale yatkın çocukların özellikleri | 93 | 3,34 | 0,90 |
| 6-Çocuk istismarı ve ihmalinde aile yapısı ile ilgili belirtiler | 93 | 3,78 | 0,53 |

Tablo 4 ‘de sağlık profesyonellerinin çocuk istismar ve ihmalinin belirti ve risklerini tanımlama konusunda bilgi düzeyine ilişkin alt ölçek bilgi puan ortalamaları verilmiştir. Sağlık profesyonellerinin genel ölçek puan ortalaması 3,75±0,36 dır. Genel ölçek puana ortalaması en yüksek 5 olarak belirtilmiştir. Bu ortalama ile karşılaştırıldığında sağlık profesyonellerinin bilgi eksiği olduğu ortaya çıkmıştır. Alt ölçek puan ortalamalarına bakıldığında sağlık profesyonellerinin istismar ve ihmalin çocuktaki fiziksel belirtileri konusunda 3,84±0,41 , istismar ve ihmalin çocuktaki davranışsal belirtileri konusunda 3,80±0,44 , ihmal belirtileri konusunda 3,96±0,78 , istismar ve ihmale yatkın ebeveyn özellikleri konusunda 3,54±0,44, istismar ve ihmale yatkın çocukların özellikleri konusunda 3,34±0,90 , çocuk istismarı ve ihmalinde aile yapısı ile ilgili belirtiler konusunda 3,78±0,53 puan aldıkları görülmektedir.(Tablo 4.)

**Tablo 5.** Sağlık Profesyollerine Ait Sosyodemografik ve Bazı Değişkenler İle Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti ve Risklerini Tanımlama Düzeyleri Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

| **Değişkenler** | N | X | Ss | F | P |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | **93** | | | | |
| Erkek | 11 | 3,52 | 0,42 | 2,89 | **0,01** |
| kadın | 82 | 3,86 | 0,35 | | |
| **Medeni Durum** | **93** | | | | |
| Evli | 68 | 3,71 | 0,35 | 3,33 | 0,071 |
| Bekar | 25 | 3,86 | 0,36 | | |
| **Eğitim Durumu** | **93** | | | | |
| Lise | 10 | 3,83 | 0,37 | 1,218 | 0,308 |
| Önlisans | 26 | 3,65 | 0,38 | | |
| Lisans | 40 | 3,76 | 0,36 | | |
| Yüksek lisans | 17 | 3,85 | 0,30 | | |
| **Meslek** | **93** | | | | |
| Doktor | 17 | 3,76 | 0,40 | 3,133 | 0,24 |
| Hemşire | 60 | 3,70 | 0,32 | | |
| Ebe | 16 | 3,72 | 0,41 | | |
| **Meslekte Çalışma Süresi** | **93** | | | | |
| 1 yıldan az | 2 | 3,6 | 0,24 | 2,078 | 0,10 |
| 1-2 yıl | 7 | 3,75 | 0,49 | | |
| 3-5 yıl | 20 | 3,93 | 0,40 | | |
| 6 yıl ve üzeri | 64 | 3,70 | 0,32 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Hizmet İçi Eğitim Alma Durumu** | **93** | | | | |
| Evet | 22 | 3,79 | 0,33 | 0,158 | 0,69 |
| Hayır | 69 | 3,75 | 0,37 | | |
| **Karşılaştığınız Çocuk İstismarı** | **51** | | | | |
| Fiziksel | 24 | 3,94 | 0,37 | 1,808 | 0,17 |
| Cinsel | 24 | 3,79 | 0,31 | | |
| Duygusal | 3 | 3,65 | 0,14 | | |
| **Güncel Yaklaşımları Takip Etme Durumu** | **93** | | | | |
| Evet | 31 | 3,70 | 0,36 | 1,140 | 0,28 |
| Hayır | 62 | 3,78 | 0,36 | | |

Tablo 5'de Sağlık profesyonellerinin cinsiyete göre aldıkları genel ölçek puan ortalamalarına bakıldığında cinsiyetler arasında istatiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Buna göre kadınlar çocuk ihmal ve istismarı belirti ve risklerini daha kolay tanılamıştır (p=0,10). (Tablo 5.)

## TARTIŞMA

Tüm dünyada çocuk ihmali ve istismar ciddi sağlık sorunu olmakla birlikte bu hususta yeterli olmasa da farklı araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalarda çoğunlukla, çocuk ihmal ve istismarında risk faktörlerinin belirlenmesi, saldırganın tedavi edilmesi, ebeveyn ve mağdurun eğitimi, ilgili kurumun ve uzmanların eğitimi gibi suçu engellemeye yönelik vakalar yer almaktadır. Uzman eğitimlerinin başında da kliniklerde çocuk istismarı olaylarıyla karşılaşma ihtimali yüksek olan hekim, hemşire ve ebelere yönelik eğitimler yer almaktadır. Son senelerde ülkemizde de çocuk istismarının müfredatta yer aldığını ve bu konu ile ilgili mezuniyet sonrası hizmet içi eğitimlerde bir artış söz konusudur (15). Yapılan incelemelerde Türkiye'de buna yönelik sertifikasyon programı yada ulusal çapta hazırlanmış eğitime rastlanmamıştır. Bu çalışmada da sağlık personellerinin okul öğrenimleri esnasında çocuk ihmal ve istismarı konusunda eğitim alma durumlarına bakıldığında katılanların %53.8'inin eğitim aldığı, %46.2'sinin ise eğitim almadığı belirlenmiştir.Sağlık personellerinin mesleklerini yaparken hizmet içi eğitim alma durumlarına bakıldığında ise katılanların %25.8'ininbu konuda bir eğitim programına katıldığı ve %74.2'sinin ise katılmadığı görülmektedir.Türker(2017) ise yaptığı araştırmada aile hekimlerinin %80'ninin, hemşire ve ebelerinse %87.5'unun çocuk ihmali ve isitismarı konusunda eğitim aldığını saptamıştır.Uysal (1996)'ın araştırmasında, hemşirelerin %23,9'u, ebelerin %28,6'sı öğrenimleri esnasında çocuk ihmali ve istismarı konusunda eğitim gördüklerini, hemşirelerin %79,1'i, ebelerin %85,7'si bu konuda bilgi ihtiyacına gereksinim duyduklarını belirtirken (1,15), Kocaer (2006)'in araştırmasında da hekimlerin %48,6'sı, hemşirelerin %27,9'u öğrenimleri esnasında çocuk ihmali ve istismarı konusunda eğitim gördüklerini, ancak hekimlerin %64,4'ü, hemşirelerin %73,7'si gördüklerini bu eğitimin yeterli olmadığını belirtilmiştir(15,16). Yapılan araştırmalara bakıldığında sağlık personellerine çocuk ihmal ve istismarı konusunda gösterilen eğitimin giderek çoğaldığı fakat istenilen seviyede olmadığı, bu konuda bilgi eksikliği olduğu görülmektedir.

Çocuğa yönelik ihmal ve istismarın engellenmesinde başka mühim bir problem de görülen olguların bildirilmemesidir. Bildirimdeki noksanlığın sebebi yüksek oranda nasıl bir prosedür seyredilmesi gerektiği konusundaki bilgi eksikliğidir. Çalışmamıza katılan sağlık personnelleri çalıştıkları kurumda çocuk istismarı ve ihmaline yönelik talimat / prosedür var mı sorusuna %28 evet, %11,8 hayır ve %59,2 bilmiyorum cevabı vermiştir. Bu sonuç çocuk istismarı ve ihmali olgusu yada şüphesiyle karşılaştıklarında nasıl bir prosedür seyretmeleri gerektiğini bilmediklerini göstermektedir. Gölge ve ark. araştırmasında da bu çalışmalardaki bulgularla aynı yönde sonuçlar edinmişlerdir(15).

Çocuk istismarı ve ihmalinin belirti ve riskleri tanılama ölçeği sonuçları cinsiyete göre değerlendirildiğinde genel ölçek ortalamasında kadınlar tarafında anlamlı bir farklılığın olması Kocaer'in araştırmasıyla farklılık göstermektedir(16). Gölge ve ark. çalışmasında "İstismarın çocuktaki belirtileri" ve " İhmalin çocuktaki belirtileri" alt ölçek puanları kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır ve bu bulgu çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Şanyüz (2009)'ün hekimlere yönelik yaptığı araştırmada da istismar tanısı koyduğunu gösteren kadın hekimlerin oranı erkeklere göre daha fazla bulunmuştur (17). Bu sonuç kadınların özellikle çocukların davranışlarını anlamaya daha açık olmalarından kaynaklanabilir(15). Türker(2017) yaptığı araştırmadan genel ölçek puan ortalamasını hekimler ile hemşire ve ebeler arasında farklılıklar olduğunu göstermiştir.Bu araştırmada ise meslekler arasında genel ölçek puan ortalaması açısından anlamlı farklılıklar gözükmemiştir

Yapılan bu araştırma sonucunda aynı ölçeğin kullanıldığı diğer araştırmalarla karşılaştırdığımızda sağlık personellerinin çocuk ihmali ve istismarı konusundaki farkındalıkların da bir artış olduğu görüldü. Sadece "İstismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri" konusundaki farkındalıklarında bir çoğalma gözükürken diğer alt ölçeklerden alınan puanlarda anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Fiziksel belirtilere yönelik bilgi artışının varlığı, gerek öğrenim sırasında gerekse hizmet içi eğitimlerde daha çok bu konuya ağırlık gösterildiğini çocuk ve aile ile alakalı risk faktörleri üzerinde çok fazla durulmadığını düşündürmektedir.Toplumumuzda istismar ve ihmale uğrayan çocuklar ve onların aileleri yaşadıkları travma sebebiyle bu durumu saklama eğilimdedir.Bu nedenle istismar ve ihmal konusundaki yasal süreçlerin başlamasında engeller ortaya çıkabilmektedir. Oysaki çocuk ihmal ve istismarı konusunda çocuk ve aile ile alakalı risk etmenlerinin bilinmesi, istismarın erken dönemde fark edilmesi, örselenmeye fırsat verilmemesi ve tanı aşamasında yarar sağlaması açısından oldukça önemlidir.

## SONUÇ

Sağlık çalışanları istismar ve ihmal vakalarını erken yakaladığında kronik istismardan ve belki de ölümden kurtarmış olacaktır. Sağlık profesyonellerine mezuniyet sonrası çocukistismarıveihmalihakkındahizmetiçieğitimlerverilmesionlarınbukonudakifarkındalığınıartırarakçocuklarınkarşılaştıklarıistismarveihmalierkentanımalarınısağlayacaktır. Erkentanıçocuklarınruhsalvefiziksel-sağlığınıkorumadaçokönemlidir.İhmal ve istismarda tanı için iyi bir öykü alınması, ayrıntılı fizik muayene yapılması ve bunları desteklemek için laboratuar ve güncel görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi son derece önemlidir.

## KAYNAKÇA


1. Southall D, MacDonald R. (2013). ProtectingChildrenFromAbuse: A Neglected but CrucialPriorityForThe International Child HealthAgenda. *Paediatricsand International ChildHealth*, 33: 199-206.
2. Özyürek A, Çetin A, Yıldırım R, Aile Hekimi ve Öğretmenlerin Çocuk İhmal ve İstismarı Konusundaki Görüş ve Tutumları"İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi" "Journal of the Human andSocialSciencesResearches" [itobiad / 2147-1185] Cilt: 7, Sayı: 1 Volume: 7, Issue: 1 2018.
3. Hoşoğlu R. Engelli öğrencilerin ihmal ve istismar düzeyleri. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Samsun,2009.
4. Tıraşçı Y, Gören S. Çocuk istismarı ve ihmali, Dicle Tıp Dergisi.2007; 3 (1):70-74.
5. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Child maltreatment 1. Burdenandconsequences of childmaltreatment in high-incomecountries. Lancet. 2009; 373: 68–81.
6. Bakır E, Kapucu S,Çocuk İhmali ve İstismarının Türkiye'de Yapılan Araştırmalara Yansıması: Bir Literatür İncelemesi,Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2017, 4(2), 13-24.
7. Pirdehghan A, Vakili M, Rajabzadeh Y, Puyandehpour M. Child AbuseandNeglectEpidemiology in Secondary School Students of YazdProvince, Iran. Iran J PsychiatryBehavSci. 2015 December; 9 (4): 2256-2260. doi: 10.17795/ijpbs-2256.
8. Mahram M, Hosseinkhani Z, Nedjat S, Aflatouni A. Epidemiologicevaluation of childabuseandneglect in school-agedchildren of qazvinprovince, iran. Iran J Pediatr. 2013; 23(2): 159–164.
9. Haight W, Kayama M, Kincaid T, Evans K, Kim NK. Theelementary-schoolfunctioning of childrenwithmaltreatmenthistoriesandmildcognitiveorbehavioraldisabilities: A mixedmethodsinquiry. ChildrenandYouth Services Review. 2013; 35 420–428.
10. Child Maltreatment. 2014. http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/fs150/en/ [Erişim Tarihi:10.05.2017 ]
11. Bülbül SH, Ünlü E, Kırlı E, Altuğ Ü. Kırıkkale ilinde adölesanların aile içinde şiddete maruz kalma durumu. Poster Sunumu: 2. Uluslar arası Katılımlı Çocuk İstismarını ve İhmalini Önleme Sempozyumu, Ankara 2008:08-10.
12. Zoroğlu SS, Tüzün Ü, Şar V, Öztürk M, Kora, M, Alyanak B. Çocukluk dönemi istismar ve ihmalinin olası sonuçları. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2001;2: 69-78.
13. Aral N. Fiziksel İstismar ve Çocuk. Ankara, Tek Işık Veb Ofset Tesisleri 1997:48-9.
14. Kılıç A, Özçetin M, Çocuk İstismarı ve İhmalini Önlemede Kanıta Dayalı Yaklaşımlar, Fırat Tıp Dergisi/FiratMed J 2018; 23 (3): 107-112.
15. Güner Şİ, Güner S, Şahan MH. (2010). Çocuklarda Sosyal ve Medikal Bir Problem: İstismar. *Van TıpDergisi,* 17: 108-113.
16. Fontana VJ, Donovan D, Wong RJ. (1963). TheMaltreatmentSyndrome in Children. *N EnglJMed.*, 269:1389-1394.
17. Sarı H, Ardahan E, Öztornacı B, Çocuk İhmal Ve İstismarına İlişkin Son 10 Yılda Yapılan Sistematik Derlemeler,***TAF ,PrevMedBull ,2016 , Vol 15, Issue 6 .***
18. Yarar F, Yarış F, Birinci Basamakta Çocuk İstismarı ve İhmaline Yaklaşım, Turkiye Aile Hekimli.i Dergisi | TurkishJournal of FamilyPractice| Cilt 15 | Say› 4 | 2011.
19. Burç A, Hemşirelerin Çocuk İstismarı Ve İhmalininBelirti Ve Risklerini Tanılama Düzeyleri, Yüksek Lisans Tezi,AtatürkÜniversitesi,SağlıkBilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2014.

20. Sathiadas M. G, Viswalingam A, Vijayaratnam K, Child abuseandneglect in theJaffnadistrict of Sri Lanka – a study on knowledgeattitudepracticesandbehaviorofhealthcareprofessionals, Sathiadas et al. BMC Pediatrics (2018) 18:152
21. World HealthOrganization. Child Maltreatment. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs150/en/.Erişim Tarihi: 21.09.2017
22. Beyazıt U, Ayhan AB. Türkiye'de yapılmış çocuğun mağdur olduğu cinsel istismar olgularını konu alan bilimsel çalışmaların incelenmesi. International Journal of SocialScience 2015;31:443-453.
23. ScrandisDA,Watt M. Child sexualabuse in boys: ımplicationsforprimarycare. TheJournalforNursePractitioners 2014;10(9):706-713.
24. Bilir Ş, Arı M, Dönmez NB, Güneysu S. (1986). 4-12 Yaşları Arasında 16100 Çocukta Örselenme Durumları İle İlgili Bir İnceleme. *Çocuk Gelişimive Eğitimi Dergisi*, 1: 7-14.
25. Preventingchildmaltreatment: A guidetotalkingactionandgeneratingevidence. Geneva:WorldHealthOrganization, 2006. Erişim: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43499/1/9241594365_eng.pdf, (23.04.2017).
26. Uysal A, Çocuk istismarı ve ihmalinin belirti ve risklerini tanımlamada hemşire ve ebelerin bilgi düzeylerinin saptanması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Yüksek lisans tezi,İzmir– 1998.
27. Golge ZB, Hamzaoglu N, TurkB.Assesment of medicalstaffawarenessaboutchildabusea ndneglect.JForMed 2012;26(2): 86-96 doi: 10.5505/adlitip.2012.36349.
28. Burç A, Tüfekçi FG, hemşirelerin çocuk istismarı ve ihmalinin belirti ve risklerini tanılama düzeyleri, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt: 6 • Sayı: 3 • Temmuz 2015.
29. Kocaer Ü. Hekim ve hemşirelerin çocuk istismarı ve ihmaline yönelik farkındalık düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2006.
30. Yılmaz B.Bir Hastanede Çalışan Hemşirelerin Çocuk İhmal Ve İstismarına Yönelik Bilgi Ve Yaklaşımlarının İncelenmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi,Ankara,2015.
31. Geçkil E. Çocuklarda Fiziksel İstismar Ve Hemşirelik Yaklaşımı, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, GÜSBD 2017; 6(1): 129 – 139.
32. Sarı H, Ardahan E, Öztornacı B, Çocuk İhmal Ve İstismarına İlişkin Son 10 Yılda Yapılan Sistematik Derlemeler,***TAF ,PrevMedBull ,2016 , Vol 15, Issue 6***
33. Koç F,Halıcıoğlu O,Akşit S, *Hangi Bulgular Fiziksel İstismarı Düşündürür?,*TheJournal of PediatricResearch 2014;1(1):1-5.
34. Akcan A,DemiralayŞ,Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin Çocuk İhmal Ve İstismarına İlişkin Algıları, Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi, Aralık 2016 Cilt:5 Özel Sayı Makale No: 32.

CHAPTER 9

# BEHÇET SENDROMU VE SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

**Gülin SÜNTER**[1]

## GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH), 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanan idiyopatik, kronik, tekrarlayıcı, multisistem, vaskuler ve inflamatuar bir hastalıktır. (1). Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterlerine göre tekrarlayan oral aft haricinde genital ülserler, cilt lezyonları, göz lezyonları ve pozitif paterji testinden herhangi ikisinin mevcudiyeti tanı için yeterlidir. (2) (Tablo 1). BH etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Farklı coğrafik bölgelerde daha yüksek prevelansta gözlenmesi ve farklı klinik alt tiplerinin mevcudiyeti BH'nın daha ziyade Behçet Sendromu (BS) olarak isimlendirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. (3).

## EPİDEMİYOLOJİ

Behçet Sendromu'nun prevelansı, Orta Doğu, Akdeniz, Uzak Doğu ve Merkezi Asya ülkeleri gibi tarihi 'İpek Yolu' 'nu çevreleyen ülkelerde daha yüksektir. Bu bölgelerde BS'nun prevelansı, 100000'de 17-420 arasında değişmekteyken Avrupa ülkelerinde 1-7/100000'dir (4). Ülkemizin çeşitli bölgelerinde yapılan beş ayrı çalışmada hastalığın sıklığının 100.000 erişkinde 20 ile 421 arasında olduğu bildirilmiştir (5, 6). Ayrıca, BS prevalansı kuzey bölgelerden güney bölgelere doğru gidildikçe artış gösterir. Birleşik Krallık'ta prevelansı 0,64/100000 iken, bu oran İspanya'da 6,4/100000, İtalya'da 3,8-15,9/100000 arasında değişmektedir. Avrupa'da Türk göçmenlerin çoğunlukla bulunduğu Almanya ve Hollanda gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda, bu bölgedeki göçmen popülasyonda saptanan BS prevalansı genel bölge halkı popülasyonundan yüksek iken göçmenlerin menşei olan ülke prevelansından ise daha düşüktür (7,8). Rotterdam'da yürütülen bir çalışmada göçmen kökenli hastaların küçük bir bölümü (14/72 hasta (%19)) Hollanda'da doğmuştu. BS için endemik bölgelerden bu bölgelere göçen bireylerin 2. ve 3. Kuşak bireylerinin zaman içerisinde değerlendirilmesi, çevresel faktörlerin patogenezdeki rolünün önemini anlamakta daha etkili olacaktır. Fransa'da yürütülen farklı bir çalışmada, Paris'te yaşayan Kuzey Afrika ve Asya kökenli göçmen bireylerde BS prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Bu bireylerin Fransa'da doğmuş olması yada 15 yaşından önce yada sonra göçmüş olması BS prevalans oranlarında farklılık yaratmamıştır. Bu çalışma diğer çalışmaların aksine BS patogenezinde herediter özelliklerin önemine vurgu yapmıştır (9). Amerika Birleşik Devletleri'de Avrupa gibi BS'u prevelansının düşük olduğu ülkelerden olmakla birlikte endemik alanlardan aldığı göçler nedeni ile BS prevalansının artmakta olduğu dikkati çekmektedir (10).

BS sıklıkla 3. ve 4. dekadda ortaya çıkmakla birlikte çocukluk döneminde bildirilen vakalar da mevcuttur (11). Erkekler ve kadınlar arasında hemen hemen

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

eşit oranda görülmektedir. Erkekler daha kötü prognaza sahiptirler (4). BS'nun klinik özellikleri bölgesel farklılıklar gösterebilir (12). Örnek olarak gastrointestinal sistem tutulumu Kore ve Japonya'daki BS hastalarında %30 oranında görülürken bu oran Akdeniz Bölgesi'nde %1-2 oranına düşmektedir (13).

## ETYOPATOGENEZ

BS'nun etyopatogenezi net olarak bilinememekle birlikte genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immun mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın genetik olarak duyarlı bireylerde bir enfeksiyon ajanı tarafından tetiklendiği ve yoğun inflamatuar yanıt sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (14). Yoğun inflamatuar yanıtın hem doğal hem de edinilmiş immun sistem aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (15). Ancak bu hiperaktif inflamatuar yanıtın otoimmün süreçler sonucunda mı yoksa otoinflamatuar süreçler sonucunda mı ortaya çıktığı ile ilişkili tartışmalar sürmektedir (14).

Streptococcus sanguinis BS'lu hastaların oral florasında en sık saptanan bakteriyel ajandır. S.sanguinis'e karşı oluşan antikorlar belirgin olarak BS'lu bireylerde daha yüksektir. BS'nun otoimmun nedenler ile ortaya çıktığını destekleyen laboratuar bulgularından bir kısmı, Streptococcus sanguinis, Mycobacterium tuberculosis ve çeşitli otoantikorlar ile ilişkili ısı şok proteinleri (HSP) tarafından indüklenen T hücrelerinin proliferasyonudur (3). Ancak bu antikorların BS'nun nedeni olmaktan ziyade doku hasarının sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lule ve arkadaşları da otoimmun hastalık teorisini destekler şekilde, insan ve fare nörofibrillerine karşı oluşan ve bakteriyel HSP-65 ile cross-reaktivite oluşturan antikorlar saptamıştır (16). Sonuç olarak, bakteriler tarafından salınan HSP'lerin otoimmun yanıtı tetiklemesi, moleküler benzerlik yoluyla inflamasyonu başlatıp sonuç olarak ta BS'u gibi multisistem tutulumlu otoinflamatuar bir hastalığa neden oluyor olabilir. BS'unun sadece otoimmun bir hastalık olmadığını destekler nitelikte farklı bulgular da mevcuttur. Hastalıkta erkek karakter baskınlığı, diğer otoimmun hastalıklarda görülen spesifik antijen veya antikorun olmayışı, diğer otoimmun hastalıklarla birliktelik göstermemesi bu bulgulardan bazılarıdır (17). Diğer taraftan BS patogenezinde otoinflamatuar teoriyle örtüşmeyen durumlar da vardır. Otoinflamatuar hastalıkların hemen tamamı çocukluk döneminde başlarken BS'u sıklıkla pubertadan sonra başlar. Vaskulit, otoinflamatuar hastalıklar için belirgin bir bulgu değilken BS'unun önemli bir kısmında saptanır. Ayrıca IL-1beta'yı hedef alan tedaviler otoinflamatuar hastalıklarda etkin iken BS'da etkin değildir.

## GENETİK FAKTÖRLER

BS'lu hastaların birçoğu aile öyküsü olmayan sporadik vakalardır. Ancak, BS'lu vakaların akrabalarında hastalık görülme oranı genel popülasyondan yüksek saptanmıştır. Genetik duyarlılığın önemini vurgular şekilde BS'lu bireylerin kardeşlerinde hastalık görülme oranı %4-10 arasında değişmektedir (18, 19). BS'u major histocompatibility complex (MHC) HLA-5 alleli ve daha spesifik olarak ta HLA-B51 alleli ile ilişkilidir (20). HLA-B51/B5 prevelansı, Asya, Orta Doğu ve Güney Avrupa bölgelerinde daha yüksek, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha düşüktür. Genel olarak HLA B5 genotipi BS'lu hastaların %40-65'inde mev-

cut iken aynı etnik özellikleri taşıyan kontrol grubunda ise %10-20 oranında saptanmıştır (20). Ayrıca, HLA-B5/B51 prevelansı, NöroBehçet Sendromu (NBS)' u olan bireyler ile nörolojik tutulumu olayan BS'lu bireyler arasında farklılık göstermemektedir. Sonuç olarak, HLA B51 alleli BS'lu hastaların 2/3'ünde mevcut olsa dahi pozitiflik oranının bölgesel olarak ve BS'u tutulum tipine göre de farklılık gösterebildiği akılda tutulmalıdır (21).

## NÖROBEHÇET SENDROMU: Klinik özellikler

Behçet Sendromu'nda nörolojik tutulum en korkulan tablolardan bir tanesidir. NBS prevelansı %2,5-49 gibi farklı oranlarda bildirilmiştir (22, 23). Bu farklılığın nedeni muhtemelen coğrafik ve etnik dağılım ile ilişkili olmakla birlikte kullanılan tanı kriterleri ile de ilişkilidir. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda bu oran %5-7 arasında değişmektedir. (24, 25). Ancak hastaların zaman içinde izlemi esnasında bu oran kadınlarda 5,6'ya erkeklerde %13'e kadar artmaktadır (12). BS olan vakaların değerlendirildiği bir otopsi serisinde %20 oranında nörolojik tutulum ile ilişkili bulgular saptanmıştır (26). NBS genellikle 30'lu yaşlarda, BS tanısı koyulduktan yaklaşık 5 yıl sonra ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık saptanır. BS'daki gastrointestinal sistem etkilenimi ve major vaskuler tutulum gibi ciddi tutulum tiplerinde de erkek cinsiyet baskınlığı belirgindir (27,22).

Tanı için 'Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR)' tanı kriterleri 2014 yılında geliştirilmiştir (28) (Tablo 2). Bu kriterlere benzer olarak 2001 yılında Cerrahpaşa NBS Tanı Kriterleri'de bildirilmiştir (24).

NöroBehçet Sendromu klinik tutulum şekli genellikle Merkezi Sinir Sistemi ile ilişkilidir. Parankimal NBS ve dural sinus trombozu olmak üzere iki grupta ele alınabilir (22). Bu iki klinik durumun aynı hastada görülmesi oldukça nadirdir. Transvers miyelit, longutidunal uzun seyirli transvers miyelit veya lomber myeloradikülit spinal kord tutulum şekilleridir (29). Daha nadir olarak, küçük damar yada büyük damar hastalığına bağlı iskemik inme, parankimal lezyon olmaksızın aseptik menenjit, arteriel diseksiyon, anevrizma, optik nöropati, polinöropati ve myozit gibi klinik tablolar ile ortaya çıkabilir (30, 31, 32, 33, 28). Ayrıca NBS'unda davranışsal değişiklik, bipolar bozukluk, akut psikoz, iç görü kaybı, disinhibisyon, amnezi, kognitif değişiklik gibi nöro-davranışsal tutulum gözlenebilir (27, 34, 35).

## Parenkimal NBS

NBS vakalarının yaklaşık %75-80'ini oluşturur (24). Beyin parankiminin tutulumunu içeren inflamatuar bir süreçtir. Genellikle beyin sapını daha nadir olarak ta hemisferik lezyonlara ve omurilik tutulumuna neden olur. Parankimal NBS, en sık baş ağrısı, dizartri, ataksi, hemiparezi gibi bulgulara eşlik edebilen bilişsel ve davranışsal değişiklikler ve sfinkter disfonksiyonu ile prezente olurlar. Semptomların başlangıcı günler ve haftalar içerisinde ilerler (22). Duyusal semptomlar ve kranial sinir sistemi ile ilişkili bulgular daha nadir meydana gelip genellikle ana klinik tablonun oluşumu piramidal ve serebellar sistem tutulumu ile ilişkilidir. Olguların yaklaşık %10'unda Multiple Skleroz benzeri bir klinik tablo gözlenebilir. Ayrıca belirgin nörolojik semptom varlığı dışında yapılan nörolo-

jik muayeneler esnasında saptanan minimal nörolojik muayene bulguları (refleks asimetrisi, vibrasyon süresinde kısalma gibi) saptanabilir. Bu tür nörolojik tutulumun nörolojik olarak önemi net olarak bilinmemekle birlikte yapılan bir çalışmada bu tip hastaların uzun dönemli izlemi sonrasında belirgin bir özürlülüğün gelişmediği bildirilmiştir (36). Klinik semptomların ortaya çıkışından sonra ataklar ve remisyonlarla seyredebildiği gibi primer veya sekonder olarak ilerleyici seyir de gösterebilir. NBS hastalarında parenkimal tutulum, spinal kord tutulumu, birden fazla lezyonlu tutulum, klinik olarak ataksi ve dizartrinin ön planda oluşu, BOS incelemesinde artmış protein ve hücre mevcudiyeti, atak sayılarının fazla olması yada ilerleyici seyir kötü prognostik belirteçlerdir (22, 24).

### Olgu 1

1985 doğumlu kadın hasta, 2 yıldır mukokutanöz semptomların ön planda olduğu BS tanısı ile takipli, 1 yıl önce çift görme, dengesizlik, yüzde uyuşma nedeni ile çekilen MRG leri parankimal NBS ile uyumlu olarak değerlendirilip tedavisine intravenöz 1000 mg/gün metilprednizolon ile başlanıp azatioprine 3x50 mg, prednol 1x64 mg ile devam edildi

(Şekil 1).

### Olgu 2

39 yaşında kadın hasta, 5 yıldır BS tanısı ile takipli. Şiddetli baş ağrısı, konuşma bozukluğu ve jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi üzerine çekilen kranial MRG incelemesinde bilateral hipokampüslerde T2 ve flair ağırlıklı incelemelerde sinyal artışı saptandı. Hastanın yapılan BOS incelemesinde enfeksiyon paneli negatif saptanmış olup ayrıca paraneoplastik ve otoimmun panel sonuçları da normal olarak saptanmıştır. Hastanın tedavisine azathioprine 3x50 mg ve prednol 1x32 mg ile devam edilmektedir (Şekil 2).

### Non-Parenkimal NBS: Dural Sinüs Trombozu

NBS'nun ikinci en sık ortaya çıkış şekli olup yaklaşık %15 oranında ortaya çıkar. Şiddetli başağrısı en sık saptanan bulgudur ve haftalar içerisinde ortaya çıkar. Sıklıkla papilödem saptanır, 6. kranial sinir paralizi eşlik edebilir (24). Bu hastalarda derin ven trombozu yada pulmoner arter anevrizması gibi damarsal tutulum daha sık saptanabilir (22). Sıklıkla pediatrik popülasyonda saptanan NBS'u tipidir (37). En sık tutulan sinüsler, superior ve sagittal sinüslerdir (38). Bilinç bozukluğu, epileptik nöbetler, venöz enfarktlar ve buna bağlı nörolojik bulgular diger nedenler ile ortaya çıkan dural sinus trombozloruna (DST) göre daha nadirdir (39). BS'a bağlı dural sinus trombozunun daha yavaş süreçte geliştiği düşünülmektedir. Yeşilot ve ark.ları, klinik bulguların başlangıcından BS'a bağlı DST tanısına kadar geçen süreyi 61 gün, diğer nedenlere bağlı DST tanısına kadar geçen süreyi 6 gün olarak saptamışlardır. Parankimal NBS ve dural sinus trombozu çok nadiren aynı hasta da ortaya çıkabilir. Ayrıca farklı yaş gruplarında görülmeleri, BS'nun diğer bulgularının farklı tiplerinin iki klinik tutuluma eşlik ediyor olması bu iki tablonun patogenezinin farklı olduğunu göstermektedir (40). DST'unun prognozu parenkimal tutuluma göre çok iyidir.

## Olgu 3

33 yaşında erkek, 6 yıldır BS tanısıyla takipli. 1 yıl önce şiddetli baş ağrısı ve bulanık görme şikayeti nedeniyle çekilen kranial MRG venografisinde sinüs sagittalis superior ½ proksimal kısmı, sağ transvers ve sigmoid sinüs ile sol transvers sinüs proksimalinde tromboz ile uyumlu bulgular saptanmıştır (Şekil 3).

## Diğer Nörolojik Sendromlar

NBS'da arteriyel sistem tutulumu nadirdir. Vertebral arter diseksiyonu ve trombozu, karotis arter oklüzyonu, intrakranial anevrizma, intrakranial arter vasküliti ve buna bağlı inme olguları bildirilmiştir (32,33). İntrakranial hemoraji oldukça nadirdir. Kocer ve ark.'ı arteriyel tutulumun sıklıkla kranioservikal bölgenin ekstraserebral alanlardaki arterlerini etkilediğini bildirmiştir (41).

Optik nöropati diğer nadir tutulum tiplerinden birisidir. Etyolojisinde iskemik yada inflamatuar mekanizmalardan hangisinin daha ön planda olduğu net bilinmemekle birlikte, daha çok tekrarlayıcı inflamatuar seyirde olduğu düşünülmektedir (42).

BS'da depresyon ve anksiyete sıklıkla saptanan psikiyatrik semptomlardır. Bunun haricinde BS'lu bazı hastalarda öfori, disinhibisyon, içgörü kaybı, hastalıklarının farkında olmama, psikomotor ajitasyon ve retardasyondan oluşan bir nörodavranışsal sendrom görülmektedir. Bu durum, NBS klinik bulgularının başlangıcında görülebildiği gibi, NBS'dan yada kortikosteroid tedavisinden bağımsız olarak ta ortaya çıkabilir. Bu durum Nöro-Psiko-Behçet olarak adlandırılmaktadır (27).

NBS'lu hastaların kognitif fonksiyonlarının değerlendirildiği birkaç çalışma bulunmaktadır (34,43). En çok etkilenen bellek alanı, hastaların hemen hemen tamamında gecikmiş geri çağırma olarak saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada, bilgiyi edinme ve depolama süreçlerinde, dikkatte ve frontal yürütücü işlevlerde bozulma saptanmıştır (34).

BS'lu hastalarda nörolojik en sık klinik başvuru nedeni başağrısıdır. Bu olguların çoğunluğunu primer baş ağrısı sendromları oluşturmaktadır (44, 45). BS'u alevlenmeleri esnasında primer baş ağrılarında alevlenmeler görülebildiği gibi, hastaların küçük bir kısmında sadece sistemik BS alevlenmeleri esnasında ortaya çıkan migrenöz baş ağrısı oluşabilir. Bu baş ağrısının immün aracılı aktivasyon sonucu tetiklenen vaskuler mekanizmalar ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sistemik Lupus Eritematosuz gibi diğer romatolojik hastalıklarda da benzer durum tanımlanmıştır. Bu tip başağrıları analjeziklerden ziyade ilgili hastalık alevlenmesinin tedavisi ile düzelmektedir (46). Bu durumların dışında baş ağrısı parenkimal NBS ve DST'unda da ilk klinik bulgu olabilir. Bu hastaların tanısı nörolojik muayene, nörogörüntüleme ve laboratuar incelemeleri ile koyulabilir. Ancak baş ağrısının çok farklı etyolojiler ile ortaya çıkabileceği unutulmamalı ve izole şiddetli baş ağrısı tanımlayan hastanın ayrıntılı incelemesi yapılmalıdır (44).

BS'da periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu nadirdir. BS'lu hastaların değerlendirildiği bir çalışmada mononöritis multipleks, alt ekstremitelerde belirgin polinöropati, poliradikülonörit ile uyumlu periferik sinir sistemi tutulumu bildi-

rilmiştir (47). Kas tutulumu nadir olup vaka bazında fokal yada jeneralize myozit bildirileri yapılmıştır (48).

BS'nun sistemik tutulumu ile ilişkili olarak ta nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. BS'nun kardiyak komplikasyonları sonucunda serebral emboli yada superior vena kava sendromuna bağlı olarak artmış kafa içi basınç sendromu ortaya çıkabilir. Ayrıca BS'u tedavisinde kullanılan siklosporine bağlı SSS nörotoksisitesi, talidomid ve kolşisin kullanımına bağlı PSS nörotoksisitesi de saptanabilir (27).

## NBS'DA TANI

### Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi parankimal lezyonları göstermede çok duyarlı olmadığından BS'da MSS tutulumunu araştırmak için seçilecek yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans venografi'dir (MRV). Parenkimal NBS'da tipik olarak özellikle mezensefalon ve üst pons bölgesini içeren beyin sapından bazal ganglia ve diensefalona uzanan T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T1 ağırlıklı kesitlerde hipo yada izointens görülen, tek taraflı yada iki taraflı olabilen, kitle etkisine de neden olabilen lezyonlar saptanır. Daha nadir olarak periventriküler ve subkortikal ak maddede yer almaktadırlar. Hemisferik lezyonlar sık değildir ve genellikle diensefalik lezyonlar ile ilişkilidir. Genellikle lezyonun içerisinde daha küçük odak halinde kontrast tutulumu mevcuttur. Lezyonun genişliği ile klinik bulgular orantısızdır (49, 41) . Lezyon içinde küçük hemoraji alanları daha nadir olarak izlenebilir. Steroid tedavisinden sonra lezyonun küçüldüğü ve dağınık, milimetrik T2 hiperintensiteleri şeklinde kaldıkları görülür. Geç dönemde ve progresif seyir sonucunda beyin sapı atrofisi gelişebilir (50). SWI (susceptibility-weighted imaging) sekansı ile T2 ağırlıklı kesitlere göre daha fazla lezyon saptanabilir. Parenkimal NBS'deki lezyonların çoğunun bu sekans ile hemorajik natürde olduğu saptanmış ve bu bulguda BS'daki venöz teoriyi desteklemektedir (51).

BS'da spinal kord tutulumu nadirdir. Tek veya birden fazla spinal segmenti içeren T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyon şeklinde görülebilirler. Genellikle uzun ve geniş seyirli olabilirler (52). Son günlerde parenkimal NBS spinal kord tutulumunda, T2 ağırlıklı axial kesitlerde iki farklı patern tanımlanmıştır. 'Bagel sign' paterni, hipointens merkezi bir lezyonunun çevresinde hiperintens kontrast tutan yada tutmayan bir halka görünümündedir. 'Motor nöron' paterninde ise ön boynuz hücrelerinin simetrik tutulumu mevcuttur (53).

NBS'da nadiren tipik beyin sapı-diensefalik tutulumun dışında bilateral kortikal-subkortikal lezyonlar yada bölgesel yada yaygın atrofi gibi atipik bulgular da saptanabilir . Bu tip atipik lezyonların varlığında Multiple Skleroz ve diğer hastalıklar ile ayırıcı tanısı dikkatlice yapılmalıdır. Multipl Skleroz'da (MS) saptanan posterior fossa lezyonları küçük ve birbirinden ayrı konumlanır. Parenkimal NBS'da ise lezyonlar büyük ve yaygındırlar. Kitle etkisine neden olabilirler. Diensefalik, talamik, bazal ganglia bölgelerine yayılım gösterebilirler. Serebellar lezyonlar ve optik sinir tutulumu oldukça nadirdir. Periventriküler, juxtakortikal ve corpus callosum lezyonları MS'de sık saptanırken parenkimal NBS'de nadiren

saptanır. Hemisferik ve subkortikal yerleşimli lezyonlar parenkimal NBS'da ender olarak görülüp olmaları durumunda küçük ve asemptomatiktirler. Periventriküler, birleşme eğilimindeki lezyonlar MS için tipiktir. Spinal kord lezyonları MS'da nadiren birden fazla vertebral segmentte uzanım gösterirler (54). Beyin tümörlerini taklit edecek boyutlarda kitle benzeri lezyonlar da bildirilmiştir. Ayırıcı tanı için genellikle histolojik inceleme gerekmektedir. Ayrıca intravenöz metilprednizolone tedavisi ile belirgin iyileşme göstermeleri de parenkimal NBS açısından destekleyici bir bulgudur (55).

Dural Sinüs Trombozu'nda genellikle tromboze olan ven T1 ve T2 ağırlıklı MRG kesitlerinde görülür. DST tanısını koymak ve doğrulamak için MR Venografi kullanılmaktadır. BS'da meydana gelen DST'a nadiren venöz enfarktlar eşlik ederler (39).

BS'da arteriel sisteme ait oklüzyonlar, arteriyel anevrizmalar, diseksiyonlar, vaskülitler gibi major damar tutulumu NBS'da nadiren saptanır. Serebral veya spinal anjiografi tanıda yardımcı yöntemlerdir. Rüptüre olmamış anevrizmalar genellikle immunsupresif ilaçlar ile tedavi edilirler. Rüptüre olan anevrizmalarda ise endovaskuler yada cerrahi yöntemler kullanılır (56).

### Laboratuar İncelemeleri

Artmış sedimentasyon oranı ve diğer serum inflamatuar belirteçleri ile BH aktivitesi arasında bir ilişki saptanmışsa da NBS'da tanımlanmış bir belirteç bulunmamaktadır. HLA-B51 pozitifliği ile de nörolojik tutulum arasında ilişki saptanmamakla birlikte HLA-B5103 alt grubunun nörolojik tutulumu olan BS'da daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir (57). Ayrıca HLA-B51 pozitifliğinin sık relapslar ile ilişkili olduğu bilindiğinden, klinik ve MRG özellikleri ile NBS'unu düşündüren ancak BH'ı için ISG tanı kriterlerini karşılamayan vakaların HLA-B51pozitifliği açısından incelenmeleri önerilmektedir (58).

Beyin omurilik sıvısının (BOS) tetkik edilmesi BS'unun diğer inflamatuar ve infeksiyöz hastalıklardan ayırt edilmesinde faydalıdır. Parenkimal NBS'u BOS incelemesinde genellikle akut fazda nötrofil hakimiyeti (>100hücre/mm) görülür. Daha sonraki dönemde lenfosit hakimiyeti meydana gelir yada her iki hücre tipi birlikte görülebilir. BOS glukozu genellikle normal sınırlardadır. BOS protein düzeyi hafif artmış saptanabilir (22). Oligoklonal bantlar MS hastalarında %95-100 oranında mevcut iken parenkimal NBS'da %15'den daha az oranda saptanırlar (59). Serum IL-6 düzeyinin parenkimal NBS'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu destekler çalışmalar mevcuttur (60).

Dural sinus trombozunda BOS parametrelerinde, artmış açılış basınç yüksekliği dışında hücresel yada biyokimyasal anormallik saptanmaz (24).

## AYIRICI TANI

Parenkimal NBS'nun ayırıcı tanısında çeşitli inflamatuar, infeksiyöz ve neoplastik hastalıklar bulunmaktadır (Tablo 3). Multipl skleroz ile klinik ve radyolojik olarak farklılıklar göstermekle birlikte parenkimal NBS, MS hastalığı ile benzer klinik ile ortaya çıkabilir. NBS erkeklerde daha sık görülürken, MS hastalığı kadınlarda daha sık görülür. Baş ağrısı, motor semptomlar, kognitif davranışsal

değişiklikler NBS'da belirgin iken optik nörit, duyusal semptomlar, spinal kord tutulumu MS'da daha sık saptanırlar. Ancak olası bir klinik benzerlikte de MRG ve BOS incelemeleri ikisi arasındaki farkı ortaya çıkarmaktadır.

Akut inme bazen ayırıcı tablo da akla gelmekle birlikte NBS tutulum bölgeleri genellikle damar alanına uymazlar. Ayrıca NBS'da gerçek bir enfarkt alanından ziyade inflamatuar mekanizmaların tetiklediği vazojenik ödem ön plandadır.

Sarkoidoz, Sistemik Lupus Eritematosus, Sjogren Sendromu, Wegener granülomatozisi bazı benzer özellikleri nedeni ile NBS ile karışabilirler. Nöro-Sarkoidoz'da üveit, artrit ve SSS tutulumu meydana gelebilir. Ancak hastalığın kendine has hiler lenfadenopati, periferik lenfadenopati gibi bulguları mevcut olup sarkoidoz vakalarında oral aft yada genital ülser bulunmaz. Tekli yada çoklu kranial sinir tutulumuna neden olabilirler. NBS'nun aksine PSS tutulumu sarkoidoz hastalarında daha sık rastlanan bir bulgudur. Diabetes insipidus, kronik menenjit, hidrosefali, nöbetler yine NBS'da görülmeyen bulgulardır (61).

Tüberküloz, kedi tırmığı hastalığı, Whipple hastalığı, sifilis, Lyme Hastalığı, fungal ve viral enfeksiyonlar, toxoplasmosis ayırıcı tanıda yer alan infeksiyöz tablolardır (54). Tüberküloz hastalığında da sarkoidoza benzer olarak NBS'da bulunmayan hiler lenfadenopati mevcuttur. Pulmoner kaviteler saptanabilir. Oral yada genital ülser gibi bulgular tüberkülozda mevcut değildir. BOS ve MRG özellikleri farklı olup BOS PCR incelemesi ile tüberküloz tanısı saptanabilir.

Primer SSS lenfoması, beyin sapı gliomu, metastatik lezyonlar NBS ile benzer klinikte ortaya çıkabilir. Primer SSS lenfoması üveal tutulum ve diensefalik lezyona neden olabilir. Yüksek doz iv metilprednizolon tedavisi sonrası lezyonların çözülmesi NBS'u için tipik olsa da benzer tablo SSS lenfomasında da meydana gelebilir.

Vogt Koyanagi Harada sendromu, Susac sendromu, Reiter sendromu gibi sendromlar SSS tutulumuna neden olabilirler. Ayrıca tümünde çeşitli oftalmolojik anormallikler bulunmaktadır. Ancak ayrıntılı muayene edildiğinde oftalmolojik bulguların BS'daki göz tutulumu bulgularından farklı olduğu dikkati çekmektedir.

## PROGNOZ

NBS hastalarının %60-70'i steroid tedavisi sonrası belirgin bir özürlülük kalmaksızın iyileşirler. Ancak bu grubun yaklaşık yarısı sonrasında farklı ataklar geçirebilirler (62). Hastaların yaklaşık olarak %30'u farklı tedavi seçeneklerinin kullanılmasına rağmen ilerleyici seyrederler (62, 63). Farklı bir çalışmada, 10 yıllık izlem sonucunda hastaların %78'inde en azından hafif bir nörolojik bulgu saptanırken %45'inde şiddetli nörolojik özürlülük saptanmıştır (27). Beyin sapı veya spinal kord tutulumu ile başlangıç, sık relapsların mevcudiyeti, hastalığın erken dönemde ilerleyici seyretmesi, BOS incelemesinde artmış pleositoz kötü prognostik belirteçlerdir (22, 40, 24). Ayrıca hastalık başlangıcında engelli ve bağımlı durumda olmak, hastalığın birincil veya ikincil ilerleyici klinik ile seyretmesi, steroid doz azaltımı esnasında hastalığın yinelemesi, meningeal bulguların, ateşin ve mesane tutulumunun mevcudiyeti olası kötü prognostik belirteçlerdir (24). Cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı ve BS'nun diğer sistemik belirtilerinin mevcudiyeti ile prognoz arasında bir ilişki saptanmamıştır (24). Her ne kadar bu konuda randomize kontrollü çalışmalar bulunmasa da, bir veya birden fazla kötü

prognostik belirtecin varlığı durumunda hastalık düzenleyici tedavilere erken dönemde başlanılması önerilmektedir (28).

Parenkim dışı tutulum (DST) genellikle relapslar ile seyretmez ve iyi prognoza sahiptirler (64).

## TEDAVİ

Behçet Hastalığı'nın nörolojik tutulumu ile ilişkili olarak randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (65). Parenkimal NBS'da tedavi atak tedavisi ve koruyucu tedaviyi içermektedir. Akut dönemde 1 gr/gün intravenöz metilprednizolon 7-10 gün süre boyunca uygulanır. Sonrasında kortikosteroid tedavisi ani kesilmemelidir.1mg/kg/gün oral formda tedaviye devam edilip zaman içerisinde yavaş bir biçimde ve klinik izlem eşliğinde doz azaltımı uygulanır (66). Hastalık modifiye edici tedavilerin zamanlaması ile ilgili net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Ancak kötü prognostik belirteçlerin varlığında, relapsların oluşumunu engellemek, steroid maruziyetini azaltmak ve BS'nun diğer sistemik bulgularını kontrol altına almak için immunsupresif ajanlar tedaviye eklenir. Azatioprin (2-2,5 mg/kg/gün) birçok merkezde en sık kullanılan immunsupresif ajandır. Mikofenolat mofetil, metotreksat, klorambusil ve siklofosfamid diğer kullanılan tedavi seçenekleridir (67, 68, 69).

Hastalık başlangıcında ciddi düzeyde parenkimal tutulumu olan hastalarda, kortikosteroid ve azatioprin tedavisine rağmen tekrarlayıcı klinik ile seyreden olgularda ve kronik progresif nörolojik sistem tutulumu varlığında anti TNF ajanlar kullanılır. İnfliksimab tedavisinin, refrakter okuler tutulum ve parenkimal NBS'da etkin olduğu bildirilmiştir (70, 71). Adalimumab tedavisi de infliksimab kadar etkin olup alternatif tedavi olarak kullanılabilinir (72). Etanercept, tocilizumab ve interferon alfa kullanımına ilişkin vaka bildirileri de mevcuttur (73, 74, 75). Siklosporin, BS okuler tutulumunda kullanılan bir ajandır. Ancak siklosporinin nörolojik tutulumu kolaylaştırdığı bildirilmiş olup NBS'da bu ajandan kaçınılmalıdır (76,77).

Dural Sinüs Trombozu parenkimal NBS'a göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Tedaviye akut dönemde yüksek doz steroid ile başlanılır. Oral antikoagülanların tedavideki rolü tartışmalıdır (78). Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi akut evrede kortikosteroid tedavisine eklenebilir. Ancak pulmoner damarlarda veya vücudun farklı bir bölgesinde olası bir anevrizma varlığı kanama açısından büyük risk taşır (79).Kronik dönemde hastalık modifiye edici ajanlar, geçirilmiş DST öyküsü, aktif sistemik BS ve parenkimal NBS öyküsü varlığında önerilmektedir.

## REFERANSLAR

1. Behcet H: Uber residivierende, aphtose durch ein Virus verursachtes Geschwure am Mund, am Auge und an der Genitalien. Derm Wschr 1937;105:1152–1157.
2. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 1990;335:1078-1080.
3. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, et al. Behçet syndrome:a contemporary view. Nat Rev Rheumatol 2018;14(2):107-119.
4. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's Syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol

2008;22(5):793-809.

5. Yurdakul S, Gunaydin I, Tüzün T, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol 1988;15(5):820-822
6. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol 2003;42(10):803-806.
7. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. Clin Exp Rheumatol 2006;24 (Suppl 42):125.
8. Kappen JH, van Dijk EH, Baak-Dijkstra M, et al. Behçet's disease, hospital-based prevalence and manifestations in the Rotterdam area. Neth J Med 2015;73:471-477.
9. Mahr A, Belarbi L, Weschsler B, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease:differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. Arthritis Rheum 2008;58:3951-3959.
10. Leccese P, Yazici Y, Olivieri I. Behcet's syndrome in nonendemic regions. Curr Opin Rheumatol 2017;29(1):12-16.
11. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. Curr Rheumatol Rep 2010;12(6):429-435.
12. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 2003;82(1):60-76.
13. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, et al. Characteristics, Treatment, and Long-Term Outcome of Gastrointestinal Involvement in Behcet's Syndrome: A Strobe-Compliant Observational Study From a Dedicated Multidisciplinary Center. Medicine (Baltimore) 2016;95(16):3348.
14. Gül A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. Current Drug Targets Inflammatory Allergy 2005;4:81-83.
15. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? Rheumatology 2006; 45(12):1461-1465.
16. Lule S, Colpak Al, Balci-Peynircioglu B. Behçet Disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger. J Autoimmun 2017;84:87-96.
17. Yazici H. The place of Behçet's syndrome among the autoimmune diseases. Int Rev Immunol 1997;14:1-10.
18. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory feature and beyond. Semin Immunopathol 2015;37(4):413-418.
19. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial aggregation in Behcet's disease:high frequency in siblings and parents of pediatric probands. J Pediatr 1999;135(1):89-93.
20. De Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum 2009;61(10):1287-1296.
21. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. Rheumatol(Oxford) 2012;51(5):887-900.
22. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease:evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. Brain 1999;122:2171-82.

23. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease. A review. Neurologist 2005;11:80-89.
24. Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. J Neurol 2001;248(2):95-103.
25. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, et al. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. Arch Neurol 1989;46(3):265-269.
26. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, et al. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. Hum Pathol 1985;16(8):790-795.
27. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. Journal of Neurology 2009;256(4);513-529.
28. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease:international consensus recommendations. J Neurol 2014;261(9):1662-1676.
29. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, et al. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. Eur J Neurol 2007;14(7):729-737.
30. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. Handb Clin Neurol 2014;121:1703-1723.
31. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, et al. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome. Arch Neurol 1996;53(7):691-694.
32. Bahar S, Coban O, Gürvit IH, et al. Spontaneous dissection of the extracranial vertebral artery with spinal subarachnoid haemorrhage in a patient with Behçet's disease. Neuroradiology 1993;35(5):352-354.
33. Krespi Y, Akman-Demir G, Poyraz M, et al. Cerebral vasculitis and ischaemic stroke in Behçet's disease:report of one case and review of the literature.Eur J Neurol 2001;8(6):719-722.
34. Oktem-Tanör O, Baykan-Kurt B, Gürvit IH, et al. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. J Neurol 1999;246(2):113-119.
35. Mimura M, Kato M, Kashima H. Neuro-Behcet's disease presenting with amnesia and frontal dysfunction. Clin Neurol Neurosurg 2009;111(10):889-892.
36. Yesilot N, Shehu M, Oktem-Tanor O, et al. Silent neurological involvement in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2006;24:65-70.
37. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. Neurology 2011;77(21):1900-1905.
38. Uluduz D, Midi I, Duman T, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study. Rheumatology 2018, Epub ahead of print.
39. Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. J Neurol 2009;256:1134-1142.
40. Kidd DP. Neurological complications of Behçet's syndrome. J Neurol 2017;264:2178-2183.
41. Kocer N, Islak C, Siva A. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. American Journal of Neuroradiology 1999;20:1015-1024.
42. Akman-Demir G. Neurological Involvement in Behcet's Disease. Turkderm 2009;43:61-64.
43. Gündüz T, Emir O, Kürtüncü M, et al. Cognitive impairment in neuro-Behcet's disease and multiple sclerosis: a comparative study. Int J Neurosci 2012;122(11):650-656.

44. Saip S, Siva A, Altintaş A, et al. Headache in Behçet's syndrome. Headache in Behçet's syndrome. Headache 2005;45(7):911-919.
45. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, et al. Headache in Behçet's disease. Cephalalgia 2006;26:180-186.
46. Vishwanath V, Wong E, Crystal SC, et al. Headache in Behçet's syndrome: review of literature and NYU Behçet's syndrome center experience. Curr Pain Headache Rep 2014;18(9):445
47. Atasoy HT, Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet disease. Neurologist 2007;13:225-230.
48. Sarui H, Necrotising myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature. Annals of Rheumatic Disease. 2002;61:751-752.
49. Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, et al. Cranial MRI in Behçeet's disease:134 examinations of 98 patients. Neuroradiology 2003;45:851-859.
50. Çoban O, Bahar S, Akman-Demir G, et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system diseases? Neuroradiology, 1999;41:255-260.
51. Albayram S, Saip S, Hasiloglı ZI, et al. Evaluation of parenchymal neuro-behçet disease by using susceptibility-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2011;32:1050-1055.
52. Lee HS, Kim do Y, Shin HY, et al. Spinal involvement in Behçet's disease. Mult Scler 2016;22(7):960-963.
53. Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, et al. Myelopathy in Behçet's disease: The Bagel Sign. Ann Neurol 2017;82(2):288-298.
54. Uygunoglu U, Siva A. Nervous system involvement in Behçet's syndrome. Curr Opin Rheumatol 2019;31(1):32-39.
55. Cohen-Aubart F, Psimaras D, Galanaud D, et al. Cerebral pseudo-tumoral neuro-Behcet: Histological demonstration of an inflammatory and vascular disease. Clin Neurol Neurosurg 2017;161:48-50.
56. Kizilkilic O, Albayram S, Adaletli I, et al. Endovascular treatment of Behçet's disease-associated intracranial aneurysms: report of two cases and review of the literature. Neuroradiology 2003;45(5):328-334.
57. Demirseren DD, Ceylan GG, Akoglu G, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. Genet Mol Res 2014;13(3):4788-4796.
58. Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. Arthritis Rheumatol 2014;66(5):1306-1314.
59. Saruhan-Direskeneli G, Yentür SP, Mutlu M, et al. Intrathecal oligoclonal IgG bands are infrequently found in neuro-Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2013;31:25-27.
60. Akman-Demir G, Tüzün E, Içöz S, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. Cytokine 2008;44:373-376
61. Patel AV, Stickler DE, Tyor WR. Neurosarcoidosis. Curr Treat Options in Neurol 2007;9:161-168.
62. Al Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol 2009;8(2):192-204.
63. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease: Areview. Neurologist 2005;11(2):80-89.

64. Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. J Neurol 2011;258(5):719-727.

65. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behçet's Disease. Curr Treat Options Neurol 2011;13(3):290-310.

66. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 2018;77(6):808-818.

67. Shugaiv E, Tüzün E, Mutlu M, et al. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behçet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. Clin Exp Rheumatol 2011;29:64-67.

68. Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. J Neurol Sci 1998;159(2):181-185.

69. Ait Ben Haddou EH, Imounan F, Regragui W, et al. Neurological manifestations of Bhçet's disease: evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide. Rev Neurol (Paris) 2012;168(4):344-349.

70. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. J Rheumatol 2005;32(1):181-183.

71. Pipitone N, Olivieri I, Padula A. Infliximab for the treatment of Neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. Arthritis Rheum 2008;59(2):285-290.

72. Olivieri I, Leccese P, D'Angelo S, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Behçet's disease unsuccessfully treated with infliximab. Clin Exp Rheumatol 2011;29:54-57.

73. Shapiro LS, Farrell J, Borhani Haghighi A. Tocilizumab treatment for neuro-Behcet's disease, the first report. Clin Neurol Neurosurg 2012;114(3):297-298.

74. Nichols JC, Ince A, Akduman L, Mann ES. Interferon-alpha 2a treatment of neuro-Behcet disease. J Neuroophthalmol 2001;21(2):109-111.

75. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. Apatient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNFalpha blockade. Clin Neurol Neurosurg 2007;109(3):279-281.

76. Kötter I, Günaydın I, Batra M. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporine A than under other medications-results of a retrospective analysis of 117 cases. Clin Rheumatol 2006;25(4):482-486.

77. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, et al. Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? Clin Exp Rheumatol 2008;26:84-90.

78. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, et al. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy- the approach of rhaumatologists from different countries. Clin Exp Rheumatol 2012;30(5):735-740.

79. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. Curr Opin Rheumatol 2011;23(1):24-31.

## TABLOLAR

TABLO 1- Behçet Sendromu Tanı Kriterler

| **BULGULAR** | **TANIM** |
|---|---|
| Tekrarlayıcı oral ülser | Bir yıl süre zarfında en az 3 defa hekim veya hasta tarafından saptanan minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserasyon |
| ***Ek olarak aşağıdaki kriterlerden ikisi*** | |
| Tekrarlayan genital ülser | Hekim yada hasta tarafından gözlemlenen aftöz ülserasyon veya skar |
| Göz lezyonları | Anterior üveit, posterior üveit veya yarık lamba incelemesi ile saptanan hücre veya retinal vaskulit |
| Cilt lezyonları | Hekim yada hasta tarafından tespit edilen eritema nodosum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, akneiform nodüller |
| Pozitif Paterji Testi | Hekim tarafından 24-48 saptanan paterji testi pozitifliği |

TABLO 2- NöroBehçet Sendromu Uluslararası Konsensus Önerileri (ICR) Kriterleri

| |
|---|
| ***KESİN* NÖROBEHÇET SENDROMU** (Her 3 kriter karşılanacak) |
| 1. Behçet Hastalığı Uluslararası (ISG) tanı kriterlerinin mevcudiyeti |
| 2. Behçet Hastalığı nedeniyle ortaya çıktığı bilinen nörolojik sendroma (objektif nörolojik bulgular ile desteklenen) aşağıdakilerden birinde yada her ikisinde tespit edilen tipik anormal bulgular |
| a. Nörogörüntüleme |
| b. BOS incelemesi |
| 3.Nörolojik semptomların başlangıcının diğer bilinen sistemik hastalıklar veya nörolojik hastalıklar ile açıklanamaması |
| ***MUHTEMEL* NÖROBEHÇET SENDROMU** (Ortaya çıkan nörolojik bulgular ile ilişkili açıklayıcı bir tanının olmadığı durumda aşağıdaki kriterlerden birinin mevcudiyeti) |
| 1. Nörolojik Sendrom'un kesin NBS'un tanı kriterlerini karşılarken sistemik BH'ı bulgularının ISG tanı kriterlerini karşılamadığı durum |
| 2. ISG tanı kriterlerini karşılayan BH varlığında NBS için karakteristik olmayan nörolojik sendrom mevcudiyeti |

TABLO 3- Parenkimal NBS'de ayırıcı tanı

| PARENKİMAL NÖROBEHÇET SENDROMU | | | |
|---|---|---|---|
| ENFLAMATUAR | ENFEKSİYÖZ | NEOPLASTİK | SEREBROVASKULER OLAY |
| Multiple skleroz | SSS tüberkülozu | Primer SSS Lenfoması | Genç inme |
| Nörosarkoidoz | Nörosifilis | Metastatik lezyonlar | |
| Primer SSS Vasküliti | Lyme Hastalığı | Beyin sapı gliomu | |
| Sekonder SSS Vasküliti | Kedi Tırmığı Hastalığı | | |
| Wegener granulomatozisi | Whipple Hastalığı | | |
| Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu | Fungal Enfeksiyonlar | | |
| Susac Sendromu | Toxoplazmosis | | |

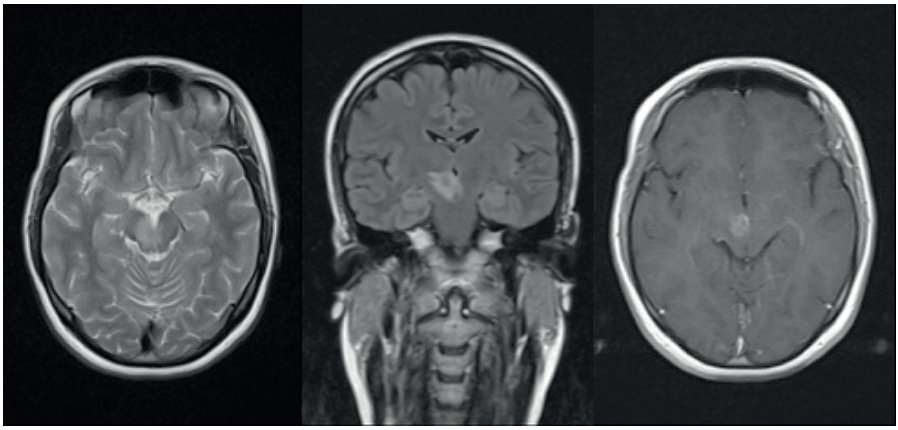
## ŞEKİLLER

ŞEKİL 1- Kranial MRG'de mezensefalon sağ yarısında T2 ve FLAIR ağırlıklı incelemede hiperintens, IVKM sonrası kontrast tutan lezyon saptanmıştır.

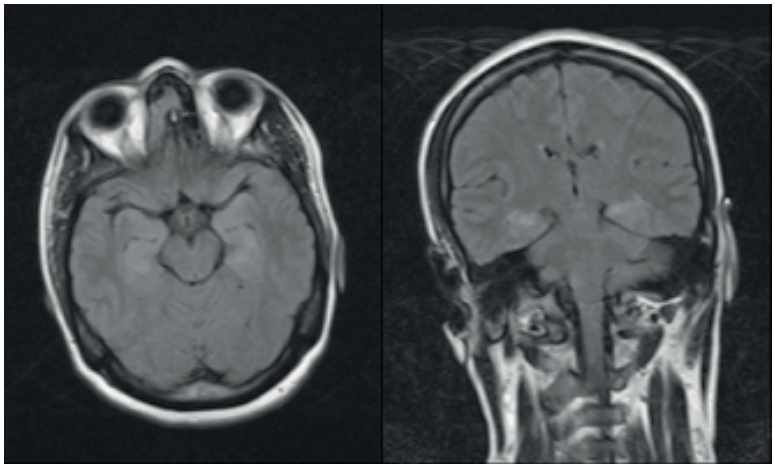
ŞEKİL 2- Kranial MRG'de bilateral hipokampüslerde T2 ve FLAIR ağırlıklı incelemelerde sinyal artışı saptanmıştır.

ŞEKİL 3- Kranial MR venografide sinüs sagittalis superior ½ proksimal kısmı, sağ transvers sinüs ve sigmoid sinüs ile sol transvers sinüs proksimalinde tromboz ile uyumlu görünüm saptanmıştır.

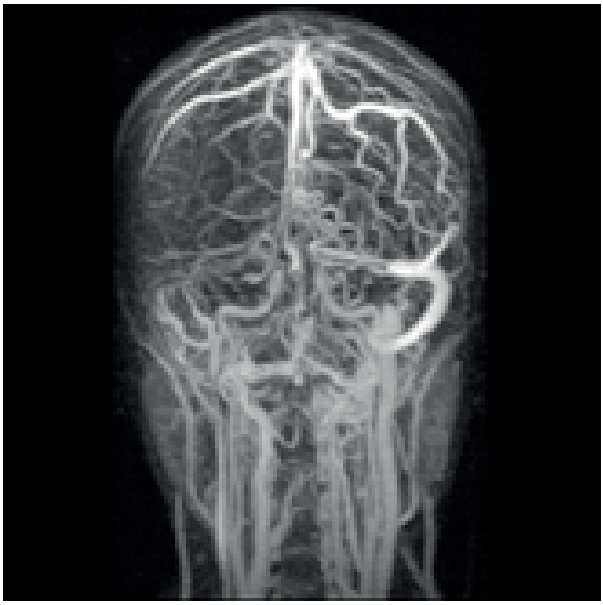
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



CHAPTER 10

# MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE METALLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRLERİ

**Hüseyin GÜNGÖR[1], Haki KARA[2], Tuğba DEMİR[3]**

## 1. Ekstrasellüler Matriks

Ekstrasellüler matriks (ESM), hücreler arasında bulunan, hücreler arasını dolduran, hücreleri birbirine bağlayan, onları destekleyen ayrıca hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden birçok hormon için depo niteliğinde karmaşık bir yapıdır. ESM, hücrelerin kendine ait fonksiyonları yapabilmesi için kendilerini yönlendiren hücre içi sinyal yolları (Ör; hücre yüzey adezyon reseptörleri) ile doğrudan veya dolaylı olarak etkileşmesini sağlar.[1] ESM ile hücreler arasındaki etkileşmeler organizmanın normal gelişimi ve fonksiyonu için çok önemlidir.[2]

ESM'nin yapısında kollajenler, kollajen olmayan glikoproteinler ve proteoglikanlar bulunur. Bunlardan başka kanser gelişimini uyaran ve tümörlerde bulunan"*tenascin, fibronektin ve çeşitli laminin izoformlarını*" da yapısında barındırır.[3]

Bazal membran, epitelyal hücreleri stromadan ayıran, dolayısıyla karsinomların invazyonlarına karşı önemli bir bariyer sağlayan özelleşmiş ESM' dir. Bu yapı üç önemli biyomolekülden oluşur.

**i. Yapısal proteinler:** Kollajen ve elastin yapısal proteinlerdir.

Kollajen molekülleri yapısında üçlü heliks şeklinde üç adet α zincir bulunur. Fibriler kollajenler (tip I, II, III, V ve XI), fibriller biçiminde olup, integrinlerle etkileşmeleri nedeniyle etkili hücresel fonksiyonlara sahiptir. Bazal membran kollajenleri (tip IV kollajenler) ağ şeklindedir. Kollajen kıkırdakta, tendonlarda, kemiklerde ve gözün korneasında önemli miktarda bulunur.

Hücreler; integrinler, laminin ve heparan sülfat proteoglikanlar aracılığıyla tip-IV kollajen molekülleri ile etkileşir. Bu kollajenlerin proteolitik kısımları (tumstatin gibi) tümör anjiogonezisini inhibe edebilir.[4] Kollajenler içinde adezyon bölgesinin bir parçası olan transmembran kollajenler adında bir başka grup daha vardır. Jelatin, kollajenlerin kollajenaz enzimi ile yıkımlanması sonucu ortaya çıkan doğal olmayan bir kollajendir.[5]

**ii. Özelleşmiş proteinler:**Bu grupta yer alan proteinler fibronektin, laminin gibi adeziv proteinler ve integrinler; osteonektin, trombospondin, osteopontin, tenasin gibi matrisellüler proteinlerdir. Lamininler α, β ve γ zincirlerden oluşan heterotrimerik glikoproteinlerdir. Bu proteinler ilk kez bazal membranda kolla-

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Sivas
2 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Sivas
3 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Sivas

jen IV ve nidojen ile iletişim halinde tespit edilmiştir. Lamininler etkilerini integrin ve integrin olmayan reseptörlere bağlanarak gösterirler.[6] Fibronektinler, ESM'de ve kanda yer alan dimerik glikoproteinlerdir. Bu proteinler fibriller halindedir. Ayrıca integrinlere bağlanarak hücre morfolojisi, adezyonu ve farklılaşmasını etkilerler.[7]

**iii. Proteoglikanlar:**Bu grupta agrekan, sindekan ve hyaluronan proteinleri yer almaktadır. Proteoglikanlar "*core protein*" yapısında olup yapılarında kovalent bağla bağlanmış bir veya daha fazla glikozaminoglikan zincirinden oluşmuştur.[8] Proteoglikanların temel görevi kimyasal sinyalleri hücrelere iletmektir. Ayrıca, proteoglikanlar hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmeleri, organogenezis, inflamasyon, hücre gelişimi ve göçü, tümör oluşumu gibi birçok biyolojik olayda da görev yaparlar.[9]

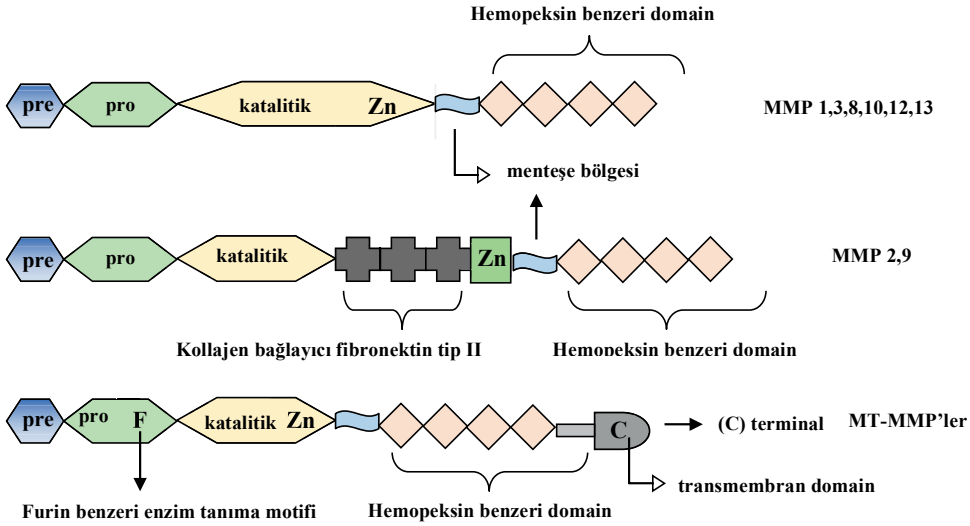
Hücre ile matriks etkileşimleri, ESM bileşenlerinden sorumlu proteolitik enzimler (ekstrasellüler proteazlar) "**serin, sistein ve metallo proteazlar**" tarafından düzenlenmektedir. Bu enzimler, ESM'in bileşimini ve yapı bütünlüğünü düzenleyerek hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve apoptozis gibi olaylarda görev alırlar.[10] Bu enzimler içinde MMP'ler önemli bir grubu oluştururlar. MMP'lere "**matriksinler**" de denir.[11]

MMP'ler; ESM ile bazal membran bileşenlerini parçalayan, nötral pH'da aktif olan, çinko ve kalsiyuma bağımlı nötral endopeptidazlar olarak bilinirler. Bütün organizmalarda bulunan ve alt familyalara ayrılan bu endopeptidazlar, yapılarında aktif çinko bölgesi olduğu için "**metallo**"ön ekini alırlar. MMP'ler proenzim olarak fibroblastlar, kondrositler, osteoblastlar, makrofajlar, endotel hücreleri, nötrofiller gibi farklı bağ dokusu hücrelerinden salgılanırlar. MMP'ler; yara iyileşmesi, kemiğin yeniden yapılanması, uterus ve meme dokusu fizyolojik fonksiyonları, embriyogenezis, ovulasyon, laktasyon, embriyo implantasyonu gibi fizyolojik durumlarda yer aldığı gibi artrit, yangı, tümör hücresinin invazyonu ve metastazı gibi patolojik durumlarda da rol alırlar. Kanserde ESM, tümör dokusunun büyümesi ve tümör hücresinin yayılmasını önlemek için primer bir bariyer olarak görev yapar. Malign tümörler bu bariyeri aşmak için MMP'leri kullanırlar.[12]

Kanser metastazı ile MMP arasındaki ilişki önemli bulunduğu için MMP aktivitesini engellemeye yönelik antimetastatik yeni ilaçlar geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bu nedenle bu anahtar enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bilinmesi kanser tedavisi için oldukça önemlidir.[13]

## 2. Matriks Metalloproteinazların Yapısal Özellikleri

Klonlanmış MMP'lerin primer yapısına bakıldığında, bu enzimlerin"**predomain, prodomain, katalitik domain, prolinden zengin domain ve hemopeksin benzeri domain**"olmak üzere birkaç farklı bölgeden oluştuğu görülür.[14] Bütün MMP'ler yapısal olarak N-terminalinde enzimin ilk sekansını oluşturan predomain bölümüne sahiptir.[15]




**Şekil 1.** Matriks metalloproteinazların domain yapısı.[15]

**Pre:** sinyal peptid, **Pro:** serbet çinko bağlayan tiyol grubu içeren propeptid, **Zn:** çinko bağlayan bölge.

**Predomain:** Bu bölge sekresyon amacıyla molekülü işaretleyen fakat daha sonra kaybolan ve latent enzimde yer almayan sinyal peptid dizesidir. Yapısında 80-90 aminoasit içeren aminoterminal propeptiddir.[12]

**Prodomain:** Yaklaşık 80 aminoasitten oluşan bu bölge, oldukça iyi korunan PRCGVGDV (P: prolin, R: arginin, C: sistein, G: glisin, V: valin, D: aspartik asit) aminoasit dizesi içerir. Ayrıca bu bölge inaktif proenzimin aktif hale gelmesini sağlar.[12,16]

**Katalitik domain:** MMP'lerin katalitik bölgesi olan bu domain yaklaşık 170 aminoasit içerir. Çinko bağlayan bölgedir. Ayrıca yapısında çinko ve kalsiyum iyonlarını barındırır. Bu bölge enzimatik aktivitenin oluşması ve stabiliteden sorumludur. Ayrıca bu bölge jelâtin ve kollajene yüksek ilgi ile bağlanmaya neden olup, proteolitik aktiviteyi artırır ve elastolitik aktivitenin de temelini oluşturur.[17]

**Prolinden zengin menteşe bölgesi:** Katalitik bölgeyi hemopeksin benzeri bölgeye bağlar.[15] MMP-7, -23 ve -26 hariç MMP'ler de esnekliğe sahip bu bölge bulunur.[18]

**Hemopeksin benzeri (C-terminal) bölge:** Dizin yapıları hem bağlayan moleküllere benzediği için bu bölge hemopeksin olarak adlandırılmaktadır. İki yüz aminoasit içeren bu bölge MMP-7 ve MMP-26 hariç MMP'lerin tamamında bulunur.[17,19] Bu bölge, substrata bağlanmada ve TIMP'lerle etkileşimde fonksiyonel role sahiptir.[12]

Tüm bu özelliklerle birlikte membran tip-MMP'ler (MT-MMP'ler), MMP-11,

MMP-23 ve MMP-28'de prodomain ile katalitik bölge arasında "furin benzeri enzim tanıma motifi" diye bilinen bir alan vardır. Bu alanın işlevi, hücre içi furin benzeri proteazlar tarafından enzimin tanınmasını sağlamaktır. Membran tip MMT'ler salgılanmadan önce bu motifi tanıyan proteazlar tarafından etkinleştirilirler.[15]

## 3. Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması

MMP aktivitesi ilk kez bir iribaş (kurbağa yavrusu) kuyruğunda, metamorfozis sürecinde bulunan bir kollajenaz (MMP-18) ile keşfedilmiştir.[20] Bugüne kadar 25 MMP türü belirlenmiştir, bunlardan 24 tanesi memelilerde bulunmuştur, ancak omurgalılardaki genetik yapıları henüz belli değildir.[18]

MMP'ler substrat özelliğine, sekans benzerliğine ve domain organizasyonuna göre **kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilisinler, membran tip MMP (MT-MMP)'ler ve diğer MMP'ler** olmak üzere altı gruba ayrılabilir.[20] Ancak;

-substrat özgüllüğüne,

-yapılarına,

-molekül ağırlıklarına göre de sınıflandırılmaktadır.[21]

### 3.1. Kollajenazlar

Bu grupta MMP-1, MMP-8, MMP-13 ve MMP-18 yer alır.[19] MMP-2 ve MMP-14 (MT1-MMP) de kollajenik aktiviteye sahiptir. Ancak onların domain yapısı farklı olduğu için başka bir alt grupta sınıflandırılır.[20] Bu enzimlerin temel özellikleri, dört enzimden üçünün (MMP-1-8-13) intersitisyel kollajen I, II ve III'ü parçalayabilmesidir. Ayrıca kollajenazlar ESM ve ESM olmayan diğer molekülleri de parçalayabilir.[19] Yara iyileşmesinde MMP-1 düzeyinin arttığı ayrıca MMP-1/TIMP -1 oranının diyabetik ayak ülserinde yara iyileşmesi belirteci olduğu rapor edilmektedir.[22]

### 3.2. Jelatinazlar

Jelatinaz-A (MMP-2) ve jelatinaz-B (MMP-9) bu grupta bulunur. Bu enzimlerin diğer MMP'lerden farkı, ek olarak katalitik bölgelerinde üç adet fibronektin tip II benzeri bölge (sisteinden zengin jelatin bağlayan bölge) bulundurmalarıdır. Bu bölge jelatin ve kollajene yüksek ilgi ile bağlanmaya neden olup, proteolitik aktiviteyi artırır ve elastolitik aktivitenin de temelini oluşturur.[23]

MMP-2, akciğerde bronş düz kas hücreleri, bronş epitelyum hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir. Bununla birlikte MMP-2 tip I kollejanazı yıkımlayarak ESM'nin yenilenmesi olayından da sorumludur.[24] Yapılan çalışmalara göre MMP-2'nin kolon kanserinde,[25] meme kanserinde,[26] prostat kanserinde,[27] yumurtalık (over) kanserinde ve akciğer kanserlerinde[28,29] tümör dokusunda miktarı arttığı görülmüş ve bu artış prognozun kötüye gittiğini göstermiştir.

MMP-9 akciğerde yangısal hastalıklar ya da infeksiyon esnasında stimüle olan bronş epitelyum hücreleri, alveolar tip II hücreleri, clara hücreleri, fibroblastlar,

endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Ayrıca lenfosit, lökosit, eosinofil, doğal katil hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından da üretilir.[30] Akciğer kanseri çalışmalarının çoğunda, serumda ve tümör hücrelerinde MMP-9 miktarının arttığı görülmüş ve bu da prognozun kötü olduğuna yorumlanmıştır.[31] Bu enzimin aynı zamanda diyabetik nefropati gelişiminde de rol aldığı gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada diyabetik nefropatili farelerde MMP-9 seviyesinin arttığı görülmüştür.[22]

### 3.3. Stromelisinler

Bu grupta yer alan MMP-3 (stromelisin-1), MMP-10 (stromelisin-2) ve MMP-11 (stromelisin-3) kollajenazlara benzer bir dizilim gösterse de intersitisyel kollajenazlar içinde yer almazlar. MMP-3 ve MMP-10 benzer yapı ve substrat özgüllüğüne sahiptir, fakat MMP-11 (stromelisin-3) bunlardan farklıdır. Matriks metalloproteinaz-3 ve MMP-10 ESM moleküllerinin miktarını azaltır ve proenzim halindeki MMP' lerin aktivasyonunda da görev alır. Diğer yandan MMP-11'in ESM moleküllerine karşı etkisi çok düşüktür, fakat serpinleri çok çabuk parçalarlar.[20]

Yapılan bir çalışmaya göre, Avustralyalı bilim adamları travmatik beyin yaralanmalarının ardından beynin zarar görmesinin, MMP-3 enziminin inhibisyonu yoluyla büyük ölçüde önlenebileceğini ortaya koymuştur.[32] Matriks metalloproteinaz-11 propeptidin son kısmında C-terminalinde furin tanıma motifine sahip olduğu için intrasellüler yolla aktive edilir. Bu izoenzimin fonksiyonları bilinmemektedir.[33]

### 3.4. Matrilisinler

Matrilisin-1 (MMP-7, Putative matrix metalloproteinase1, PUMP 1) ve matrilisin-2 (MMP-26) nin yer aldığı bu grup, endometazlar diye de adlandırılır. Matrilisinlerin yapısında hemopeksin benzeri bölge bulunmaz. Matrilisin-1 epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve apikalde yer alır. Matrilisin-1 pro-α-defensin, faz-ligand, pro-tümör nekroz faktör (TNF) -α ve e-kaderin gibi hücre yüzey moleküllerini ayrıca ESM bileşenlerine de etki eder.[19]Matrilisin-2, bazı karsinomlarda ve endometriyum gibi bazı normal hücrelerde bulunur. Çoğu MMP' nin aksine yoğun şekilde intrasellüler yerleşim gösterir.[34]

### 3.5. Membran Tip Matriks Metalloproteinazlar

Membran tip matriks metalloproteinazlar (MT-MMP) altı üyeden oluşur. Memelilerde, bu enzimlerin dördü Tip-I transmembran protein (MMP-14, MMP-15, MMP-16 ve MMP-24) ve ikisi de glikozilfosfatidilinositole (GPI) bağlı proteindir (MMP-17 ve MMP-25). Tüm MT-MMP' lerin yapısındaki propeptid C-terminalinde furin belirleme sekansı vardır. Bu yüzden intrasellüler şekilde aktive edilir ve muhtemelen aktif olan enzimler hücre yüzeyinde yer alır.[35]

Membran tip-4 matriks metalloproteinazlar hariç tüm MT-MMP' ler pro-MMP-2' yi aktive edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca ESM moleküllerinin miktarını da azaltırlar ve MT-1-MMP Tip I, II ve III kollajenler üzerine kollajenolitik etkinliğe sahiptir.[36]

Bu enzimler hemen hemen insanlardaki tüm kanser tiplerinde yüksek mik-

tarda görülür ve bunların görülmesi kötü huyluluk parametresiyle ilişkilendirilmektedir. Membran tip MMP' lerin tümörlerde sürekli yüksek bir şekilde görülmesi, hücre migrasyonu, invazyonu, deneysel metastaz ve anjiyogenezisi teşvik etmesi, in-vitro ve in-vivo çalışmalarla MT-MMP'lerin önemini göstermiştir.[37]

### 3.6. Diğer Matriks Metalloproteinazlar

Bu grupta, yukarıdaki sınıflandırmaların dışında yedi tane MMP vardır. Bunlar arasında MMP-12, MMP-20 ve MMP-27 benzer domain yapısına ve stromelisinler gibi benzer kromozom dizilimine sahiptir. Bu yüzden stromelisinler alt grubu olarak değerlendirilebilir.

**Metalloelastaz (MMP-12)** makrofajlar içinde tespit edilmiş, fakat hipertrofik kondrositlerde ve osteoklastlarda da bulunmuştur.[38,39] Ekstrasellüler matriks molekülleri ve elastini yıkımlar, ayrıca makrofaj migrasyonunda da rol alır.[40] Abdominal aortik anevrizmada bu proteazın artığı görülmüştür. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde önemli bir terapötik hedeftir.[22]

**MMP-19** güçlü bir bazal membran yıkımlayıcı enzimdir. Bunun yanında ESM molekülleri de yıkımlar.[41] İnsan dokularında yaygın şekilde tespit edilmekte ve yara iyileşmesi, dokunun yeniden yapılanması ve epitelyal hücre migrasyonunda görev aldığı düşünülmektedir.[42,43] Diyetle obezite oluşturulmuş ve deri kanserine duyarlılığı azaltılmış farelerde MMP-9 düzeyi düşük bulunmuştur.[44]

**Enamelisin (MMP-20)** dişe özgü bir MMP'dir. Bu enzim domuz minesinde bulunmuş ve daha sonra insan odentoblastlarında görülmüştür. Amelogenini yıkımlar ve yeni oluşan diş minesinde bulunur.[45] Amelogenin imperfecta, MMP-20 ayrılma bölgesindeki mutasyona bağlı olarak yetersiz diş minesi oluşumuyla karakterize genetik bir bozukluktur.[46]

Diğer MMP'lerle benzer domain yapısına sahip olsa da menteşe bölgesi ve katalitik bölgedeki aminoasit dizilimindeki farklılıklar nedeniyle diğer MMP'lerden ayrılır.[47]

Hastalıklı ve kanserli dokulardaki varlığı hakkında az bilgi vardır. Geçmiş raporlara bakıldığında MMP-20, dil karsinomları ve odentogenik tümörlerde görülmektedir.[48] Yapılan bir araştırmaya göre normal dokularla karşılaştırıldığında laringeal hücre karsinomlu hücrelerde MMP-20 yüksek miktarda bulunmuştur.[49]

**MMP-21** ilk kez iribaşta bulunmuş, daha sonra ise fare, insan ve çeşitli fötal ve yetişkin dokularında tespit edilmiştir.[17] Bunun yanında bazal ve squamöz karsinomlarda, granülomatöz deri lezyonlarında makrofajlarda, fibroblastlarda ve dermatofibromlarda da bulunmuştur.[50]

**Cysteine Array (CA MMP) (MMP-23)** daha çok üreme organlarında bulunur.[51] Enzimin prodomain kısmında sistein bağlama motifi bulunmaz. Yapısında hemopeksin benzeri bölge de yoktur.[20]

**Matrilysin-2(MMP-26)** MMP ailesinin en küçük üyelerinden biridir. Matrilisin alt grubu üyesidir. Yapısında sadece sinyal peptid, prodomain ve katalitik bölge vardır. Fakat hemopeksin benzeri bölge içermezler.[52]

MMP-26'nın yaygın şekilde epitelyal kökenli kanser hücrelerinde bulunduğu literatürde yer almaktadır. Bu enzimin tümör gelişimi ve anjiyogenezisde de fonksiyonu olduğu düşünülmektedir.[53] Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar insan endometriyum hücreleri ve endometriyal karsinomlarda da MMP-26 olduğunu göstermiştir.[54]

MMP-26 yara iyileşmesi sürecinde keratinositlerde tespit edilmiş ve deri karsinojenezisinde de bulunduğu rapor edilmiştir.[55] Gruber ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışma, MMP-26'nın insan intervertebral disklerde bulunduğunu gösteren ilk kaynak olmuştur. Fibrinojeni ve fibronektin, vitronektin, jelâtin, tip IV kollajen gibi ESM bileşenlerini yıkımlayabilir.[56]

**MMP-27;**İlk kez tavuk embriyo fibroblastlarında tespit edilmiştir. Tavuklarda bu enzim jelatin ve kazeini parçalar ayrıca enzim kendi otolizisini yapabilme özelliğine sahiptir. Fakat enzimin memeliler üzerindeki etkisi çok az bilinmektedir.[20]

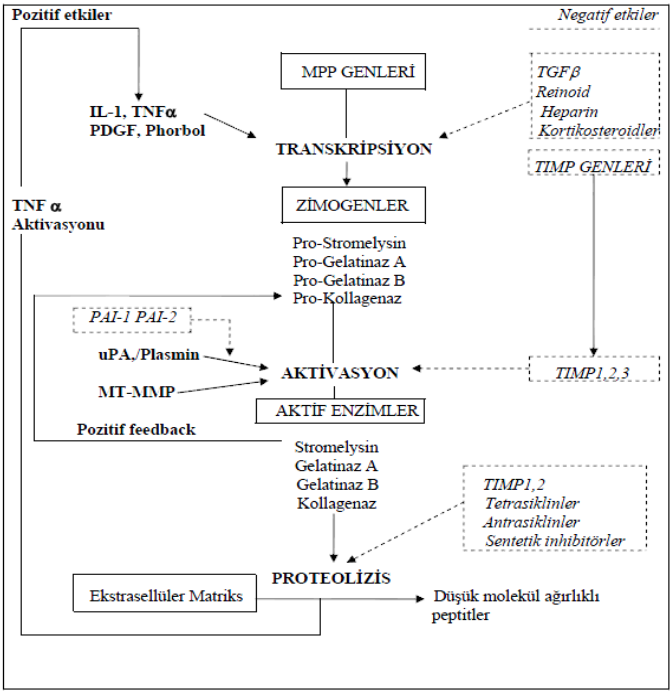
**Epilisin (MMP-28);**kalp, akciğer, plasenta, testis ve gastro-intestinal kanal gibi birçok dokuda bulunur. Bu enzim deride keratinositlerde tespit edilmiş ve yara iyileşmesinde enzim düzeyinin arttığı görülmüştür. Bu yüzden yara iyileşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir.[57] Ayrıca romotoid artriti ve osteoartriti olan hastaların kıkırdak dokularında MMP-28 düzeyinin arttığı da görülmüştür.[58]

Matriks metalloproteinaz-28 epitelyal hücrelerde bulunmuştur ve farklı fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Aslında solunum epitelyal hücrelerinde yüksek miktarda olmasına rağmen akut bakteriyel enfeksiyonlara yanıtta azaldığı görülmüştür. Bu durumun aksine enfekte makrofajlarda MMP-28'in arttığı görülmüştür.[59]

Ayrıca MMP-28 pankreatik adenokarsinom, over karsinom ve kolon adeno karsinomları gibi çeşitli karsinomlarda yaygın bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan kolon kanserinde MMP-28 miktarının azaldığı gösterilmiştir. Bu enzimin tümör gelişiminden ziyade doku homeostazisinde fonksiyonu olduğu vurgulanmıştır.[60]

## 4. MMP Enzim Aktivitesinin Düzenlenmesi

Fizyolojik şartlar altında MMP'lerin proteolitik aktiviteleri üç basamakta incelenir. Bu basamaklar inaktif proMMP aktivasyonu, transkripsiyon ve aktif MMP inhibisyonudur.

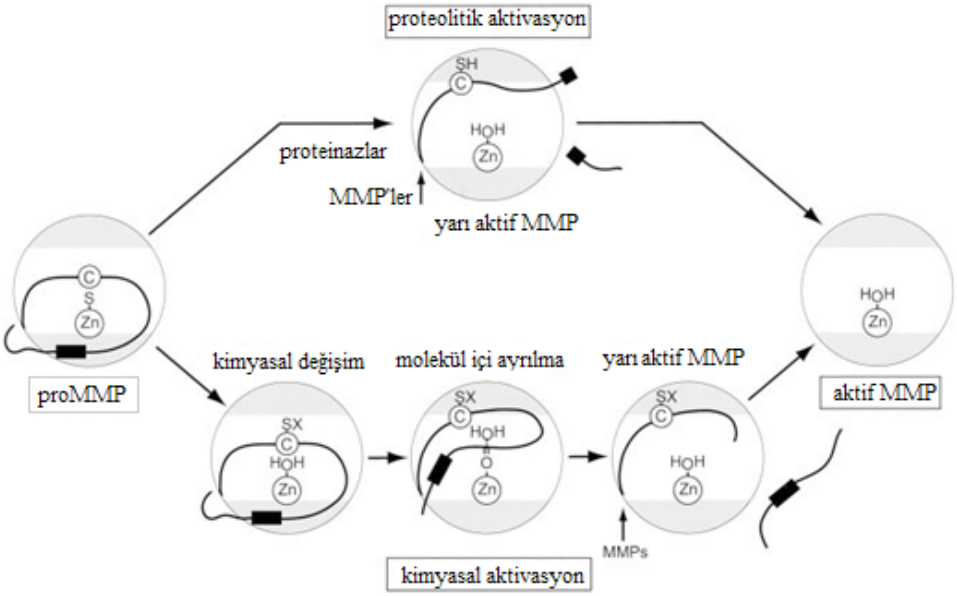



**Şekil 2.**Transkripsiyon, proenzimin aktivasyonu ve proteolitik enzim aktivitesinin inhibisyonu. MMPenzimaktivitesininregülasyonu.[64]

## 4.1. İnaktif Zimogenlerin Aktivasyonu

MMP'ler pre-proenzim şeklinde sentezlenir ve çoğu inaktif latent zimogen pro-enzim formunda salgılanır. Bu latent zimogenlerin aktivasyonu kompleks mekanizmalar tarafından yapılır. Bazı MMP'ler (MT- MMP ve MMP-3) diğer pro-MMP'lerin aktivasyonları için önemli role sahiptir, ancak aktivasyon için bu MMP'lerin plazminler gibi diğer proteazlarla işbirliği de gereklidir. MMP'lerin temel fizyolojik aktivatörü olan plazmin, fibrine bağlı doku plazminojen aktivatörü ve spesifik hücre yüzeyine bağlı ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) aracılığıyla plazminojenden meydana gelir.

Plazminojen ve uPA membranla bağlantılı olduğu için her ikiside proMMP aktivasyonundan ve ESM yıkımlanmasından sorumludur.[19] Ayrıca düşük pH ve ısı uygulaması da aktivasyona yol açabilir. ProMMP'lerin aktivasyonu hücre dışında (ProMMP-2 aktivasyonu) veya hücre içinde (MT-MMP'ler) olabilir.[61]




**Şekil 3.** Pro-MMP'lerin aktivasyonu. Pro-MMP'ler proteinazlar veya proteolitik olmayan ajanlar tarafından aktive edilebilir. Şekildeki gri daireler katalitik bölgeyi ve gri dairelerin ortasındaki beyaz renkli alan Zn içeren katalik bölgeyi temsil eder. Siyah çizgi şeklinde görülen ve üzerinde sistein rezidüsü (**C**) ile siyah dikdörtgen şeklinde cezbedici bölge bulunan yapı propeptiddir. **SH;** sisteine ait sülfidril. Siyah dikdörtgen şeklindeki cezbedici bölge, MMP'leri aktive eden kısımdır. Tam aktivasyon propeptidin tamamen molekül içinden moleküler aralığa ayrılmasıyla gerçekleşir.[19]

MMP'ler, proteazlar tarafından veya tiol modifiye ajanlar, okside glutatyonve reaktif oksijenler gibi kimyasal ajanlar tarafından in-vitro olarak aktive edilebilirler. Aktive olmuş MMP'ler diğer MMP'lerin aktivasyon sürecine katılabilir.[19] Gu ve arkadaşları serebral iskemide nitrik oksitin, sistein rezidüsündeki tiol grubuyla reaksiyona girmesi sonucu proMMP-9'u aktive ettiğini göstermiştir. Böylece in-vivo ortamda proMMP'lerin kimyasal aktivasyonunu ortaya koymuştur.[62] Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri MMP'ler ile etkileşime girerek bu aktivasyon mekanizmasını bozabilirler.[63]

## 4.2. Transkripsiyon

MMP'lerin gen ekspresyonu tümör nekrozis faktör α (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) gibi yangısal sitokinler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi birçok büyüme faktörü ve hormonlar tarafından uyarılır. transforme büyüme faktörü-β (TGF-β), kortikosteroidler, heparin, prostoglandin $E_2$ (PGE2) ve diğer eikozonoidler ise MMP gen ekspresyonunu inhibe eder.[64]

### 4.3. Aktif MMP'lerin İnhibisyonu

MMP'leri inhibe eden bazı faktörler belirlenmiştir. Bunlardan biri plazma proteinaz inhibitörü olarak bilinen $\alpha_2$-makroglobulin ve diğeri antikollajenaz aktiviteye sahip serum C-reaktif proteindir.[23] Bir de invivo koşullarda MMP aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli role sahip TIMP'ler vardır. Ayrıca tetrasiklinler, heparin ve sentetik inhibitörler de MMP inhibitörleridir.[64]

MMP doku inhibitörleri bugüne kadar test edilmiş ve tüm MMP'leri inhibe ettiği görülmüştür. Fakat TIMP-1'in, MT1-MMP, MT3-MMP, MT5-MMP ve MMP-19'u inhibisyonu zayıftır.[65] MMP'lerin inhibisyonu gen expresyonu, transkripsiyon, translasyon ve aktivasyon düzeyinde oluşabilir ya da inhibitörlerin uygulanmasından da etkilenebilir.[61]

## 5. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri

TIMP'ler 184-194 aminoasit içeren MMP inhibitörleridir. Bu inhibitörler 21-29 kDa olup yaklaşık 125 aminoasit içeren N-terminal bölge ve 65 aminoasit içeren C-terminal bölge içererirler. Her bölge üç adet korunmuş disülfit bağı içerir. Omurgalılarda TIMP-1-2-3-4 olmak üzere dört adettir ve ekspresyonları dokuların oluşması sırasında düzenlenir.[66]

TIMP'ler de MMP'ler gibi endotel hücreleri, kan hücreleri, bağ dokusu hücreleri, düz kas hücreleri, makrofaj hücreleri tarafından sentezlenirler. TIMP'ler MMP aktivitesini inhibe etme bakımından birbirlerine benzerlik gösterse de gen ekspresyonu düzenlenmesi yönünden farklılıklar gösterir. MMP türlerine göre özgüllükleri değişir. Örneğin; MMP-9 TIMP-1 ile inhibe edilir.[67]

MMP inhibitörlerinin etkili olabilmeleri için moleküllerinin şu özellikleri taşıyor olması gerekir; enziminZniyonu içeren aktif bölgesi ile şelasyon yapabilen fonksiyonel bir grup (karboksilik asid, sülfidril gibi) (I) enzimle hidrojen bağı yaparak etkileşebilen en az bir fonksiyonel grup (II) ve enzimin uygun bölgeleriyle van der waals etkileşimi yapabilen en az bir zincire sahip olmalıdır (III).[68]

## 6. Metalloproteinaz Doku İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

TIMP'lerin yapısında MMP'lerin aktif bölgesine bağlanarak onları inhibe eden amino-terminal bölge bulunur. TIMP'ler MMP'lerle kovalent bağ olmayacak şekilde ancak 1:1 oranında sıkı kompleksler oluşturur.[66] MMP'lerin ProMMP-2 ve proMMP-9 zimogenleri MMP'lerin aktif olmaya hazır formlarını gizlerler. Bu pro-enzimlerin TIMP'lere bağlanması için, TIMP'lerin c-terminal bölgesi (inhibitör olmayan bölge) ile proMP'lerin hemopeksin benzeri c-terminal bölgesi arasında etkileşme olur. Bağlanma sonucu oluşan kompleksler TIMP'lerin amino-terminal bölgesini bloke etmediği için MMP inhibitörü gibi etki gösterirler.[69]

## 8. Metalloproteinaz Doku İnhibitörlerinin Kullanımı

Kardiovasküler hastalıklar ve kanser için gen terapisi veya direkt protein uygulaması gibi TIMP'lerin de terapötik amaçlı kullanımı, hastalık gelişiminin erken döneminde hala kullanılmaktadır. Ancak, özellikle küçük moleküllü inhibitörlerle yapılan klinik denemeler olumsuz sonuçlar verdiği için endojen inhibitörler olan TIMP'lerin uygulanması için açık bir potansiyel vardır.[19]

Anevrizmalı ratlarda, TIMP-1'in lokal ekspresyonu anevrizma hasarlarından ve yaralanmalarından koruma sağlamıştır. Ancak spesifik olmayan TIMP'ler birçok MMP'yi inhibe ettiği için bu dezavantajdır. Başarı için en iyi yol spesifik proteinazları hedef almak için TIMP özelliklerini değiştirerek yeniden geliştirmektir.[70]Örneğin; MMP-1-3-9 glioma hücreleri üzerinde anti-invaziv etkiye sahip akrep toksini olan klorotoksin gibi proteinler tarafından inhibe edilir. Fakat bu proteinlerin MMP inhibisyonu üzerine etki mekanizması bilinmemektedir.[71]

Son yıllarda peptit ve peptit olmayan yapıda sentetik MMP inhibitörleri de üretilmiştir. Bunlar özellikle kanser tedavisinde olmak üzere periodontal hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, yangısal hastalıklar ve artrit gibi hastalıkların tedavisinde denenmiştir.[72] Özellikle etki gücünün yetersizliği ve bazı vakalarda iskelet kas ağrısı ve tendinit gibi istenmeyen yan etkiler görülmesi nedeniyle başarısızlığı kanıtlanmıştır.[73]

## 9. Metalloproteinazların Sentetik İnhibitörleri

Yapılan son farmakolojik çalışmalar MMP'leri hedef alan sentetik inhibitörlerin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Sentetik MMP inhibitörleri peptidomimetik, nonpeptidomimetik inhibitörler, tetrasiklin türevleri ve bifosfonatlar olmak üzere dört gruba ayrılabilir.[74]

Peptidomimetik inhibitörler katalitik bölgedeki Zn atomunu yarışmalı olarak şelatlayarak inhibisyon yapar. Bu grupta yer alan batimastat, klinik denemelerde ilk kullanılan inhibitördür ancak suda çönürlüğünün zayıf olması, biyoyararlanımının düşük olması gibi problemlerden dolayı insanlardan ziyade rodentler üzerinde yapılan çalışmalarda tercih edilmemktedir.[75]

Bu yüzden klinik öncesi çalışmalar batimastat ile klinik çalışmalar (insanlar üzerinde) ise biyoyararlanımı daha iyi olan marimastat kullanılmaktadır.[76]Marimastatın faz II ve III çalışmalarında anti-kanser etkisi görüldükten sonra faz III çalışmaları tamamlanmıştır.[77]

Peptidomimetik inhibitörlerin oral biyoyararlanımlarının iyi olmaması (marimastat hariç), MMP'lere spesifik olmamaları gibi sorunları önlemek için nonpeptidik inhibitörler sentezlenmiştir. Bunlardan bazıları klinik öncesi çalışmalarda anti-tümöral etki göstermiş ve klinik gelişmeler için seçilmiştir.[69]

Tetrasiklin türevleri yalnız MMP'lerin aktivitelerini değil üretimlerini de inhibe eder ve bu yüzden dejeneratif osteoartrit, periodontit ve kanser gibi bazı hastalıkların tedavisi için araştırılmaktadır. Bu grup hem tetrasiklin, doksisiklin ve minosiklin gibi klasik antibiyotikleri hem de kimyasal yapısı değiştirilmiş antimikrobiyal etkinlikleri olmayan yeni tetrasiklin analoglarını içerir.[78]

Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) MMP inhibitörü olarak sadece doksisiklin için onay vermiştir.[79]

Bifosfonatlar uzun yıllar kalsiyum denge bozukluğunda, son zamanlarda da multiple miyelom ve meme kanserli hastalarda kemik metastazını hafifletmek ve engellemek amacıyla kullanılan ilaç grubudur. Etki mekanizmaları henüz bilinmemektedir.[80]

Gerçek şu ki bu ajanlar yıllarca klinik çalışmalarda kullanılmıştır ve MMP inhibisyonuna katkısı için kanser hastaları ve diğer hastalarda farmakolojik ve toksikolojik olarak araştırılmaları tavsiye edilmektedir.

## Kaynaklar


1. Lodish H BA, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Integrating Cells into Tissues. Freeman WH. Moleculer Cell Biology, 4th edition. New York: Media Connected; 1999. p. 968-993.
2. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. The Faseb J 1998;12(12):1075-95.
3. Bissell M J, and Radisky D. Putting tumours in context. Nat. Rev. Cancer. 2001;1(1):46–54.
4. Maeshima Y, Sudhakar A, Lively J C, Ueki K, Kharbanda S, Kahn C R et al. Tumstatin, an endothelial cell-specific inhibitor of protein synthesis. Science. 2002; 295(5552): 140–143.
5. *Egeblad* M, and Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat. Rev. Cancer. 2002:2(3); 161–174.
6. Kreis T, and Vale R. Extracellular Matrix, Anchor and Adhesion Proteins. A Sambrook and Tooze. The Guidebook, Second edition. England: Oxford University; 1999.p.434-443.
7. Gustafsson E, and Fassler R. Insights into extracellular matrix functions from mutant mouse models. Exp. Cell Res. 2000; 261(1): 52–68.
8. Rostand KS, and Esko JD. Microbial adherence to and invasion through proteoglycans. Infect. Immun. 1997; 65(1): 1-8.
9. Haltiwanger RS, and Lowe JB. Role of glycosylation in development. Annu. Rev. Biochem. 2004; 73: 491-537.
10. Garcia-Touchard A, Henry TD, Sangiorgi G, Spaqnoli LG, Mauriello A, Conover C et al. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25(6): 1119-1127.
11. Egeblad M, and Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat. Rev. Cancer 2002; 2(3): 161-167.
12. Sethi C, Bailey T, Luthert P, Chong N. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. Br. J Ophthalmol. 2000; 84(6): 654-664.
13. Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis. Cancer 1997; 80(8): 1529–1537.
14. Matrisian LM. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. Trends in Genetics 1990; 6(4): 121-125.
15. Kuzuya M, and Iguchi A. Role of matrix metalloproteinases in vascular remodeling. J Atherosclerosis Thromb. 2003; 10(5): 275-282.
16. Nagase H, and Fields G B. Human matrix metalloproteinase specificity studies using collagen sequence-based synthetic peptides. Biopolymers. 1996; 40(4): 399-416.
17. Murphy G and Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. Mol. Aspects Med. 2008; 29(5): 290-308.
18. Ra HJ, and Parks WC. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. Matrix Biol. 2007; 26(8): 587–596.
19. Visse R, and Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. Circ. Res. 2003; 92(8): 827-839.

20. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovasc. Res. 2006; 69(3): 562-573.

21. Mook O R, Frederiks W M, Van Noorden C J. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. Biochim. Biophys. Acta. 2004;1705(2): 69-89.

22. Sekhon BS. Matrix Metalloproteinases. Research and Reports in Biology 2010; 1: 1-20.

23. Murphy G, Willenbrock F, Crabbe T, O'shea M, Ward R, Atkinson S et al. Regulation of matrix metalloproteinase activity. Ann N. Y. Acad. Sci. 1994; 732: 31-41.

24. Opdenakker G, Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Van CE, Masure S et al. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology. J Leukoc. Biol. 2001; 69(6): 851-859.

25. Sundov Z, Tomic S, Vilovic K, Kunac N, Kalebic M, Bezic J et. al. Immunohistochemically detected high expression of matrix metalloproteinase-2 as predictor of poor prognosis in Duke's B colon cancer. Croat. Med. J 2008; 49(5): 636-642.

26. Talvensaari-Mattila A, Paakkö P, Turpeenniemi-Hujanen T. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) is associated with survival in breast carcinoma. Br J Cancer 2003; 89(7): 1270-1275.

27. Trudel D, Fradet Y, Meyer F, Harel F, Tetu B. Membrane-type-1 matrix metalloproteinase, matrix metalloproteinase 2, and tissue inhibitor of matrix proteinase 2 in prostate cancer: identification of patients with poor prognosis by immunohistochemistry. Hum. Pathol. 2008; 39(5): 731-739.

28. Perigny M, Bairati I, Harvey I, Beauchemin M, Harel F, Plante M et. al. Role of Immunohistochemical Overexpression of Matrix Metalloproteinases MMP-2 and MMP-11 in the Prognosis of Death by Ovarian Cancer. American Journal of Clinical Pathology 2008; 129(2): 226-231.

29. Leinonen T, Pirinen R, Böhm J, Johansson R, Kosma VM. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) predicts tumour recurrence and unfavourable outcome in non-small cell lung cancer. Histol. Histopathol. 2008; 23(6): 693-700.

30. Atkinson JJ and Senior RM. Matrix Metalloproteinase-9 in Lung Remodeling. Cell Mol. Biol. 2003; 28(1): 112-124.

31. Chakrabarti S, Patel KD. Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 in Pulmonary Pathology. Exp. Lung Res. 2005; 31(6): 599-621.

32. Sashindranath M, Sales E, Daglas M, Freeman R, Samson AL, Cops EJ et. al. The tissue-type plasminogen activator–plasminogen activator inhibitor 1 complex promotes neurovascular injury in brain trauma: evidence from mice and humans. Brain 2012; 135(11): 3251-3264.

33. Pei D, and Weiss SJ. Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3 zymogen. Nature 1995; 375(6528): 244– 247.

34. Marchenko ND, Marchenko GN, Weinreb RN, Lindsey JD, Kyshtoobayeva A, Crawford HC et al. Beta-catenin regulates the gene of MMP-26, a novel metalloproteinase expressed both in carcinomas and normal epithelial cells. Int. J Biochem. Cell Biol. 2004; 36(5): 942– 956.

35. English WR, Puente XS, Freije JMP, Knauper V, Amour A, Merryweather A et al. Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MMP17) has tumor necrosis factor-alpha convertase activity but does not activate pro-MMP2. J Biol. Chem. 2000; 275(19): 14046–140 55.

36. Ohuchi E, Imai K, Fujii Y, Sato H, Seiki M, Okada Y et. al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix

macromolecules. J Biol. Chem. 1997; 272(4): 2446 –2451.

37. Hernandez-Barrantes S, Bernardo M, Toth M, Fridman R. Regulation of membrane type-matrix metalloproteinases. Semin. Cancer Biol. 2002; 12(2): 131-138.
38. Kerkela E, Bohling T, Herva R, Uria JA, Saarialho-Kere U. Human macrophage metalloelastase (MMP-12) expression is induced in chondrocytes during fetal development and malignant transformation. Bone 2001; 29(5): 487–493.
39. Hou P, Troen T, Ovejero MC, Kirkegaard T, Andersen TL, Byrjalsen S et. al. Delaisse Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) in osteoclasts: new lesson on the involvement of MMPs in bone resorption. Bone 2004; 34(1): 37–47.
40. Shipley JM, Wesselschmidt RL, Kobayashi DK, Ley TJ, Shapiro SD. Metalloelastase is required for macrophage-mediated proteolysis and matrix invasion in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996; 93(9): 3942–3946.
41. Stracke JO, Hutton M, Stewart M, Pendas AM, Smith B, Lopez-Otin C et. al. Biochemical characterization of the catalytic domain of human matrix metalloproteinase 19-Evidence for a role as a potent basement membrane degrading enzyme. J Biol. Chem. 2000; 275(20): 14809–14816.
42. Pendas AM, Knauper V, Puente XS, Liano E, Mattei MG, Apte S et. al. Identification and characterization of a novel human matrix metalloproteinase with unique structural characteristics, chromosomal location, and tissue distribution. J Biol. Chem. 1997; 272(7): 4281–4286.
43. Sadowski T, Dietrich S, Muller M, Havlickova B, Schunck M, Proksch E et. al. Matrix metalloproteinase-19 expression in normal and diseased skin: dysregulation by epidermal proliferation. J Invest. Dermatol. 2003; 121(5): 989–996.
44. Pendas AM, Folgueras AR, Llano E, Caterina J, Frerard F, Rodriguez F et. al. Diet-induced obesity and reduced skin cancer susceptibility in matrix metalloproteinase 19-deficient mice. Mol. Cell Biol. 2004; 24(12): 5304–5313.
45. Ryu OH, Fincham AG, Hu CC, Zhanq C, Qian Q, Simmer JP et. al. Characterization of recombinant pig enamelysin activity and cleavage of recombinant pig and mouse amelogenins. J Dent. Res. 1999; 78(3): 743–750.
46. Li W, Gibson CW, Abrams WR, Andrews DW, DenBesten PK. Reduced hydrolysis of amelogenin may result in X-linked amelogenesis imperfecta. Matrix Biol. 2001; 19(8): 755–76.
47. Wang Z, Juttermann R, Soloway P D. TIMP-2 is required for efficient activation of proMMP-2 in vivo. J. Biol. Chem. 2000; 275(34): 26411–26415.
48. Vaananen A, Srinivas R, Parikka M, Palosaari H, Bartlett J D, Iwata K et. al. Expression and regulation of MMP-20 in human tongue carcinoma cells. J Dent. Res. 2001; 80(10): 1884– 1889.
49. Liu Y, Li Y, Liu Z, Zhang L, Anniko M, Dan M. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-20 overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. Acta. Oto-Laryngologica. 2011; 131(7): 769–773.
50. Ahokas K, Skoog T, Suomela S, Jeskanen L, Impola U, Isaka K et. al. Matrilysin-2 (matrix metalloproteinase-26) is upregulated in keratinocytes duringwound repair and early skin carcinogenesis. J Invest. Dermatol. 2005; 124(4): 849–856.
51. Park HI, Ni J, Gerkema FE, Liu D, Belozerov VE Sanq QX et. al. Identification and characterization of human endometase (Matrix metalloproteinase-26) from endometrial tumor. J Biol. Chem. 2000; 275(27): 20540–20544.
52. De Coignac AB, Elson G, Delneste Y, Maqistrelli G, Jeannin P, Aubry JB et al. Cloning of

MMP-26. A novel matrilysin-like proteinase. Eur. J Biochem. 2000; 267(11): 3323–3329.

53. Gruber HE, Hoelscher GL, Ingram JA, Hanley ENJ. Matrix metalloproteinase-26, a novel MMP, is constitutively expressed in the human intervertebral disc in vivo and in vitro. Exp. Mol. Pathol. 2012; 92(1): 59–63.
54. Tunuguntla R, Ripley D, Sang QX, Chegini N. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-3 and -4 in benign endometrium and endometrial cancer. Gynecol. Oncol. 2003; 89(3): 453–459.
55. Pirila E, Korpi JT, Korkiamaki T, Jahkola T, Gutierrez-Fernandez A, Lopez-Otin C et. al. Collagenase-2 (MMP-8) and matrilysin-2 (MMP-26) expression in human wounds of different etiologies. Wound Repair Regen. 2007; 15(1): 47–57.
56. Marchenko GN, Ratnikov BI, Rozanov DV, Godzik A, Deryuqina E, Strongin AY. Characterization of matrix metalloproteinase-26, a novel metalloproteinase widely expressed in cancer cells of epithelial origin. Biochem. J 2001; 356(3): 705–718.
57. Saarialho-Kere E, Kerkela T, Jahkola S, Suomela S, Keski-Oja J, Lohi J et. al. Epilysin (MMP-28) expression is associated with cell proliferation during epithelial repair. J Invest. Dermatol. 2002; 119(1): 14–21.
58. Kevorkian DA, Young C, Darrah ST, Donell S T, Shepstone L, Porter S et. al. Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in cartilage. Arthritis Rheum. 2004; 50(1): 131–141.
59. Manicone A M, Harju-Baker S, Johnston L K, Chen A J, Park W C. Epilysin (Matrix Metalloproteinase-28) Contributes to Airway Epithelial Cell Survival. Respir. Res. 2011; 12(1): 144.
60. Lin M H, Liu S Y, Su H J, Liu Y C. Functional role of matrix metalloproteinase-28 in the oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2006; 42(9): 907– 913.
61. Ramnath N, Creaven P J. Matrix Metalloproteinase Inhibitors. Curr. Oncol. Rep. 2004; 6(2): 96-102.
62. Gu Z, Kaul M, Yan B, Kridel SJ, Cui J, Strongin A et. al. S-Nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death. Science 2002; 297(5584): 1186–1190.
63. Suzuki K, Kan CC, Hung W, Gehring M R, Brew K, Nagase H. Expression of human pro-matrix metalloproteinase 3 that lacks the N-terminal 34 residues in Escherichia coli: autoactivation and interaction with tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1). J Biol. Chem. 1998; 379(2): 185–191.
64. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. Circ. Res. 1995; 77(5): 863-868.
65. Leco KJ, Waterhouse P, Sanchez OH, Gowing KLM, Poole AR. Wakeham A et al. Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3). J Clin. Invest. 2001; 108(6): 817 – 829.
66. Aksun SA, Özmen D, Bayındır O. [Metalloproteinases, their inhibitors and related physiological and pathological conditions]. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2001; 21: 332-342
67. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. Pathol. Biol. 2001; 49(4): 326-332.
68. Reel B. [Matrix Metalloproteinases and Atherosclorosis]. Türkiye Klinikleri J Med. Sci. 2006; 26(5): 527-537.
69. Hidalgo M, and Eckhardt SG. Development of Matrix Metalloprotenainase Inhibitors in Cancer Therapy. J Natl. Cancer Inst. 2001; 93(3): 178-193.

70. Kontogiorgis CA, Papaioannou P, Hadjipavlou-Litina DJ. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: A Review on Pharmacophore Mapping and (Q)Sars Results. Current Medicinal Chemistry, 2005; 12: 339-355
71. Murphy G. Tissue inhibtors of metalloproteinases. Murphy Genome Biology. 2011; 12: 233
72. Allaire E, Forough R, Clowes M, Starcher B, Clowes AW. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model. J Clin Invest. 1998;102(7):1413–1420
73. Deshane J, Garner CC, Sontheimer H. Chlorotoxin inhibits glioma cell invasion via matrix metalloproteinase-2. J Biol. Chem. 2003; 278(6): 4135-4144.
74. Petreus T, Antoniac I, Sirbu P, Cotrutz CE. Molecular Scissors: From Biomaterials Implant to Tissue Remodeling. Antoniac I**.** *Biologically Responsive Biomaterials for Tissue Engineering. 2013: 1; 14-43*
75. Hyer S, Wei S, Brew K, Acharya KR. Crystal structure of the catalytic domain of matrix metalloproteinase-1 in complex with the inhibitory domain of tissue inhibitor of metalloproteinase-1. J Biol Chem 2007; 282(1): 364–371.
76. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. Adv. Dent. Res. 1998; 12(2): 12-26.
77. Kimata M, Otani Y, Kubota T, Igarashi N, Yokoyama T, Wada N, Yoshimizu N, Fujii M, Kameyama K, Okada Y, Kumai K, and Kitajima M. Matrix Metalloproteinase Inhibitor, Marimastat, Decreases Peritoneal Spread of Gastric Carcinoma in Nude Mice. Jpn. J. Cancer Res. 2002; 93: 834–841.
78. Sapadin AD, and Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantiotic properties and their clinical implications. JAAD. 2006; 54(2): 258-265.
79. William C. Parks, Carole L. Wilson & Yolanda S. López-Boado. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. Nature Reviews Immunology 2004; 4, 617-629
80. Rodan GA, and Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. J Clin. Invest. 1996; 97(2): 2692–2696.

CHAPTER 11

# YAŞLANMA VE FİZİKSEL AKTİVİTE

**Aysel YILDIZ**[1]

Yaşlanma, doğum ile başlayan; önlenmesi mümkün olmayan; bireyi fiziksel, sosyal, biyolojik ve psikolojik yönlerden etkileyen progresif bir süreçtir (Apfeldorf et al,. 2003; Duyar, 2008). Yaşlanma süreci organizmanın, organ, doku, hücre ve gen düzeyinde yaşam fonksiyonlarını aksatacak şekilde değişimi ile o tür için beklenen ömür süresinin sonuna doğru gelinmesini ifade eder. Özellikle hücre kaybı, metabolizmadaki yavaşlama, spontan ve çevresel etkenlerle oluşan mutasyonlar ile hızlanır (Steves et al,. 2012; Vasto et al,. 2010). Fiziksel aktivite sağlığın korunmasında kullanılabilecek doğal, ucuz ve en eğlenceli yöntemlerden biri olmakla birlikte global dünyada her yaş grubunda olduğu gibi yaşlı bireylerde de aktiviteye katılım oranları düşmektedir. Bu durum başta bulaşıcı olmayan hastalıklar olmak üzere kronik progresif sağlık sorunlarına zemin hazırlamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü psikogeriatrik yaşlılık evresi tanımında 65 yaş ve üstünü yaşlı, 85 yaş ve üstünü de çok yaşlı olarak bildirmektedir. Gerontolojistler de 65-74 yaş arasını genç yaşlılık, 75-84 yaş arasını orta yaşlılık ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık (ihtiyarlık) dönemi olarak sınıflamaktadır (Beğer, 2012).

Yaşlanma sürecinin mekanizmasına ilişkin 130'un üzerinde teori vardır. Bunlar arasında immünolojik ve otoimmün faktörler, serbest radikaller ile genetik faktörlere ilişkin teoriler öne çıkmaktadır. 70 yaşındaki bir bireyin fiziksel ve zihinsel işlevlerini iyi bir şekilde yerine getirebilmesine karşın, bir diğerinin temel ihtiyaçlarını karşılamakta dahi zorlanması rastgele ortaya çıkan bu yaşlanma mekanizmalarına bağlanmaktadır (WHO, 2018; Kim ve Jazwinski 2015).

Doğum oranlarında düşüş, hastalık tanı ve tedavi başarısında artışa paralel olarak ortalama yaşam süresinin uzaması ile dünya genelinde yaşlı popülasyon artmaktadır (WHO, 2015). Bugün 80 yaş ve üzeri 125 milyon insan olduğu bildirilmektedir. 2050 yılına kadar sadece Çin'de 120 milyon insanın 80 yaş ve üzerinde olacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca 2050 yılında dünyada 434 milyon insanın 80 yaş ve üzerinde olacağı beklenmektedir (WHO, 2018). Türkiye İstatistik Kurumu'na göre; 2016 yılında ülkemizde 65 yaş ve üzeri yaşlı nüfus toplam nüfusun yaklaşık %8'i olarak belirlenmiştir. 2023'te bu oranın %10,2; 2050 yılında %20 ,8, 2075 yılında ise %27,7'ye yükseleceği öngörülmektedir (TÜİK, 2016). Yaşlanma ile karşımıza çıkan, vücut sağlık ve işlevlerini etkileyen, önlenebilir ve önlenemez değişikliklerin anlaşılması bu sürecin siyasi, sosyal, tıbbi ve ekonomik etkilerinin hafifletilmesi için önemli bir basamaktır (Loretta, 2007).

Yaş alma ile kardiyovasküler, pulmoner, endokrin, metabolik, nörolojik, kas-iskelet, gastrointestinal, hepatik genitoüriner sistemlerde meydana gelen negatif değişiklikler bireyde biyopsikososyal açıdan çeşitli işlevlerde bozulmala-

1 Dr. Öğr. Üyesi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

ra neden olur. Kronik hastalıklar, enerji ve efor kaybı, bireyde yetersizlik hissini tetikler. Geriatrik populasyonun %91'inde, en az bir, %77'sinde, en az iki kronik sağlık sorunu bulunmaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1**: Geriatrik bireylerde problemler ve mortalite nedenleri (WHO, 2003)

| *En sık karşılaşılan tıbbi problemler* | *En sık mortalite nedenleri* |
|---|---|
| İnaktivite artışı<br>Denge problemleri<br>Kognitif problemler<br>Komorbit hastalıklar<br>İdrar-gaita problemleri<br>Uykusuzluk<br>Sosyal izolasyon<br>Tanıda karşılaşılan güçlükler<br>Tedavi komplikasyonları<br>Aile desteği ve katılım | Kalp hastalıkları<br>Malign tümörler<br>Serebrovasküler hastalıklar<br>Kronik obstruktif akciğer hastalıkları<br>Pnömoniler ve Enfluenza<br>Diabet<br>Siroz<br>Ateroskleroz.<br>Kazalar |

Sağlık problemlerine ek olarak yaşlanma ile iş veriminde azalma/çalışamama ve devamındaki emeklilik sürecinde aile desteğini bulamayan geriatriklerde boşluğa düşme hissi ile toplumsal yaşama katılım sorunları da baş göstermektedir. Bu süreci ailesi ile karşılayan bireylerin bir kısmı aile içi dinamik ve rollerin değişimine adaptasyonda zorluk yaşamaktadır. Kendine güvende azalma, bakım ihtiyacına artışlar, sağlık sorunları ve yakın çevrede meydana gelen eş, arkadaş kayıpları geriatrik bireyin sosyal yaşama katılımını negatif yönde etkilemektedir (Anderson G, 2010; Aslan M & Hocaoğlu Ç, 2017). Bütün yaş gruplarında olduğu gibi geriatrik popülasyonda da tütün ürünleri ve alkol kullanımından uzak durmak, düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme ve davranış biçimini yaşama entegre etme yaşlanma sürecinde önlenebilir değişiklikler üzerine etkili uygulamalardır (Owen & Çelik, 2018).

Fiziksel aktivite günlük yaşamda iskelet kaslarının kullanımı ile kalp ve solunum hızında artışa neden olan her türlü faaliyet olarak tanımlanır. Günlük yaşam kapsamında yapılan aktiviteler, oyunlar ve sporlar da bu tanım kapsamında yer alır (WHO, 2011). Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesinde günlükler, aktivite kartları, aktivite şiddeti algısını ölçen skalalar, anketler ya da daha objektif sonuçlar veren pedometre ve akselerometreler kullanılabilir (Şahin, 2010). Klinik araştırmalarda gün içinde geçirilen farklı yoğunluklardaki aktivitelere ve sedanter zamana yönelik eşdeğerlik tabloları da kullanılmaktadır (Tablo 2) (Freedson, Melanson & Sirard, 1998).

Fiziksel inaktivite sağlık, ekonomik, çevresel ve sosyal sonuçlara yol açan pandemik bir durumdur (Kohl 3rd, 2012). 60 yaşın üzerindeki insanların %45'inin; 75 yaş ve üzerindeki kişilerin %75'inin sağlığın korunmasına yönelik fiziksel aktivite önerilerine uymadığı bildirilmektedir (Hallal et al, 2012; Australia's health 2014). 70-79 yaş arası erişkinlerde günlük yürüyüş süresi 10 dakikanın altında iken oturularak geçirilen sedanter zamanın 7 saatin üzerinde olduğu saptanmıştır (CDC, 2011). 22 araştırmanın yer aldığı bir sistematik literatür taramasında artan yaş ile sedanter geçirilen zamanın da arttığı; komorbit durumları olan ve olmayan yaşlılarda oturma süresinin günlük 9 saat ve üzerine kadar çıkabildiği

rapor edilmiştir (Harvey et al., 2015). Bu sonuçlar inaktivitenin geriatrik popülasyonda kronik patolojiler ve özellikle bulaşıcı olmayan hastalık gelişimine etkisini destekler niteliktedir.

**Tablo 2:** Sedanter davranış ve farklı yoğunlukta fiziksel aktivite tanımları

| ***Yoğunluk*** | ***Örnekler*** | ***Harcanan Enerji (MET)*** | ***Akselerometre eşik değeri (adım/dk)*** |
|---|---|---|---|
| Sedanter | Oturma, uzanma | 1.0-1.5 | <100 |
| Hafif | Ayakta durma, kişisel bakım, ev iç aktiviteler | 1.6-2.9 | 100-1951 |
| Orta | Tempolu yürüyüş ve eş değer sporlar | 3.0-5.9 | 1952-5724 |
| Şiddetli | Koşu, zorlu fiziksel antreman | ≥6 | ≥5725 |

MET: Metabolik eşdeğer

Geriatrik bireylerde egzersiz ve/veya aktivite yapmama nedenleri çözümlenmesi gereken bir diğer önemli bir sorundur. Bu nedenler sıklıkla sosyal destek eksikliği, önceki alışkanlıklar, aktiviteye katılım dışındaki öncelikler, enerji eksikliği, zaman eksikliği ve kötü hava koşulları şeklinde sıralanırken diğer faktörler yaralanma korkusu, egzersiz bilinci/farkındalığı olmayışı ve uygun egzersiz yerlerine erişimde zorluklar olarak bildirilmektedir. Katılımcıların bir kısmı ise fiziksel aktivite uygulamalarını tehlikeli hatta zararlı bulduğu için yapmadığını ifade etmektedirler (Franco et al., 2015). Oysa düzenli egzersiz programına katılan yaşlı yetişkinler kardiyovasküler fonksiyon, dayanıklılık ve kas gücünü arttırabilir, fonksiyonel kapasiteyi geliştirebilir ve kalp hastalığı, inme, diyabet, sarkopeni ve osteoporoz risk faktörlerini azaltabilirler. Ayrıca egzersizin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı ve ruh halini iyileştirdiği de bilinmektedir (Rahl, 2010; Wannamethee & Shaper, 2014; Grøntved et al., 2014). Fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz geriatrik bireylerde kronik hastalıkların önlenmesi, tedavisi ve tedavi sonrası nüksü önlemede vazgeçilmez yöntemdir. Kılavuzlar özellikle uzun süreli oturma aralarına eklenen kısa süreli ayakta durma ve hafif aktiviteleri işaret etmekte; hiç aktivite yapmamaya karşı minimal uygulamaların sağlık ve fonksiyonel yararına değinmektedir. (Sparling et al., 2015).

Dünya Sağlık Örgütü, İngiltere, Kanada ve Avusturya Fiziksel Aktivite Kılavuzları ile klinik araştırmalar, 65 yaş ve üzeri erişkinler için haftada en az 150 dakika orta derece veya 75 dakika şiddetli ya da orta-şiddetli aktivite kombinasyonlarını önermektedir. Zamanla orta dereceli fiziksel aktivitenin 300 dakikaya çıkarılmasının yararlı olacağı belirtilmektedir. Haftada 2 gün ve üzeri kuvvetlendirme egzersizleri; haftada 3 gün ve üzeri denge ve koordinasyon egzersizlerinin programa eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Daha yaşlı bireylerde sedanter geçirilen sürenin sınırlandırılmasının; uzun süreli egzersiz yapamayan, toleransı zayıf bireylerde ise gün içine bölünmüş 10-15 dakikalık aerobik aktivitelerin 1 seanslık uzun egzersiz gibi etkili olduğu bildirilmektedir. Kronik hastalığı olan kişiler de bireyin yeteneği ve içinde bulunduğu koşullar çerçevesinde aktiviteye devam etmesi önerilmektedir (WHO, 2015; UK physical activity guidelines, 2011; Australian older adult physical activity guidelines 2014; Public Health Agency of Canada 2011; Powell, Paluch & Blair, 2011; Warburton, Nicol, & Bredin, 2006; Sjögren et al., 2014).

***Geriatrik bireylerde fiziksel aktivite ve egzersizde dikkat edilmesi gereken noktalar***

- İnaktif yaşlıda izometrik egzersizler ve aşırı şiddetli aktiviteler engellenerek, ısınma ve soğuma periyotları daha uzun tutulmalı, hedefe ulaşılma sonrası daha düşük şiddet ve sürede yaşam boyu devam ettirilmelidir. Yüksek düşme riski nedeniyle denge, fleksibilite ve kuvvetlendirme eğitimine aktivite programlarında mutlaka yer verilmelidir.
- Geriatrik obez hastalarda aktivite programlarının planlanmasında kişinin kas, kemik yapısı, denge problemi varlığı, görme ve işitme sorunları, komorbit hastalıkları ve kognitif fonksiyonları göz önüne alınmalıdır. Bu olgularda programa daha basit egzersizlerle başlanıp aktivite seviyesi kardiyopulmoner sistem cevabı temelinde dereceli olarak arttırılmalıdır. Geniş kas gruplarına yönelik egzersizlerin yanı sıra yük bindirmeyen egzersizler, fleksibilite egzersizleri, dirençli egzersizler, aerobik ve anaerobik egzersizler program kapsamında kullanılmalıdır.
- Diyabetli bireylerde aktivite öncesi glikoz takibi yapılmalı; kullanılan ilaçların etki mekanizmaları temelinde programa yön verilmelidir.
- Hiperlipidemisi olan yaşlılarda tedavi kapsamında statin kullanımının yaygınlığı göz ardı edilmemeli; anamnezde mutlaka sorgulanmalıdır. İlaca başlanan erken dönemde statin kullanımının kas ağrısı, yorgunluk ve halsizliğe yol açtığı ve bu durumun fiziksel aktivite şiddeti ve katılımı ciddi derecede etkileyeceği unutulmamalıdır (Statin kullanan hastalar günde 0,03 MET daha az enerji harcar. Bu da 78 kg'lık yaşlı bir kişi için günde 56 kcal veya haftada 151 dakika yürüyüşe karşılık enerjinin harcanamaması anlamına gelir). Statin kullanan olgularda fiziksel aktivite seviyesindeki düşüş zamanla azalsa da ilaç kullanmayanlara göre performans farkının devam edebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.
- Bağımlılığın artması ve/veya ölüme karşı bireyi savunmasız bırakan fizyolojik işlevlerin, güç ve dayanıklılığın azalması ile karakterize tıbbi bir sendrom olarak tanımlanan kırılganlık bu popülasyona uygulanan aktivite programlarında atlanılmaması gereken bir diğer önemli noktadır. Kırılganlık genç yaşlarda meydana gelebilse de program kapsamında daha çok en yüksek risk grubu olan 85 yaş üzerindeki yaşlı yaşlılara odaklanılmalıdır. Kırılganlığın egzersiz için kontrendikasyon olmadığı akıldan çıkarılmamalıdır. Küresel eğilimler göz önüne alındığında özellikle sarkopeniyi işaret eden yaşa bağlı kullanmama, kas gücü ve fonksiyon kaybına yönelik uygulamalara da ağırlık verilmelidir.
- Sarkopenisi olan yaşlılarda fiziksel aktivite ve egzersiz programları kapsamında direnç veya ağırlık eğitimi vurgulanmalıdır. Orta-yüksek yoğunlukta direnç eğitimi sarkopeni, fonksiyonel durum, kemik yoğunluğu, kardiyometabolik sağlık, mental ve kognitif yetersizlik ile kalça kırığına karşı protektif etki sağlamakta; aerobik kapasiteyi geliştirerek yürüyüş gibi aktivitelerde dayanıklılık ve uyum sürecine olumlu yönde katkı sağlamaktadır.
- Fiziksel aktivitenin yaş grubuna uygun olarak güvenli ve ulaşılabilir mekanlarda yapılması önerilse de yaşlı ve zayıf yetişkinlerde bireysel egzer-

siz yapma becerisi ve kendine güven de ayrıca geliştirilmeye çalışılmalıdır (Chodzko-Zajko et al., 2009; Yıldız, 2014; Garber et al., 2011; Studenski et al., 2011; Yıldız, 2016; Bauman et al., 2016; Valenzuela, 2012; Kemmler, Haberle & von Stengel, 2013; Sagar et al., 2015; Chung, Thilarajah & Tan, 2016; Fiatarone, 2014).

Sonuç olarak yaş alma ile fonksiyonlarda meydana gelen çeşitli kayıplara ek olarak bireyin fiziksel aktivite seviyesi de azalmaktadır. Fiziksel aktivite düzeyindeki düşüşler kronik progresif halk sağlığı problemlerine zemin hazırlamaktadır. Kişiye özel yapılandırılan fiziksel aktivite programları tedavi ve koruyucu komponentleri ile bireyin sağlık kazanımı ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Geriatrik bireylerin fiziksel aktivite programında hedef kazanımların sağlanması için bireyin tercihleri ve amacı doğrultusunda; fonksiyonel ve fiziksel kapasitesine uygun egzersizlerin verilmesi temel teşkil etmektedir. Aktif yaşam tarzını destekleme ve programa uyumu sürdürme stratejileri başlığı altında çevresel ve finansal bakımdan fiziksel aktivite olanaklarının iyileştirilmesi; aktiviteye katılımın sağlığa faydaları konusunda farkındalığın yaratılması ve risklerin en aza indirilmesine yönelik çalışmalara ağırlık verilmesi önemlidir.

## KAYNAKLAR


1. Apfeldorf W.J., Alexopoulos G.S. (2003). Late-Life Mood Disorders. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, editors. Principles of Geriatric Medicine & Gerontology. 5th ed. USA: Mc Graw Hill. p. 1451-2.
2. Duyar İ. (2008) Gerontolojinin Temelleri Eds: Mas R, Işık AT, Karan MA, Beğer T, Akman Ş, Ünal T. In: Geriatri, Ankara: TGV 9-19.
3. Steves C.J., Spector T.D., Jackson S.H. (2012). Ageing, genes, environment and epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future. Age Ageing Sep;41(5), 581–6.
4. Vasto S., Scapagnini G., Bulati M., Candore G., Castiglia L., Colonna-Romano G., et al. (2010) Biomarkes of aging. Front Biosci (Schol Ed). ;2(1), 392–402.
5. Beğer T., Yavuzer H. (2012). Yaşlılık ve Yaşlılık Epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 25, 1–3.
6. World Health Organization. (2018), Ageing and Health, (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/) World Health Organization.
7. Kim S., Jazwinski S.M. (2015) Quantitative measures of healthy aging and biological age. Healthy Aging Res,4:26.
8. World Health Organization. (2015). World report on ageing and health. World Health Organization.
9. TÜİK (2016). Türkiyenin Demografik Dönüşümü. www.tuik.gov.tr.
10. Loretta D.P. (2007).Physical Activity, Fitness, and Aging. In Bouchard C., Blair S.N., Haskell W (Eds), Physical activity and health (pp 271-286).
11. Anderson G. (2010). Chronic Care: Making the Case for ongoing Care. Princeton, NJ: Robert Wood Johnson Foundation.
12. Aslan M. & Hocaoğlu Ç. (2017). Yaşlanma ve Yaşlanma Dönemiyle İlişkili Psikiyatrik Sorunlar. J DU Health Sci Inst 7(1), 53-62.
13. World Health Organization (WHO), (2003) The World Health Report: 2003- Shaping the future. Geneva: World Health Organization.
14. Owen, F. K., & Çelik, N. D. (2018). Yaşam Boyu Sağlıklı Yaşam ve İyilik Hali. Psikiyatride

Guncel Yaklasimlar-Current Approaches in Psychiatry, 10(4), 3-3.

15. World Health Organization (WHO) (2011). Global recommendations on physical activity for health (http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/index.html).
16. Şahin G., (2010). Yaşlılarda fiziksel aktivite düzeyi değerlendirme yöntemleri. Turkish Journal of Geriatrics,14, 172-178
17. Freedson P.S., Melanson E., Sirard J. (1998) Calibration of the Computer Science and Applications Inc accelerometer. Med Sci Sports Exerc 30, 777-81.
18. Kohl 3rd, H. W., Craig, C. L., Lambert, E. V., Inoue, S., Alkandari, J. R., Leetongin, G., ... & Lancet Physical Activity Series Working Group. (2012). The pandemic of physical inactivity: global action for public health. The lancet, 380(9838), 294-305.
19. Hallal, P. C., Andersen, L. B., Bull, F. C., Guthold, R., Haskell, W., Ekelund, U., & Lancet Physical Activity Series Working Group. (2012). Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. The lancet, 380(9838), 247-257.
20. Australian Institute of Health and Welfare 2014. Australia's health 2014. Australia's health series no. 14. Cat. no. AUS 178. (http://www.aihw.gov.au/australias-health/2014/)
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011). National health and nutrition examination survey data.
22. Harvey, J. A., Chastin, S. F. M., & Skelton, D. A. (2015). How sedentary are older people? A systematic review of the amount of sedentary behavior. Journal of Aging and Physical Activity, 23, 471–487.
23. Franco, M. R., Tong, A., Howard, K., Sherrington, C., Ferreira, P. H., Pinto, R. Z., & Ferreira, M. L. (2015). Older people's perspectives on participation in physical activity: a systematic review and thematic synthesis of qualitative literature. Br J Sports Med, 49(19), 1268-1276.
24. Rahl, Riva L (2010). Physical activity and health guidelines: recommendations for various ages, fitness levels, and conditions from 57 authoritative sources, Human Kinetics (pp 121-142).
25. Wannamethee, S. G., & Shaper, A. G. (2014). Physical activity
26. and the prevention of stroke. European Journal of Preventive
27. Cardiology, 6, 213–216.
28. Grøntved, A., Pan, A., Mekary, R. A., Stampfer, M., Willett, W. C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2014). Muscle-strengthening and
29. conditioning activities and risk of type 2 Diabetes: A prospective
30. study in two cohorts of US women. PLoS One, 11, 1.
31. Department of Health (United Kingdom). UK physical activity guidelines (2011) From https://www.gov.uk/government /publications/ uk-physical-activity-guidelines
32. Australian older adult physical activity guidelines (2014). From http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/phd -physical-rec-older-guidelines
33. Public Health Agency of Canada. (2011). Physical activity tips for older adults 65 years and older). From http://www.phac-aspc.gc.ca/ hp- ps/hl-mvs/pa-ap/08paap-eng.php
34. Powell K. E., Paluch A. E., Blair S.N. (2011). Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? Annu Rev Public Health, 32, 349-65.
35. Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical

activity: the evidence. Canadian medical association journal, 174(6), 801-809.

36. Sjögren, P., Fisher, R., Kallings, L., Svenson, U., Roos, G., & Hellenius, M. L. (2014). Stand up for health-avoiding sedentary behaviour might lengthen your telomeres: Secondary outcomes from a physical activity RCT in older people. British Journal of Sports Medicine, 48, 1407–1409.
37. Sparling, P. B., Howard, B. J., Dunstan, D. W., & Owen, N. (2015). Recommendations for physical activity in older adults. BMJ: British Medical Journal, 350.
38. Chodzko-Zajko W.J., Proctor D.N., Fiatarone Singh M.A., Minson C. T., Nigg C. R., et al. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sports Exerc 4, 1510-30.
39. Yıldız A. (2014). Bulaşıcı olmayan hastalıklarda fiziksel aktivite ve egzersiz. Actual Medicine 22(1), 26-30.
40. Garber C. E., Blissmer B., Deschenes M.R., Franklin B.A., Lamonte M.J., Lee I.M., et al. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc 43, 1334-59.
41. Studenski, S., Perera, S., Patel, K., Rosano, C., Faulkner, K., Inzitari, M., ... & Nevitt, M. (2011). Gait speed and survival in older adults. Jama, 305(1), 50-58.
42. Yıldız A. (2016). Farklı fiziksel kapasite gruplarında kişiye özgü egzersiz. Türkiye Klinikleri, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Özel Dergisi 2(1), 40-43.
43. Bauman, A., Merom, D., Bull, F. C., Buchner, D. M., & Fiatarone Singh, M. A. (2016). Updating the evidence for physical activity: summative reviews of the epidemiological evidence, prevalence, and interventions to promote "active aging". The gerontologist, 56(Suppl_2), S268-S280.
44. Valenzuela, T. (2012). Efficacy of progressive resistance training interventions in older adults in nursing homes: A systematic review. Journal of the American Medical Directors Association, 13, 418–428
45. Kemmler, W., Haberle, L., & von Stengel, S. (2013). Effects of exercise on fracture reduction in older adults: A systematic review and meta-analysis. Osteoporosis International, 24, 1937–1950.
46. Sagar, V. A., Davies, E. J., Briscoe, S., Coats, A. J. S, Dalal, H. M., Lough, F., … Taylor, R. S. (2015). Exercise-based rehabilitation for heart failure: Systematic review and meta-analysis. Open Heart, 2, e000163.
47. Chung, C. L., Thilarajah S., & Tan D. (2016) Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Clinical Rehabilitation, 30, 11–23.
48. Fiatarone Singh, M. A. (2014). Exercise, nutrition and managing hip fracture in older persons. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 17, 12–24.

CHAPTER 12

# NÖRORADYOLOJİ VE BAŞ-BOYUN RADYOLOJİSİNDE İLERİ GÖRÜNTÜLEME METODLARI

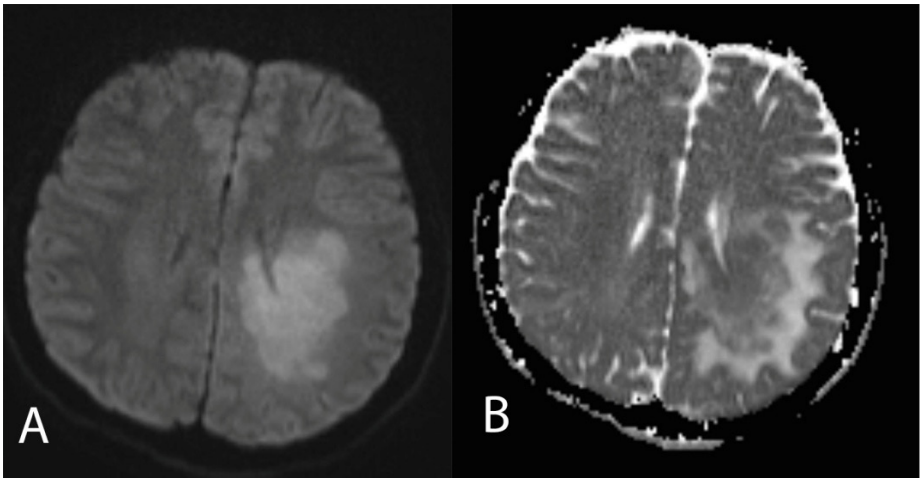
**Gökhan POLAT**[1]

Radyoloji pratiğinde nöro-görüntüleme ve baş-boyun görüntülemesi önemli bir yer tutmaktadır.Bu bölgelerin değerlendirilmesi kompleks anatomik yapısı nedeniyle oldukça zordur. Bu nedenle nöro-görüntüleme ve baş-boyun görüntülemesinde farklı özellikleri ve yapıları değerlendirebilecek radyolojik tetkikler gerekmektedir.Bunlar o bölgenin kanlanmasını gösteren perfüzyon görüntüleme, kanama odaklarını değerlendirecek kan duyarlı sekanslar, nörometabolik komponentleri değerlendirecek manyetik rezonans görüntüleme(MRG) spektroskopi değerlendirme, lenf nodları ve nodüler kitlelerin elastikiyetini değerlendirecek ultrason elastografi, vasküler anatomi ve patolojileri değerlendirecek bilgisayarlı tomografi(BT) anjiografi, beyin traktuslarını değerlendircek difüzyon tensor görüntüleme bunlardan bazılarıdır. Bu yeni radyolojik görüntüleme metodları radyologlara ve klinisyenlere yol gösterici önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu çalışmamız da bu ileri görüntüleme metodlarını değerlendireceğiz.

## Difüzyon MRG

Difüzyon MRG voksel içerisindeki su moleküllerinin hareket edebilirliğini değerlendirme temeline kurulmuş bir görüntüleme yöntemidir (Pirimoglu et al., 2016). İki tip difüzyon tariflenmiştir; İzotropik difüzyon ve Anizotropik difüzyon; İzotropik difüzyon mikroyapıları rastgele dizilmiş moleküllerin hareketini tanımlarken anizotropik difüzyon belli bir düzene göre dizilmiş moleküllerin hareketini tanımlar. Tümör karekterizasyonu ve serebral iskeminin saptanmasında oldukça faydalı bir yöntemdir. Su molekülleri ne kadar hareketli ise difüzyon görüntülerde o kadar hipoatenüedir; ventriküllerdeki beyin omurilik sıvısının siyah görünmesi serbest difüzyon gösterebilmesinden kaynaklanmaktadır (Pirimoglu et al., 2016). Intraselüler ve ekstraselüler kompartmanlar karşılaştırıldığında ekstrasellüler sıvı serbest difüzyon gösterirken intrasellüler sıvı görece difüzyon kısıtlılığı gösterir, yüksek gradeli malinitelerde ve akut evre enfarktlarda intrasellüler sıvı miktarı artacağı için difüzyon kısıtlılığı artacaktır. Difüzyon oluşturmak için kullanılan gradyent gücü ve süresini gösteren faktöre b değeri denir, nörogörüntüleme uygulamalarında b değeri 1000 olarak kullanılmaktadır[1.] ADC haritası, difüzyon ağırlıklı görüntüden T2 etkisinin çıkarılmasıyla elde edilen difüzyon büyüklüğünü gösteren görüntülerdir (Baliyan, Das, Sharma, & Gupta, 2016) .

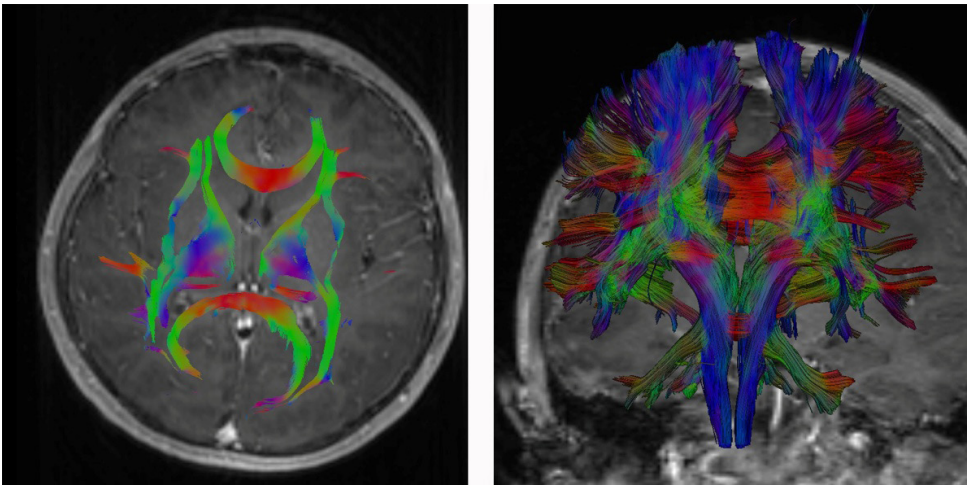
1 Uzm.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,Radyoloji A.D. Erzurum




**Resim 1**: Difüzyon görüntülemede b haritasında(A) hiperintens ,ADC haritasında(B) hipointens difüzyon kısıtlayan lezyon izlenmektedir.

## Difüzyon Tensor Görüntüleme

Difüzyon tensör görüntüleme difüzyonu en az 6 yönde değerlendiren ve hangi yönlerde kısıtlanma olduğunu gösteren sayısal verilerden oluşan görüntüdür. Özellikle anizotropik difüzyon, beyaz cevher anatomisinin değerlendirilmesinde önemlidir (Pirimoglu et al., 2016). Akson içerisindeki sıvının akson boyunca difüzyonu aksona dik difüzyondan daha hızlıdır bu mantıkla elde edilen traktografi sayesinde tümör cerrahisini yönlendirmede yolak tutulumu ve yaygınlığı hakkında bilgi sağlayarak postoperatif morbidite ve mortalitenin azalmasına katkı sağlar. Tümörlerin traktusları yaylandırması, infiltrasyonu ve aynı zamanda travmaya bağlı difüz aksonal hasarın gösterilmesinde DTG önemli yer tutmaktadır (Pirimoglu et al., 2016).



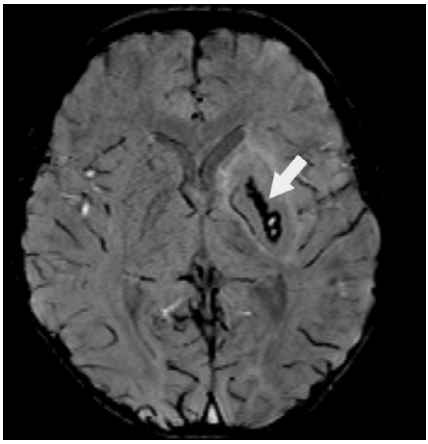
**Resim 2:** Difüzyon tensor görüntülemede aksonların oluşturduğu traktuslar izlenmektedir.

## Fonksiyonel MRG

Fonksiyonel MRG tekniği kontrast olarak beyinde aktivite olan alana giden kan miktarındaki artış ve kandaki oksijenasyon durumunu(oksiHb/deoksiHb oranı) kullanarak beynin motor ve duysal işlevleri yerine getiren fonksiyonel anatomik bölgelerinin saptanarak haritalamasını sağlayan yöntemdir(Buchbinder, 2016). İşlem esnasında hastaya belirli komutlar verilerek yada görsel, işitsel veya duysal uyaranlar vererek istenilen lokalizasyonların aktive olması sağlanır. Preoperatif hastalarda kitlenin fonksiyonel alanlarla ilişkisini saptamada, farmakolojik tedavilerin takibinde, radyoterapi planlaması ve psikiyatrik-psikolojik araştımalarda kullanılabilmektedir. Difüzyon tensör görüntüleme ile birlikte kitlelerin hem traktuslar hem de kortikal alanlarla ilişkisi daha net bir şekilde anlaşılabilmektedir (Bailey et al., 2015)

## Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI)

Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme lokal manyetik alanda distorsiyone neden olan bileşikleri saptamaya yarayan bir MR sekansıdır bu sayede günümüzde diğer MR sekanslarında görünür olmayan mikrohemorajileri, kitle içi kanamaları, kalsifikasyon ve dokulardaki demir birikimini göstermek için kullanılmaktadır (Liu et al., 2017) Ferromanyetik, diamanyetik ve paramanyetik özelliği olan maddeler manyetik alanda distorsiyona neden olurlar. Paramanyetik maddeler deksihemoglobin, ferritin, hemosiderin iken diamanyetik maddeler ise kalsifikasyonlardır. Görüntüler magnitüde, Filtered phase, SWI ve SWI mIP olarak elde edilir. Hem diamanyetik hem de paramanyetik maddeler SWI imajlarda sinyal kaybı oluştururken faz imajlarda zıt intensite olurşururlar(Wu et al., 2009) Bu sayede faz imajlar ve SWI imajlar birlikte kullanılarak kalsifikasyon ile kanama ayrımı yapılır. Faz imajlar demir birikimini göstermede de kullanılanilir(Pirimoglu et al., 2016)

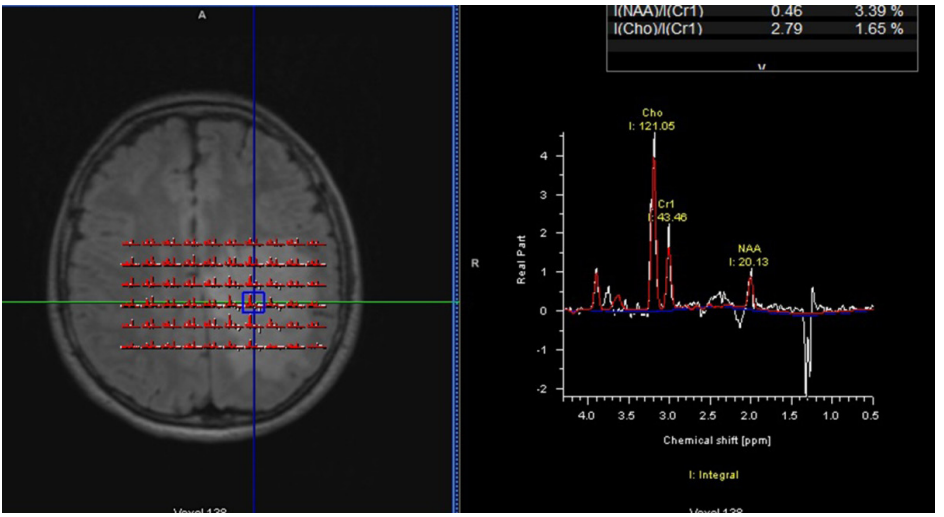


**Resim 3:**SWI sekansında hemorajiye bağlı hipointens blooming artefaktı(Ok) izleniyor.

## MR Spektroskopi

Dokudaki farklı NAA, Kreatin, Kolin, Laktat, Myoinozitol ve Lipid gibi farklı metabolitlerin miktarlarını saptayarak kitlelerde benign-malign ayrımı yapmaya, kistik neoplazi-abse ayrımı yapmaya ve tümör rekürensi ile radyasyon nekro-

zu ayrımını yapmaya yardımcı bir MR sekansıdır(Pirimoglu et al., 2016). NAA temel olarak nöronlarda bulunan bir metabolit olup nöron destrüksiyonu veya nöronlarda deplasmana neden olan neoplazilerde düşüşü beklenir(Al-Okaili, Krejza, Wang, Woo, & Melhem, 2006). Kolin piki artmış hücre membran döngüsü veya hücre destrüksiyonunu yansıtır artmış olması yüksek gradeli tümör düşündürür[2] Birçok malinitedeki görece anaerobik alan ve buna bağlı aneorobik solunum nedeniyle laktat sinyalinde artış izlenir(Al-Okaili et al., 2006) Lipid sinyalinde artış da yüksek gradeli tümör düşündürür. Myoinozitol sinyalinde artış olması gliomatozis ve düşük gradeli tümörleri düşündürmektedir(Al-Okaili et al., 2006) Tek voksel ve molti voksel spektroskopi uygulamaları yapılmaktadır, tek voxel fokal lezyon yada difüz hastalıklarda tek odaktan örnekleme yapak için kullanılırken multi voxel çalışmalar şekillendirilemeyen, heterojen veya multiple lezonların değerlendirilmesinde ve beyin bölgelerinin karşılaştırılmasında kullanılmaktadır(Oz et al., 2014).




**Resim 4:** MR spektroskopide kolin, kreatinin ve NAA gibi nörometabolik komponentler değerlendirilebilmektedir.

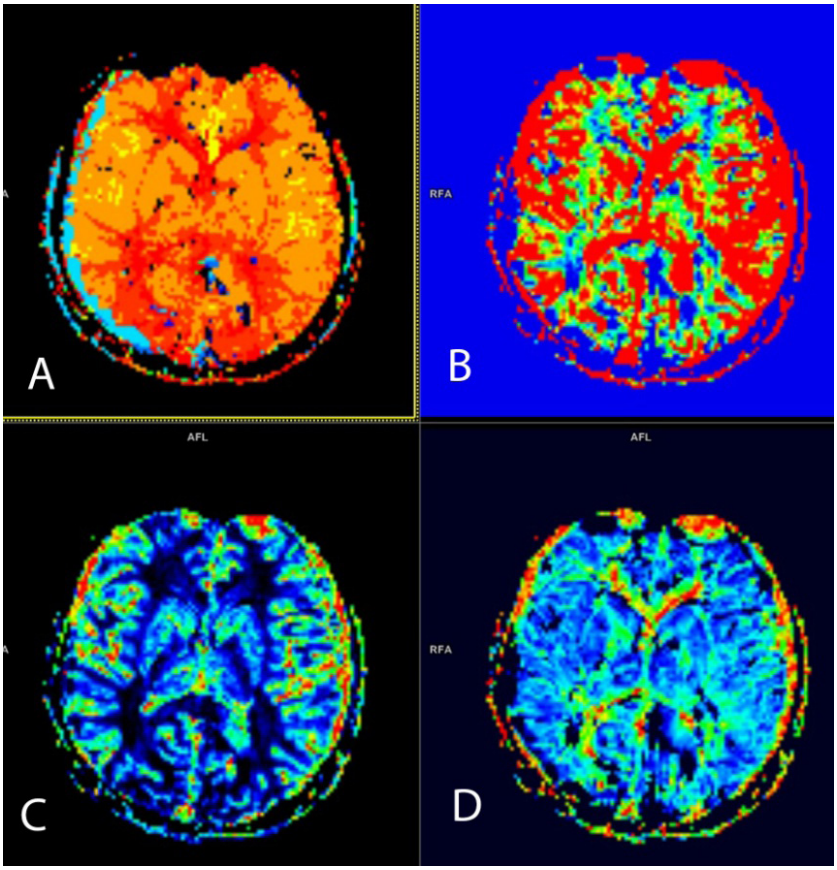
## Fluid Flow MRI-BOS Flowmetri

Koroid pleksuslardan günde yaklaşık 500cc BOS üretikmektedir. Üretilen BOS ventriküler sistemlerden Foramen Magendi ve Luşka ile subaraknoid alana geçmekte ve buradan da araknoid granülasyonlar aracılığıyla kan dolaşımına katılmaktadır. Kalp atımıyla birlikte sistol esnasında beyin parankiminde ekspansiyon meydana gelerek ventriküller ile subaraknoid mesafede pulsasyona neden olmaktadır. Faz kontrast BOS akım görüntülemesi ile Akuaduktal BOS strok volümü hesaplanmakta ve artmış ACSV normal basınçlı hidrosefalide şant uygulamasına cevap alınabileceğini göstermektedir(Bradley, Haughton, & Mardal, 2016). Ortalama BOS akım hızı 5-8sn'dir (Pirimoglu et al., 2016).BOS akım çalışmaları Akuaduktus stenozu, Normal Basınçlı Hidrosefali, Ventrikülostomi fonksiyonu ve Chiari malformasyonlarında faydalı bilgiler sağlayabilmektedir(Pirimoglu et al., 2016)

## MR Perfüzyon

Perfüzyon MRG teknikleri, konvansiyonel MRG'de mevcut olmayan bilgileri ortaya çıkaran ileri görüntüleme yöntemi olup özellikle tümör karakterizasyonu ve iskemik patolojiler açısından çok sayıda uygulaması vardır (Provenzale, Mukundan, & Barboriak, 2006).Şuanda MR ile beyin perfüzyonunu ölçmek için 2 farklı yöntem vardır. İlk ve en çok kullanılan yöntem dinamik suspect kontrast tekniğidir (Belliveau et al., 1990; Rosen, Belliveau, Vevea, & Brady, 1990) .

İkinci ve daha az kullanılan yöntem ise arterial spin labelling olarak adlandırılan yöntemdir. Serebral perfüzyonun bölgesel değerlendirmeleri, tedavi, iskemik inme değerlendirmesi ve beyin tümörleri için değerlidir(Ludemann et al., 2001; Tofts et al., 1999).




**Resim 5:** Perfüzyon görüntüleme beynin kanlanmasını değerlendirmede kullanılır.Pik süresi(A), ortalama geçiş zamanı(B), rölatif serebral kan akımı(C) ve rölatif serebral kan volume(D) değerlendirilir.

## Elastografi

Ultrason teknolojisinde son gelişmelerden olan elastografi dıştan kuvvet uygulayarak dokuda gerilme derecesini ölçerek dokunun sertliği hakkında bilgi ve-

rir. Ultrasonografi görüntüleri, ultrason probunun dokudaki minimal basınç değişiklikleri ile elde edilir. Sıkıştırma,sert dokuda daha az pozisyon değişikliğine neden olur ve doku sertleştikçe malign potensiyelin arttığı düşünülür(Aghajani, Haghpanahi, & Nikazad, 2013; Wells & Liang, 2011).Elastografinin baş ve boyun bölgesinde özellikle benign ve malign tiroid bezi nodüllerini ayırt etmede çok başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir(Lenghel et al., 2015) .Yapılan çalışmalarda ultrason elastografinin tiroid bezi ve servikal lenf nodlarında maligniteyi saptamak için umut verici olduğu görülmekle birlikte yapılan az bir çalışmada ise tetkikin cok da değerli olmadığı vurgulanmıştır. Bu varyasyon, örneklem seçimi, elastografik teknoloji, elastografik edinme ve yorumlama açısından çalışmalar arasındaki farklılıklara bağlanabilir(Bhatia, Lee, Yuen, & Ahuja, 2013)

## Dual Enerji BT

Dual enerji BT' de iki farklı x ışını enerjisinde iki veri kümesi eşzamanlı olarak elde edilir. Bu yöntem normal tomografide benzer hounsfield unit değerine sahip materyallerin (Örneğin kemik / kalsifikasyon, iyot, su / doku) ayrışmasına olanak sağlar (Johnson, 2012; McCollough, Leng, Yu, & Fletcher, 2015). Son zamanlarda, DE uygulamaları çeşitli klinik durumlar için artmaktadır. Bunlar prensipte iki tip algoritma olarak sınıflandırılır: iki-malzeme ayrıştırma (2MD) algoritması ve üç-malzeme ayrıştırma (3MD) algoritmasıdır.2MD algoritması diğer materyallerden kemik / kalsifikasyonu ayırt edebilir ve BT anjiyografisinde veya BT venografisinde direkt kemik çıkarılması için kullanılabilir(Postma et al., 2012; Schulz et al., 2012; Watanabe et al., 2009). 3MD algoritması, görüntüden iyot bileşenini ortadan kaldırarak sanal olarak kontrastsız bir görüntü oluşturabilir. Beyin kanaması olan hastalarda, intra-arteriyel rekanalizasyon sonrası iyot ve hemorajiyi veya akut iskemik inmeyi ayırt etmek için kullanılır(Hu et al., 2016; Yoon et al., 2004).

## BT Perfüzyon

BT teknolojisindeki son gelişmeler daha hızlı bilgi edinmeye,daha yüksek çözünürlüğe ve daha kapsamlı bakış açısına olanak sağlar .Bu avantajlar, kolay erişilebilir bir maliyet-etkin modalite ile birlikte, akut inme şüphesi olan hastaların hızlı triyajına yardım etmede önemli faktörlerdir. Endovasküler prosedürler dahil olmak üzere inme yönetimi kararları, Kısmen "risk altındaki" doku hacmine ya da enfarktüs alanı / penumbra uyumsuzluğunun derecesine göre yönlendirilir(Campbell et al., 2015). BT perfüzyon hasta seçimi ve daha efektif tedavi için etkili bir yöntemdir(Burton et al., 2015). BTP beyin perfüzyonun göreceli niceliksel bir ölçüsünü sağlayarak geri dönüşü olmayan hasarlı dokuyu ve potensiyel kurtarılabilir dokuyu ayırt edebilir(Donahue & Wintermark, 2015)

## 3D Volume Rendering Anjiografi

Modern medikal görüntüleme (BT, MRI ve optik BT gibi) klinik uygulamalarda kalitatif ve kantitatif tanıya yardımcı olmak için gerekli olan 3D görüntüler üretebilir. Bu görüntü kılavuzlu tanıların en yaygın ihtiyaçlarından biri, görüntüdeki ilgili nesnenin nicel ölçümüdür (Dai, Zheng, Yang, Kuai, & Yang, 2013). Klinik

pratikte en yaygın kullanılan iki işlem sonrası 3D aracı hacim oluşturma (VR) ve maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) 'dir .Her iki yöntem de, gerçek zamanlı olarak optimize edilebilen bir 2D ekran üzerindeki hacim verisinden vasküler hakkında ayrıntılı bilgi vermek için algoritmalar içerir (Calhoun, Kuszyk, Heath, Carley, & Fishman, 1999). Klinik uygulamalar, cerrahi prosedürleri planlarken veya bir hastalığı anlarken damar yapılarını doğru bir şekilde kavramak son derece önemlidir. Bunun nedeni, damar yapılarında küçük bir fark olsa bile tamamen farklı cerrahi planların seçilebilmesidir(Jiang et al., 2013).Bu açıdan 3D sinematik görüntüleme radyoloji pratiğinde önemli bir vasküler anatomi tanı yöntemidir.

## Kaynaklar


1. Aghajani, A., Haghpanahi, M., & Nikazad, T. (2013). The ultrasound elastography inverse problem and the effective criteria. *Proc Inst Mech Eng H, 227*(11), 1203-1212. doi: 10.1177/0954411913494324
2. Al-Okaili, R. N., Krejza, J., Wang, S., Woo, J. H., & Melhem, E. R. (2006). Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics, 26 Suppl 1*, S173-189. doi: 10.1148/rg.26si065513
3. Bailey, P. D., Zaca, D., Basha, M. M., Agarwal, S., Gujar, S. K., Sair, H. I., . . . Pillai, J. J. (2015). Presurgical fMRI and DTI for the Prediction of Perioperative Motor and Language Deficits in Primary or Metastatic Brain Lesions. *J Neuroimaging, 25*(5), 776-784. doi: 10.1111/jon.12273
4. Baliyan, V., Das, C. J., Sharma, R., & Gupta, A. K. (2016). Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol, 8*(9), 785-798. doi: 10.4329/wjr.v8.i9.785
5. Belliveau, J. W., Rosen, B. R., Kantor, H. L., Rzedzian, R. R., Kennedy, D. N., McKinstry, R. C., . . . Brady, T. J. (1990). Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magn Reson Med, 14*(3), 538-546.
6. Bhatia, K. S., Lee, Y. Y., Yuen, E. H., & Ahuja, A. T. (2013). Ultrasound elastography in the head and neck. Part II. Accuracy for malignancy. *Cancer Imaging, 13*(2), 260-276. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0027
7. Bradley, W. G., Haughton, V., & Mardal, K. A. (2016). Cerebrospinal fluid flow in adults. *Handb Clin Neurol, 135*, 591-601. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00028-3
8. Buchbinder, B. R. (2016). Functional magnetic resonance imaging. *Handb Clin Neurol, 135*, 61-92. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00004-0
9. Burton, K. R., Dhanoa, D., Aviv, R. I., Moody, A. R., Kapral, M. K., & Laupacis, A. (2015). Perfusion CT for selecting patients with acute ischemic stroke for intravenous thrombolytic therapy. *Radiology, 274*(1), 103-114. doi: 10.1148/radiol.14140728
10. Calhoun, P. S., Kuszyk, B. S., Heath, D. G., Carley, J. C., & Fishman, E. K. (1999). Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method. *Radiographics, 19*(3), 745-764. doi: 10.1148/radiographics.19.3.g99ma14745
11. Campbell, B. C., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N., . . . Investigators, E.-I. (2015). Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med, 372*(11), 1009-1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
12. Dai, Y., Zheng, J., Yang, Y., Kuai, D., & Yang, X. (2013). Volume-rendering-based interactive 3D measurement for quantitative analysis of 3D medical images. *Comput Math Methods Med, 2013*, 804573. doi: 10.1155/2013/804573

13. Donahue, J., & Wintermark, M. (2015). Perfusion CT and acute stroke imaging: foundations, applications, and literature review. *J Neuroradiol, 42*(1), 21-29. doi: 10.1016/j.neurad.2014.11.003

14. Hu, R., Daftari Besheli, L., Young, J., Wu, M., Pomerantz, S., Lev, M. H., & Gupta, R. (2016). Dual-Energy Head CT Enables Accurate Distinction of Intraparenchymal Hemorrhage from Calcification in Emergency Department Patients. *Radiology, 280*(1), 177-183. doi: 10.1148/radiol.2015150877

15. Jiang, Z., Nimura, Y., Hayashi, Y., Kitasaka, T., Misawa, K., Fujiwara, M., . . . Mori, K. (2013). Anatomical annotation on vascular structure in volume rendered images. *Comput Med Imaging Graph, 37*(2), 131-141. doi: 10.1016/j.compmedimag.2013.03.001

16. Johnson, T. R. (2012). Dual-energy CT: general principles. *AJR Am J Roentgenol, 199*(5 Suppl), S3-8. doi: 10.2214/AJR.12.9116

17. Lenghel, L. M., Botar Jid, C., Bolboaca, S. D., Ciortea, C., Vasilescu, D., Baciut, G., & Dudea, S. M. (2015). Comparative study of three sonoelastographic scores for differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *Eur J Radiol, 84*(6), 1075-1082. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.02.017

18. Liu, S., Buch, S., Chen, Y., Choi, H. S., Dai, Y., Habib, C., . . . Haacke, E. M. (2017). Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions. *NMR Biomed, 30*(4). doi: 10.1002/nbm.3552

19. Ludemann, L., Grieger, W., Wurm, R., Budzisch, M., Hamm, B., & Zimmer, C. (2001). Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *Eur Radiol, 11*(7), 1231-1241. doi: 10.1007/s003300000748

20. McCollough, C. H., Leng, S., Yu, L., & Fletcher, J. G. (2015). Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology, 276*(3), 637-653. doi: 10.1148/radiol.2015142631

21. Oz, G., Alger, J. R., Barker, P. B., Bartha, R., Bizzi, A., Boesch, C., . . . Group, M. R. S. C. (2014). Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology, 270*(3), 658-679. doi: 10.1148/radiol.13130531

22. Pirimoglu, B., Sade, R., Ogul, H., Kantarci, M., Eren, S., & Levent, A. (2016). How Can New Imaging Modalities Help in the Practice of Radiology? *Eurasian J Med, 48*(3), 213-221. doi: 10.5152/eajm.2016.0260

23. Postma, A. A., Hofman, P. A., Stadler, A. A., van Oostenbrugge, R. J., Tijssen, M. P., & Wildberger, J. E. (2012). Dual-energy CT of the brain and intracranial vessels. *AJR Am J Roentgenol, 199*(5 Suppl), S26-33. doi: 10.2214/AJR.12.9115

24. Provenzale, J. M., Mukundan, S., & Barboriak, D. P. (2006). Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology, 239*(3), 632-649. doi: 10.1148/radiol.2393042031

25. Rosen, B. R., Belliveau, J. W., Vevea, J. M., & Brady, T. J. (1990). Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med, 14*(2), 249-265.

26. Schulz, B., Kuehling, K., Kromen, W., Siebenhandl, P., Kerl, M. J., Vogl, T. J., & Bauer, R. (2012). Automatic bone removal technique in whole-body dual-energy CT angiography: performance and image quality. *AJR Am J Roentgenol, 199*(5), W646-650. doi: 10.2214/AJR.12.9176

27. Tofts, P. S., Brix, G., Buckley, D. L., Evelhoch, J. L., Henderson, E., Knopp, M. V., . . . Weisskoff, R. M. (1999). Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and

symbols. *J Magn Reson Imaging, 10*(3), 223-232.

28. Watanabe, Y., Uotani, K., Nakazawa, T., Higashi, M., Yamada, N., Hori, Y., . . . Naito, H. (2009). Dual-energy direct bone removal CT angiography for evaluation of intracranial aneurysm or stenosis: comparison with conventional digital subtraction angiography. *Eur Radiol, 19*(4), 1019-1024. doi: 10.1007/s00330-008-1213-5
29. Wells, P. N., & Liang, H. D. (2011). Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface, 8*(64), 1521-1549. doi: 10.1098/rsif.2011.0054
30. Wu, Z., Mittal, S., Kish, K., Yu, Y., Hu, J., & Haacke, E. M. (2009). Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging, 29*(1), 177-182. doi: 10.1002/jmri.21617
31. Yoon, W., Seo, J. J., Kim, J. K., Cho, K. H., Park, J. G., & Kang, H. K. (2004). Contrast enhancement and contrast extravasation on computed tomography after intra-arterial thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Stroke, 35*(4), 876-881. doi: 10.1161/01.STR.0000120726.69501.74

CHAPTER 13

# GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

**Osman KUKULA**[1]

## GİRİŞ

Gebelik, bazı şikayetler, önceden var olan hastalıklar veya hamilelik sırasında yeni gelişen durumlar sebebiyle çeşitli ilaçların kullanıldığı bir dönemdir. Tabii ki, tıbbi koşullar gerekli ise, ilaç hamilelik sırasında da kullanılmalıdır (1). Gebelik döneminde ilaç kullanımı için temel prensip daima kar / zarar oranıdır (1). Tedavide kullanılacak ilaçların gebelik için sakınca oluşturmaması ya da asgari düzeyde olması, hem annenin gebeliğinin rahat ilerlemesi hem de gelişmekte olan fetusun sağlığı için son derece önemlidir. Annesi şiddetli yakınmaları olduğunda gebe olduğu için, ilacın tedavi seçeneklerinden yoksun kalmayacaktır.

Gebelik sırasında ilaç kullanımında izlenecek kurallar vardır ve bu kurallara uygun olarak kullanıldığında, gebelik sırasında alınan ilaçların gebelik ve bebek üzerinde istenmeyen etkilere neden olması beklenmemektedir. İlaç firmaları bu konuda sorumluluk almak istememektedirler. Bu nedenle prospektüslere hekime danışmadan almayınız ya da gebelikte kullanımı sakıncalıdır şeklinde uyarılar eklemektedirler. Hekimler de aynı sebeple gerekmediği halde gebeliği sonlandırma kararı verebilmektedir. Gebelik döneminde ilaç başlanırken ilacın güvenilirliği ve kar/zarar oranı önemlidir (2). İlacın zararlı olduğu düşünülüyorsa bile faydası daha fazla olacaksa ilacın verilmesinden yana tercih kullanılmalıdır (3). Bebeğe ilaç geçişi plasenta yoluyla olmaktadır ancak geçiş miktarı moleküler ağırlığı, ilacın dozu ve farmakogenetik yönden değişiklik göstermektedir (3).

Gebelik de tekrar eden rahatsızlıklar için kullanılabilecek ilaçlar bulunmaktadır. Döllenmeden sonra ilk 2 hafta ilaç kullanıldığında embriyo etkilenmeyebilir ya da düşük oluşabilir (4). Yani bu zaman zarfında ilaç kullanımının etkisi olabilir ya da olmayabilir. Gebeliğin bu sürecinde ilacın tesiri tam olarak bilinmemektedir (4). Bu iki haftalık süreç geçtikten sonra 2 ila 8 haftalar arası en riskli zaman dilimidir (5). Gebeliğin bu döneminde ilaç kullanımı bazı anomalilere neden olabilir. Hamileliğin başladığı andan itibaren 31. ile 71. günler arasında bebeğin organları oluşmaktadır (5). Bu sebeple mümkün olduğunca annenin bu süreçte ilaç almaması gerekmektedir. Çünkü alınacak ilaç bebeğin gelişimine olumsuz tesir yapabilir ve bebek de dönüşü olmayan hasarlara sebep olabilir. Yumurtanın döllendikten sonra ilk iki haftada annenin bilmeden ilaç kullanması halinde bebek bundan hiç etkilenmeyebilir veya gebelik düşükle sonuçlanabilir (5). Hekime danışmadan kullanılan, yan etkisi az olan ve reçetesiz satılmakta olan birçok ilaç gebelik esnasında kullanılırsa gelişmekte olan bebeğe zarar verebilir. Kullanılan ilacın teratojen özellikleri haricinde diğer bir belirleyici faktör de ilacın kullanılma dozu ve süresidir (6). Çoğu ilaç düşük dozda ve az sayıda kullanılırsa bebekte istenmeyen bir duruma yol açmazken, doz ve kullanılan gün arttıkça aynı ilaçlar bebekte istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir (6, 7).

1 Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun

Gebelik döneminde kullanılabilecek ilaçlar çeşitli kategorilere ayrılırlar (8):

## Gebelik ilaç gruplandırması:

**A Kategorisi:**

İnsan çalışmalarında ilacın fetusa olumsuz bir etkisi saptanmamıştır.

**B Kategorisi:**

Hayvan çalışmalarında fetusa yönelik bir risk yoktur ancak insan çalışmaları ya yapılmamıştır veya hayvanlarda risk varken insan çalışmalarında risk bulunmamıştır.

**C Kategorisi:**

Hayvan çalışmalarında risk vardır ancak insanlarda çalışma yapılmamıştır.

**D Kategorisi:**

İnsanlarda fetusa negatif etki yapabilir ancak annenin yaşamını tehdit ediyorsa bazen kontrollü bir şekilde kullanılabilir.

**X Kategorisi:**

Fetal risk çok fazladır. İlacın kullanımındaki risk faydası ile kıyaslanırsa çok daha yüksektir.

A kategorisindeki ilaçlar gebelik döneminde rahatça kullanılabilir (1). B kategorisindekiler ise ilacın yarar ve zararı göz önünde bulundurularak kullanılır (1). X kategorisindeki ilaçlar ise annenin hayati fonksiyonlarını etkileyecek bir durum yoksa kesinlikle kullanılmaz. Bu ilaçların hiç biri doktora danışılmadan kullanılmaması gerekir (1).

Sürekli ilaç kullanımını gerektiren hipertansiyon, epilepsi ve diyabet gibi hastalıklarda doğum kontrolü bırakılmadan önce gebelik süresince anne adayının önceden var olan sağlık sorununun tedavisine ne şekilde sürdürüleceği belirlenmelidir (9, 10). Gebelikten önce kullanılan ilaçların çoğu gebelikte kullanılamaz. Gebelik süreci anne adayının kullanmakta olduğu birçok ilacın dozunun yeniden ayarlanmasını gerektirir. Anne adayını gebelik öncesindeki sağlık sorunu nedeniyle takip eden doktor ve gebeliği takip edecek olan jinekolog beraber değerlendirme yapmalı ve gebeliği beraber takip etmelidir. Gebelik döneminde en sık olarak kullanılan ilaçlar bulantı için kullanılan ilaçlar, antasitler, antihistaminikler, analjezikler, antibiyotiklerdir (7).

## Gebelikte antibiyotik kullanımı:

Anne adaylarının bazı şikayetlerini önlemek için ya da hasta olduklarında o hastalığın terapisi için gebe bile olsalar, gebelik dönemine uygun ilaç tedavisi ve özellikle de antibiyotik verilebilir (5). Hamilelikte çeşitli sebeplerle hekim önerisi ile antibiyotik gerekebilir (5). En sık nedenler şöyle sıralanabilir:

- Üst solunum yolu hastalıkları
- İdrar yolu hastalıkları (sistit, pyelonefrit)
- Diş ve dişeti enfeksiyonları

- Sinüzit
- Pnömoni
- Cilt enfeksiyonları

Antibiyotiklerin hangi gebelik haftasında kullanılmış olduğu, ne miktarda alındığı ve hangi nedenle alındığı en önemli kriterlerdir (7). En güvenli antibiyotikler eritromisin, penisilin ve sefalosporindir. Bazı antibiyotikler kullanılırken vitamin emilimleri bozulabildiğinden vitamin desteği gerekmektedir (7). Gebeyi takip eden hekimin antibiyotik seçimine ve dozuna karar vermesi gerekmektedir.

### Antihipertansifler:

Antihipertansif ilaçlardan anjiotensin converting enzim inhibitörleri gebelikte kullanılmaz, teratojendirler (9). Metildopa, labetalol ve nifedipin gebelikte kullanılabilen ajanlar olup, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri ve renin-anjiyotensin sistemi inhibitörlerinden her üç trimesterde de kaçınılmalıdır (9). Doğum sonrası antihipertansif ilaç kullanımına dair veriler kısıtlı olmasına rağmen annelerin bebeklerini emzirmeleri önerilmelidir (10).

### Ağrı kesici ilaçlar:

Aspirin gebelik esnasında değişik nedenlerle kullanılabilmektedir. Kalp hastalıkları nedeniyle kardiyologlar gebelik süresi boyunca düşük dozda aspirin önermektedirler (11). Ayrıca bazı hekimler faydası tartışmalı olsa da, gebelikte preeklampsiyi veya anne karnındaki daha önce olan tekrarlayan bebek ölümlerini önlemek amacıyla düşük doz aspirin tavsiye etmektedirler (11). Araştırmalar düşük doz aspirinin gebeye ve bebeğe zararının olmadığını göstermektedir. Ancak yüksek doz aspirin bebekte yapısal kalp sorunlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle aspirin düşük doz ve hekim gözetiminde alınmalıdır ayrıca bu annelerin bebekleri doğum sonrası kalp muayenesi yönünden değerlendirilmelidir. (12, 13). Aspirin emzirme döneminde de zararlı olabilmektedir. Süte az da olsa geçebilmekte ve aldıktan 3 saat kadar sonra en yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır (12, 13). Süt ile bebeğe geçip bebeğin trombosit fonksiyonlarını bozabilmektedir ve Reye Sendromu gibi ciddi bir hastalığa sebebiyet verebilmektedir (7). Emziren annede aspirin tercih edilmez mümkünse parasetamol türevi bir ağrı kesici tercih edilmektedir (7).

### Antihistaminikler:

Allerji tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bazı soğuk algınlığı ilaçlarının içerisinde bulunurlar ve uyku verici etkileri bulunmaktadır (7). Bebeklerde herhangi bir anomaliye neden oldukları gösterilememiştir, güvenli olarak kullanılabilirler (14). Gebelik döneminin ilk 3 aylık periyodunda hekime danışılarak kullanılması gerekir.

### Sindirim sistemi ilaçları:

Gebelerin %80'inde bulantı, kusma görülmektedir ve bunlar için önerilebilmektedir (15). Bulantı, kusma için kullanılan fenotiyazinler, H1 reseptör blokerleri, ondensatron, metoklopramid gibi ilaçların çoğu B ve C grubu ilaçlar içerisindedir, bebek için risk oluşturmamaktadırlar (16). Mide ekşimesi, hazımsızlık için

kullanılan ilaçların da bebek için olumsuz etkisi gösterilmemiştir (16). Bu ilaçlar hekim önerisiyle kullanılabilirler. Mide bulantısı ilaçlarını mümkün mertebe kullanmamak gerekir (17). Bunlar bebekte sindirim, dolaşım ve iskelet sisteminde anormalliklere neden olabilir (17). Kabızlık ilaçlarının kullanımında öncelikle doğal yöntemlere başvurulmalı yine sorun devam ediyorsa hekim önerisiyle kullanılmalıdır.

### Vitamin ve mineral kullanımı:

Gebelikte multivitamin kullanımı genellikle önerilmemektedir (5). Günlük protein, vitamin ve mineral gereksiniminin doğal yollardan karşılanması en sağlıklı olan yoldur. Şiddetli vitamin eksikliği varsa hekim önerisiyle kullanılabilir. **Vitamin A yüksek dozda verildiğinde** bebekte fetal hasara sebep olabilir (7). Günlük vitamin A dozunun 5000 üniteyi geçmemesi gerekir (18). Magnezyum ve kalsiyum ilaçları da gebelerde kullanmak gerekebilir ancak her gebede kullanılmaz (18). Kalsiyum ve magnezyum eksikliği durumunda hekim önerisi ile kullanılması gerekebilir. Magnezyumun şiddetli kasılmalar varsa kullanımı gerekebilmektedir. Gebelerin günlük kalsiyum ihtiyacı günlük 1000 gram kadardır ve bu ihtiyaç yiyeceklerle doğal olarak karşılanabilir (19). Örneğin kahvaltıda yumurta, süt, peynir yemek, uyumadan önce süt içmek , yeşil sebzelerle beslenmek kalsiyum ihtiyacını karşılamak için yeterlidir. Folik asit vücutta depolanmaz, bu nedenle dışarıdan alınması gerekir (7). Folik asidi anomali gelişimine karşı gebelikten 3 ay önce almaya başlamak gerekir (7). Bebek ve anne adayına uzun süreli olarak kullanılırlarsa zararı yoktur.

### Diğer İlaçlar:

Fenitoin, trimetadion, karbamazepin ve valproat gibi epilepsi ilaçları D grubundadır ve gelişme geriliğine, kalp ve idrar yollarında anomalilere, yarık damak-dudak problemine, yüzde şekil bozukluklarına ve omurilikte açıklık gibi nöral tüp defektlerine sebep olabilmektedirler (20).

Epilepsi tedavisinde anomali riskinin azaltılması amacıyla:

- Gebelikten önce ilaç dozu azaltılmalı ya da durdurulmalıdır.

- Tek ilaç kullanımı kombine kullanıma tercih edilmelidir.

- Gebelikten önce 4-5 ay kadar folik asit (4-5 mg/gün) kullanılmalıdır

- Anomali riski olarak valproatın riski yüksektir. Bu ilaç mümkün mertebe kullanılmamalı ya da mecburi durumda düşük dozda kullanılmalıdır.

- Anneye gebeliğin son 4 haftasında K vitamini verilebilir.

## TARTIŞMA VE YORUM

Hayvan deneylerinde bebekte yapısal bozukluk meydana getiren, insanlar üzerinde tam çalışma bulunmayan veya yeterli hayvan ve insan deneyleri bulunmayan ilaçlar arasında lityum bulunmaktadır. Lityum içerikli ilaçlar, kalp büyümesi, bradikardi, hipotiroidi gibi problemlere sebep olabilir (21, 22, 23).

Metotreksat, siklofosfamid gibi antimetabolitler gebelikte teratojen etki oluşturabilirler. Gebelik sırasında talidomit kullanılması fokomeliye sebep olabilir. Gebelikte tiroid hastalıkları nedeniyle radyoaktif iyot kullanmak kontrendikedir. Gebelikte sigara, alkol ve kokain kullanımının da ciddi teratojen tesir potansiyeli vardır.

Metabolik kontrolü ideal düzeyde olmayan, fakat kan şekeri değerleri ideal düzeylerin üzerinde olan hastalarda ve metabolik kontrolü iyi olmayan kan şekeri değişken olan diyabetiklerde fazla vakit geçirmeden insülin tedavisine başlanması gerekir (24). Gebeler kesinlikle oral antidiyabetikleri kullanamazlar (24).

Gebelerde amfetamin, eroin, esrar, kokain gibi madde bağımlılıkları; plasenta previa, dekolman plasenta, abortus, rahim içerisinde doğumsal özürler, bebekte gelişme geriliği, ani bebek ölüm sendromu, doğumdan sonra solunum problemleri, yenidoğan bebekte yoksunluk sendromu, erken doğum ve bebeğin doğumdan sonraki hayatında çeşitli sağlık problemleri gibi çok farklı boyutta sağlık problemlerine neden olabilmektedir (25).

Bitki ekstrelerinin (kozmesötik) ise son yıllarda kullanımında artış vardır. Oysa ki bu ürünlerin toksik etkileri tam olarak bilinmemektedir. Çok yoğun çalışma yapılmasını gerektiren bir alandır. Bu yüzden gebelikte kullanımı önerilmemektedir (26).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebelik döneminde ilaç başlanırken ilacın güvenilirliği ve kar/zarar oranı önemlidir. İlacın zararlı olduğu düşünülüyorsa bile faydası daha fazla olacaksa ilacın verilmesinden yana tercih kullanılmalıdır. Gebeliğin ilk 10 gününde embriyo dış uyaranlara karşı duyarsızdır bu nedenle alınan ilaçlar düşüğe neden olmaktadır ya da herhangi bir anomaliye neden olmamaktadır. Burada ya hep ya hiç kuralı geçerlidir. Gebelikte en önemli kural ise tıbbi olarak gerekmedikçe ilaç kullanmamalı ve kullanılacaksa hekim önerisiyle kullanmak gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Miral M, Beji NK. Gebelikte İlaç Kullanımı ve Danışmanlık. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi 2017; 4 (2): 142-148
2. Büyükkayhan D, Kurtoğlu S. Gebelikte ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi 2006; 2 (5): 23-35.
3. Öztürk Z. İlaç Kullanan Gebeye Yaklaşım: Teratojenite Riski ve Danışmanlık Hizmeti. Sürekli tıp eğitimi dergisi. 2014; 23 (5): 201-205.
4. Çoban A. Gebelikte İlaç Kullanımı ve Fetal Yan Etkileri. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi. 2006; 2 (5): 16-22.
5. Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Erol A. Gebelerde ilaç kullanımı: Son bir yıllık deneyim. Turkish Journal of Obstetrics And Gynecology. 2006; 3 (4): 255-261.
6. Arıkan İİ, Barut A. Gebelikte İlaç Kullanımı: Ana Prensipler. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi - Özel Konular. 2013; 6 (3): 18-22.
7. Nordeng H1, Eskild A, Nesheim BI, Aursnes I, Jacobsen G. Drug use during early pregnancy. The impact of maternal illness, outcome of prior pregnancies and sociodemographic factors. Eur J Clin Pharmacol. 2001 Jun; 57 (3): 259-63.

8. Kayaalp SO. Akılcıl tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Pelikan yayıncılık. 2012; 117-118.
9. Aktoz M, Altun A. Gebelerde Kardiyovasküler Sistem İlaçlarının Kullanılma Kriterleri. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences . 2005; 1 (50): 72-80.
10. Değirmenci H. Gebelerde hipertansiyona güncel yaklaşım. Erzincan Tıp Dergisi. Nisan 2018; 1 (1): 20-27.
11. Özbudak H, Ünal AZ, Sabuncuoğlu S. Gebelikte non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımının değerlendirilmesi. Marmara Pharmaceutical Journal 2016; 20: 64-71.
12. Gökçimen A, Malas MA. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların gebelikteki toksisiteleri ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 10 (3): 50-52.
13. Borman P, Özdemir O. Gebelik Döneminde Romatizmal Hastalıklar ve Antiromatizmal İlaç Kullanımı. Türkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi . 2015; 61 (4), 358-365.
14. Ediger D. Astım ve gebelik. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (2): 223-232.
15. Turkina SV. Bowel disorders in pregnant women: Constipation during pregnancy. Eksp Klin Gastroenterol. 2016; (8): 88-92.
16. Body C1, Christie JA2. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2016 Jun; 45 (2): 267-83.
17. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2002 Jul; 47 (7): 1526-9.
18. Khayat S, Fanaei H, Ghanbarzehi A. Minerals in Pregnancy and Lactation: A Review Article. J Clin Diagn Res. 2017 Sep; 11 (9): QE01-QE05.
19. Mansura JL. Vitamin D in pediatrics, pregnancy and lactation. Arch Argent Pediatr. 2018 Aug 1; 116 (4): 286-290.
20. Khuda I, Aljaafari D. Epilepsy in pregnancy. A comprehensive literature review and suggestions for saudi practitioners. Neurosciences (Riyadh). 2018 Jul; 23 (3): 185-193.
21. Erden AC, Bayhan G. Gebelikte psikotropik ilaçların kullanımı. Klinik psikofarmakoloji bülteni. 1999; 9 (1): 28-33.
22. Einarson A. Risks/safety of psychotropic medication use during pregnancy--Motherisk Update 2008. Can J Clin Pharmacol. 2009 Winter; 16 (1): e58-65.
23. Savrun BM, Günel NB, Balcıoğlu İ. Gebelik ve laktasyonda psikotrop ilaç kullanımı. Perinatoloji Dergisi. 1999; 7 (1): 3-8.
24. Bağrıaçık N. Diabetes mellitus ve gebelik. Perinatoloji Dergisi. 1993; 1: 63-69.
25. Genç S, Mihmanlı V. Madde bağımlılığı ve gebelik. Okmeydanı Tıp Dergisi 2014; 30 (Ek sayı 2): 120-123.
26. Yıldız H, Abuaf ÖK. Gebelik ve emzirme döneminde kozmesötik kullanımı. Türkderm deri hastalıkları ve frengi arşivi dergisi. 2013; 47: 194-199.

CHAPTER 14

# BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KULLANIMI

**Osman KUKULA**[1]

## GİRİŞ

İnsanoğlu şifa bulmak için bitkileri uzun süredir kullanmaktadır. Eski dönemlerdeki bitkisel ürünlerin kullanımı ile günümüz kullanımı arasındaki önemli bir fark artık bitkisel ürünlerin bütün halinde değil parçaları halinde kullanılmasıdır (1). Mesela bir bitkinin içindeki uçucu yağdan faydalanmak için çayı yapılıp içiliyordu, günümüzde ise uçucu yağ ekstrakte edilip o şekilde kullanılmaktadır (1). Bu da bize o bitkinin faydasız olan kısımlarının hastadan uzak olmasını temin etmektedir.

Bitkilerin tedavide kullanılışına ait ilk yazılı belge M.Ö. 3000 yıllarına kadar gitmektedir (2). Sümer ve asur gibi uygarlıklarda bitkisel ürünlerin kullanıldığı bilinmektedir (2). Çin ve Hint tıbbında da bitkilere önem verilmiştir (1). Tıbbın önemli isimlerinden Hipokrat kitabında bitkilerden bahsetmiştir (1). İbn-i Sina ve Al Gafini bitkisel ürünlerle ilgili eserler vermişlerdir (2).

Tıpta ilaçların yan etkileri ve sağlık problemleri, bazı kronik hastalıklara ait bir tedavinin olmayışı, tedavinin çok uzun sürmesi, bitkisel tıp uygulamalarının giderek daha popüler hale gelmesinde etkili olmuştur (3).

Bitkisel tıbba yönlendiren bazı etkenler şu şekilde sıralanabilir:

Sosyal ve kültürel sebepler,

Halkın bilimsel literatürü anlayamaması,

Bilimsel biyomedikal yöntemlerden memnun olmama,

Psikolojik sebepler,

Plasebo etkisi,

İnsanlardaki inanma isteği,

Farmakoloji (ilaç bilim), tabiatta bulunan maddelerin içinde bulunan etken maddeleri ekstrakte ederek elde edilen ürünlerle ilaçlar yapar (4). Bitkisel ürünlerde bu maddeler ham olarak kullanılır. Macun, bitki çayı gibi isimlerle alınır. Bir bitkisel ürünün içerisinde sadece etken madde bulunmaz, bununla birlikte başka etken maddeler de bulunur. Diğer etken maddeler incelenmemiş oldukları için etkileri bilinemez, bu nedenle tıpta çay karışımları ve buna benzer karışımlar kullanılmaz (4).

Bitkisel ürün uygulamalarının seçici olmayışı, denetimli olmayışı, test edilmeyişi ve ölçümlenmemesi nedeniyle sonuçları itibarı ile kötüye kullanımları, abartı ve dolandırıcılık gibi endişelerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Hasta insanların umutlarını para ve itibar kazanmak için sömüren, kimi hekim ün-

1 Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun

vanlı olan ve bilim diliyle konuşan ancak her hastalığa kendi bitkisel ürünlerini öneren bir ticari yapı bulunmaktadır. Bir diğer endişe kaynağı bitkisel tedaviyi uygulayanların sahip olduğu eğitim düzeyi, bilgi düzeyi ve deneyim yeterliliğidir. Hastalara doğru tedavi ve önerileri sunarken tedavinin avantajları, yetkinlikleri veya yetersizlikleri konusunda bilgi vermek eğitim almamış kişiler için mümkün değildir.

Bitkisel kaynaklı her ürünün kesin olarak olumlu etki edeceği şeklinde halk arasında yaygın olan görüşün tamamen doğru olmadığı, bitkilerin içeriğindeki bazı maddelerin hastalığa olumsuz tesir edebileceği, ilaçlarla etkileşime girmek suretiyle zarar verebileceği de belirtilmektedir (5). Bitkisel ürünün toksik etkileri, allerjik yan etkileri, kontaminasyona bağlı etkiler, ilaçlarla ve diğer bitkilerle etkileşimlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir (5).

Tıbbi bitkiler sadece doğrudan bir terapötik ajan olarak kullanıldığında değil, aynı zamanda farmakolojik araştırmalar ve ilaç geliştirme için de önemlidir. Bitkisel ilaçlar yüzyıllar boyunca kullanılmasına rağmen, az sayıda bitki türü için tıbbi araştırma yapılmıştır. Çok az sayıda bitki özleri ve aktif maddeleri için güvenilirlik ve etkinlik verileri elde edilmiştir (6). Yasal durum ülkeden ülkeye değişmektedir. Bir maddenin ilaç olması ve ruhsatlandırılabilmesi için çok sayıda bilimsel araştırma sürecinden geçmesi gerekmektedir (6).

Bitkisel ilaç kullanım prevalansı tüm dünyada özellikle de hamile kadınlarda artmaktadır (7). Yapılan bir çalışma gebelik döneminde bitkisel ilaç kullanım sıklığının artış trendinde olduğunu göstermektedir (7). En sıklıkla kullanılanlar ise nane, zencefil, sarı papatya, adaçayı, anason tohumu, yeşil çaydır (7). En yaygın kullanım sebepleri ise gastrointestinal bozukluklar, soğuk algınlığı ve gripal semptomlardır. Kadınların çoğu bu ürünleri ilk trimesterde kullanıyorlar ve bunu hekimlerine söylememektedirler. Çoğu kadın ailesinin ve arkadaşlarının öğütleriyle bitkisel ürünleri kullanmaktadır ve yan etkilerinin az olduğuna, modern tıptan daha etkili olduğuna inanmaktadır (8). Son yıllarda bitkisel psikofarmakoloji alanındaki çalışmalar gözle görülür şekilde artmıştır. Bununla birlikte karşılaştırmalı çalışmalar halen yoktur (8).

Deneysel çalışmalarda yüzlerce bitki ekstraktının antikonvülzan etki gösterdiği deneysel araştırmalarda gösterilmiştir (9). Birçok kompleks ekstrakt antiinflamatuar, nöroprotektif ve kognisyonu artırıcı etki göstermiştir ve epilepsi tedavisinde faydalı bulunmuştur (10). Bitkisel Tıp, uyku bozuklukları, insomniada en sık kullanılan alternatif tedavilerden biridir (10). Bununla birlikte insomniadaki güvenirliği ve etkinliği şu an belirsizdir. Başağrısı bozukluklarını düzenlemeye yaklaşımda giderek artan şekilde kanıtlar gelmektedir. Petasites Hybridus, Tanacetum Parthenium ve Ginkgo Bilobanın antimigren aktivitesi gösterildiği saptanmıştır (11). Bu alanda daha çok araştırma yapılacaktır. Echinacea, Rhodiola ve Ginseng immün sistemin modulasyonu ya da performansının iyileşmesinde etkilidir (12).

Bitkisel ürünlerin doğal olması ve bitkisel tedavi kullanımının artması nedeniyle insanlar yanlış bir şekilde tüm bitkilerin güvenli olduğunu düşünmektedirler. Bitkisel tedavinin birçok riski olabilmektedir ve ayrıca bitki-ilaç etkileşimine neden olabilmektedirler (5).

Bitkisel ürünler yaygın bir şekilde klinik durumların tedavisinde kullanılmakta ve sıklıkla sağlık profesyonellerine danışmaksızın satın alınmaktadır. Bir araştırmada perakende satış yapan 1179 web sitesi incelenmiş ve bu sitelerin %8 den daha azı potansiyel yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve diğer güvenlik bilgileri ile ilgili bilgi vermişlerdir (13). Sadece %10.5'u bir sağlık personeli ile istişare önermiştir. %3'den azı bilimsel literatürü örnek olarak göstermişlerdir. Bitkisel ürünlerle ilgili online bilgi kaynaklarının hala anahtar güvenlik bilgileri eksiktir (13).

Bitkisel ürünler tinnitus tedavisindeki etkileri de araştırılmıştır (14). Sentetik kimyasalların keşfinden önce tıbbi bitkiler müsküler ve iskelet sistemi hastalıklarında kullanılmaktaydı. Halen de osteoartrit gibi hastalıklarda kullanılmaktadır (15). Fakat kalite ve kantite yönünden araştırmalar halen yetersizdir (15). Bitkisel ürünler diyabet tedavisinde de kullanılmaktadır (16). İnsülin sekresyonunu artırabildiği, adipoz ve kas dokusuna artmış glukoz uptake'ini, glukozun barsaktan absorbsiyonunun inhibisyonunu sağlayabilirler (16). Bunun için daha çalışmaya ihtiyaç vardır.

## TARTIŞMA VE YORUM

İnsanlar, insanlık medeniyetinin başından beri bitkisel ürünleri sağlıklı olmak için kullanmaktadır (17). Modern tıbbın gelişiyle birlikte özellikle batı toplumlarında bitkisel ürünler bir kenara itilmiştir. Son zamanlarda bitkisel ürünlerin sağlık için kullanımı sürekli artmaktadır (18). Ancak etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili endişeler halen devam etmektedir. Bitkisel ürünlerin uzun süredir kullanımına bağlı olarak genellikle güvenilir kabul edilseler bile birçok bitkisel ürünün anlamlı yan etkileri rapor edilmiştir (19).

Bitkisel ürünlerin kullanımına ilişkin güvenilirlik için farmakovijilans esastır (18). Sentetik ilaçlar için batı toplumlarında kullanılan farmakovijilans sistemi bitkisel ürünler için de olmalıdır (18). Son yıllarda bitkisel ürünlerin ilaçlarla etkileşimi konusu ilgi uyandırdı (19). Özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlar (varfarin, siklosporin, digoksin gibi) bir hasta için riski artırabilir. İn vitro ve hayvan çalışmalarında bu tür etkileşimleri değerlendiren klinik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. İlaç etkileşimlerinin bir çoğunu önceden tahmin edebilmek zor olabilir.

Bitkisel ürünlerin ilaçlarla etkileşiminin klinik etkileri birlikte verilen ilaçlar, hastanın karakteristikleri, bitkisel ürünleri orijini ve uygulanan dozaj rejimleri gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olabilir (19). Yine bazı çalışmalarda hepatotoksik etkilerden bahsedilmiştir (21). Bazı cilt hastalıklarında ve alerjik hastalıklarda yine bitkisel ürünler kullanılmaktadır (22, 23). Kanser tedavisinde ve yine çocukluk çağı kanserlerinde bitkisel ürünler kullanılmaktadır (24, 25). İnternette satılan ve kanseri tedavi ettiği iddia edilen bitkisel ürünlere dikkat edilmelidir. Son zamanlarda, bu tip ürünlerin satışının birçok farklı pazarlama tekniği ile yapıldığı dikkati çekmektedir. Aktif tedavi altındaki kanser hastalarında bitkisel ürünlerin kullanımı daha büyük bir risktir. Bu ürünler, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların tedavi sırasındaki etkinliğini azaltır veya yan etkilerini arttırır. Kanser tedavisi görenler gerekli olmadıkça ve aynı zamanda hekimlerinin tavsiyelerinden bağımsız olarak bu tür ürünlerden uzak durmalıdırlar (24). Özellikle düşük gelir düzeyi olan kişi/ailelerde ve kenar mahallelerde bitkisel ürünler daha kolay elde edilebilir ve daha fazla tercih nedenidir (26).

Ülkemizde, eğitimli gruplarda bile sağlıkla ilgili bireylerin bilgi düzeyi düşüktür. Bu nedenle, halk için sağlık eğitiminin yeri ve önemi göz önünde bulundurulduğunda, bireylerin sağlık sorunları ile karşılaştıkları ilk birim olan birinci basamaktaki sağlık çalışanlarının bu konuda daha duyarlı olması gerekmektedir. İlk önce bireylerin sağlık ve hastalık konusuna bakışı, hastalıklara karşı olan tutum ve davranışları, hangi durumlarda ve hangi sağlık kuruluşlarına başvurduklarının bilinmesi gerekmektedir (27). Bunun dışında hangi geleneksel tedavi yaklaşımının bilindiği ve uygulandığı da kaydedilmelidir. İkinci aşamada ise konu ile ilgili yanlış bilgilerin doğru bilgilerle değiştirilmesi için süreç başlatılmalıdır. Bu noktada sağlık hizmeti sunumu yapan ekip birlikte hareket etmelidir ve toplumun konu hakkındaki katkı ve katılımı da sağlanmalıdır. Üçüncü ve son aşamada da bu müdahale ile tutum ve davranışlarda oluşturduğu etki ölçülmelidir. Şunu bilmek gerekir ki geleneksel hale gelmiş yanlış uygulamaların değiştirilebilmesi için yasal, ekonomik ve toplumsal çerçevede desteklenmesi gerekir, ancak bu şekilde zaman içerisinde sürekli eğitimlerle yaygın yanlış uygulamalar değiştirilebilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Geleneksel ilaçlarla olası etkileşimleri araştırmak için acilen kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bitkisel ürünlerin kullanımını optimize edebilmek ve altta yatan mekanizmaları aydınlatabilmek için bu tür çalışmalar planlanmalıdır. Bitkisel ürünlere ait düzenli istatistiksel veri yoktur. Bu arz-talep ilişkisine bakarak üretim yapmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, bitkilerle ilgili bilgilerin toplanabildiği ve erişilebildiği veri bankalarının oluşturulması gerekmektedir. Bitkisel ürünler, yasal alanda gıda katkı maddeleri olarak kabul edilmekte ve ilaç kabul edilmediği için ciddi kontrol ve denetime tabi tutulmamaktadırlar. Bu da bitkisel ürünlerin daha dikkatli incelenmesini gerekli kılmaktadır. Güvenli olduğu düşünülen bitkisel ürünler hekim gözetiminde ve yardımcı tedavi olarak kullanılmalıdır. Dozlar belirlenmeli ve bu dozlar aşılmamalıdır. İlaçlarla etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastalar hekimlerine bitkisel ilaç kullandıklarını söylemezler. Bu durumda, hekimin tedavisi değişebilir, hatta zararlı ilaç etkileşimleri oluşabilir. Bitkisel ilaçların diğer bir durum ise standart olmamasıdır. Örneğin bir bitkisel ürün bitkinin yetiştiği ortam, hangi mevsimde toplandığı, o yıl içerisindeki yağan yağmur miktarı gibi birçok faktöre bağlıdır ve bu faktörlere bağlı olarak içindeki etken madde değişebilmektedir. Bu nedenle standart değildir yani her zaman, her durumda aynı etkiyi göstermez. Aktarlarda satılan bitkisel ürünlerin hakikaten iddia edilen bitkisel ürün olup olmaması durumu da söz konusudur. Bazen aktarlarda satılan bitkisel ürünün benzer aileden başka bir bitkiye ait olduğu rastlanabilen bir durumdur.

Sonuç olarak bitkisel tedavi, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın bir şekilde kullanılan ancak bilinenin aksine pek çok sağlık problemine yol açabildiği için sağlık personelinin üzerinde önemle durması gereken bir konudur. Bitkilerin faydalarından yararlanmak, ancak doğru ve uygun bir şekilde kullanılmaları ile mümkündür. Bilinçsiz kullanımları ile tedavi bir yana, pek çok hastalığın ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Pek çok kişi ismini dahi bilmediği bitkisel ürünleri satın alabilmekte, gelişi güzel dozlarda ve uygun olmayan şekilde kullanabilmektedir.

## KAYNAKLAR


1. Şener B. Türkiyede bitkisel ilaçlarla ilgili mevzuatın dünü, bugünü ve geleceği. Modern Fitofarmakoterapi ve Doğal Farmasötikler 2009; 1: 5-13.
2. Gürün MS. Bitkisel Tıp. ANKEM Derg 2004; 18: 133-36.
3. Özçelik G, Toprak D. Bitkisel Tedavi Neden Tercih Ediliyor? Ankara Medical Journal. 2015; 15 (2): 48-58.
4. Kayaalp SO. ''Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Antibiyotikler ve diğer kemoterapotikler, 9.baskı. Hacettepe TAŞ-Ankara, 2000;
5. Alissa EM. Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. Ther Drug Monit. 2014 Aug; 36 (4): 413-22.
6. Selçuk SS, Eyisan S. Türkiye'deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar. 2012; 16 (3): 164 – 180.
7. Yıldırım M, Desdicioğlu R, Kara H, Avşar AFY. Gebelikte Bitkisel Ürünlerin Kullanımı. Ankara Medical Jornal, 2016; 16 (2): 225-31
8. John LJ, Shantakumari N. Herbal Medicines Use During Pregnancy: A Review from the Middle East. Oman Med J. 2015 Jul;30(4):229-36.
9. Sucher NJ, Carles MC. A pharmacological basis of herbal medicines for epilepsy. Epilepsy Behav. 2015 Nov;52(Pt B):308-18.
10. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Dec;21(12):841-60.
11. D'Andrea G, Cevoli S, Cologno D. Herbal therapy in migraine. Neurol Sci. 2014 May;35 Suppl 1:135-40.
12. Amico AP, Terlizzi A, Damiani S, Ranieri M, Megna M, Fiore P. Immunopharmacology of the main herbal supplements: a review. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2013 Dec; 13 (4): 283-8.
13. Owens C, Baergen R, Puckett D. Online sources of herbal product information. Am J Med. 2014 Feb; 127 (2):109-15.
14. Smith GS, Romanelli-Gobbi M, Gray-Karagrigoriou E, Artz GJ. Complementary and integrative treatments: tinnitus. Otolaryngol Clin North Am. 2013 Jun; 46 (3): 389-408.
15. Cameron M, Chrubasik S. Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31; 5: CD010538.
16. Li GQ, Kam A, Wong KH, Zhou X, Omar EA, Alqahtani A, Li KM, Razmovski-Naumovski V, Chan K. Herbal medicines for the management of diabetes. Adv Exp Med Biol. 2012; 771: 396-413.
17. Mosihuzzaman M. Herbal medicine in healthcare--an overview. Nat Prod Commun. 2012 Jun; 7 (6): 807-12.
18. Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. J Ethnopharmacol. 2012 Apr 10; 140 (3): 513-8.
19. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. Clin Pharmacokinet. 2012 Feb 1; 51 (2): 77-104.
20. Bülbül SF, Aşık G, Muluk NB. Kırkkale, Türkiye'de doğal bitkisel ürünlerin kullanımı. Turkish Journal of clinics and laboratory. 2017; 8 (1): 1-5.

21. Dereci S, Akçam M. Çocukluk çağında ilaçlara ve bitkisel ürünlere bağlı gelişen hepatotoksisite. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2015: Çocuk Özel Sayısı: 34-41.

22. Durusoy Ç, Ulusoy BG. Dermatolojide bitkisel tedavi fitoterapi. Türk Dermatoloji Dergisi 2007; 1: 47-50.

23. Kurt E, Bavbek S, Pasaoglu G, Abadoglu O, Misirligil Z. Use of alternative medicine by allergi patients in Turkey. Allergol Immunopathol 2004; 32: 289-94.

24. Özkan A. Çocukluk çağı kanserlerinde tamamlayıcı ve alternatif tıp. Klinik Gelişim 2007; 20: 179-80.

25. Uğurluer G, Karahan A, Edirne T, Şahin HA. Ayaktan kemoterapi ünitesinde tedavi alan hastaların tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına başvurma sıklığı ve nedenleri. Van Tıp Dergisi 2007;14; 68-73.

26. Taşar A, Potur D, Kara N, Bostancı İ, Dallar Y. Düşük gelir düzeyine sahip ailelerin çocuklarına tamamlayıcı veya alternatif tıp uygulamaları: Ankara Hastanesi verileri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2011; 5: 81-8.

27. Araz A, Harlak H, Meşe G. Sağlık davranışları ve alternatif tedavi kullanımı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007; 6; 112-22.

CHAPTER 15

# GESTASYONEL DİYABETE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

**Murat YÜKSEL**[1]

## GİRİŞ

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik sırasında başlayan veya ilk defa gebelik gebelik sırasında tanı konulan karbonhidrat intoleransıdır (1,2). Tüm dünyada sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber, günümüzde GDM sıklığı giderek artmaktadır. Bu durumun başlıca nedenleri; dünya çapında artan obeziteinsidansı, sedanter bir yaşam tarzı, yeme alışkanlıklarındaki düzensizlikler ve tanı testlerindeki eşik değerin düşmesidir (3).

## GDM Prevelans:

GDM sıklığı Amerika'da tüm gebeliklerin %7'sini oluşturmakta olup, prevelansı %1-22 arasındadır (4). Türkiye'de GDMprevelansı %1.2- %4.5 arasında değişmektedir (5). GDM sıklığı ırklara göre farklılık göstermesinin yanısıra, özellikle 25 yaş üstü gebelerde yaşla birlikte insidansı arttığı görülmektedir (6).

## GDM Patofizyoloji:

Normal gebelikte fetüse gerekli glukoz geçişini sağlamak amacıyla artan maternal yağ dokusu ve plesental salgılanan hormonların (östrojen, progesteron, kortizol, prolaktin ve özellikle insan plesentallaktojen artışı) etkisi ile birlikte hiperinsülinemi, insülin rezistansı, açlık hipoglisemisi ve postprandialhiperglisemi görülebilir (7).Plesental hormonların en yüksek düzeylere ulaştığı ikinci- üçüncü trimesterdeglukoz metabolizmasındaki bu durum insülin ihtiyacında artışa sebep olmaktadır. Bu ihtiyacı karşılamak için pankreas beta hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi gelişmektedir.Gebelikte pankreatik beta hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayamadığında GDM gelişmektedir (8,9).

## GDM Komplikasyon ve Risk Faktörleri:

Maternal ve fetalkomplikasyonlarınyanısıra hem yenidoğan hem de çocukluk ve erişkinlikte de komplikasyonlara sebep olabilmektedir. GDM olan gebelerde spontanabortus, şiddetli hipoglisemi, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, idrar yolu enfeksiyonu, sezaryen oranında artış ve buna bağlı postpartum kanama ve postpartum doku enfeksiyonu sık olarak görülmektedirler. Bunlara ek olarak Tip 2 diyabet gelişme riski de artmıştır. Fetustaise polihidroamnioz, hiperinsuilinemi, makrozomi, kardiyomiyopati, erken doğum riski, doğum travması ve ölü doğum gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Yine postnatal komplikasyonları olarak respiratuardistress sendromu, polisitemi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi,hipomagnezemi vehipokalsemi, çocukluk ve erişkinlik döneminde ise obezite, metaboliksendrom ve tip 2 diyabete yatkınlık olabilmektedir.Maternal,

1 Op. Dr., Burdur Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

fetüs, yenidoğan, çocukluk ve erişkinlik dönemindeki GDM'nin etkilerine Tablo 1'de yer verilmiştir (3).

GDM için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunların başlıcaları olan gestasyonel diyabet öyküsü GDM riskini 23 kat arttırırken, ciddi düzeyde obezite 7 kat arttırmaktadır. Risk faktörlerine ayrıntılı şekilde Tablo 2'de yer verilmiştir (9).

## GDMTanı Kriterleri

GDM ilk kez 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından üç saatlik 100 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) tanımlanmıştır (10). Bu kriterlere göre eşik değerler 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından ve 1982 yılında ise Carpenter ve Coustan tarafından tekrar düzenlenmiştir (11,12). 2010 yılında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG) 2008 yılında yapılan HAPO (hiperglisemi ve uygun olmayan gebelik sonuçları) çalışmasının verilerini temel alarak yeni kriterleri gündeme taşımıştır (13).

GDM taramasında ve tanısal yaklaşımında günümüzde ortak bir fikir birliği sağlanamamıştır. Tüm gebelerin ya da yüksek riskli gebelerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak testler, bu testlerin eşik değerleri ve testin bir ya da iki basamaklı uygulanması ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Bazı dernek ve kuruluşların tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir (3,14-16).

GDM tanısı için 75 gr 2 saatlik veya 100 gr 3 saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile konulmaktadır. GDM tanısı için kullanılan eşik değerler annelerin tip 2 diyabet geliştirme riskleri dikkate alınarak oluşturulmuştur. HAPO çalışması annenin glukoz seviyesi ve kötü obstetrik sonuçlar arasında doğru orantılı artan bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.HAPO çalışmasındaprimer sonuçlar olarak makrozomi, primer sezaryen doğum, neonatal hipoglisemi ve kordon C peptid düzeyinin 90 persentilden fazla olması, sekonder sonuçlar olarak ise preeklampsi, erken doğum, omuz distozisi, hiperbiluribinemi ve yenidoğanyoğunbakım ihtiyacı değerlendirilmiştir. Çalışmada açlık ve tokluk kan şekerlerinin birbirlerine üstünlüğü bulunamamış olup, risk artışı olarak bazal bir değer belirtilmemiştir. Yalnız artan glukoz seviyesi ile primer sonuçların lineer olarak artış gösterdiği belirtilmiştir (17). IADPSG 2010 yılında 75 gr OGTT tarama ve testini önermiştir. Çalıştay sonuçlarında 75 gr OGTT sınır glikoz değerleri açlık kan şekerinin (AKŞ)'nin ≥92 mg/dl, 1. saat kan şekerinin(KŞ) ≥180 mg/dl ve 2. saat KŞ'nin ≥153 mg/dl alınması ve bunlardan biri bozuksa GDM tanısı konulması önermiştir (13).

IADPSG'de ayrıca aşikar diyabet tanısı için; AKŞnin ≥126 mg/dl, HbA1c'nin ≥%6.5 ve rastgele KŞ'nin ≥200 mg/dl (bu durumda mutlaka AKŞ've HbA1c ile konfirme edilmelidir) olması önerilmiştir (13).

IADPSG'nin belirttiği tanı kriterleri 2013 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve 2015 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından kabul edilmiştir (14,18). 2016 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 75 gr ve 100 gr OGTT'nin her ikisininde kullanılabileceğini, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği ise IADPSG kriterlerine geçmek için yeterli kanıtın olmadığını ve 100 gr OGTT'ninkullanımasını önermiştir (3,16).

Gupta ve ark. yaptığı çalışmada IADPSG eşik değerlerinin alınması ile genel popülasyonda GDM görülme sıklığının %18'leri bulduğu belirtilmiştir. Ayrıca

GDM prevelansında da 2-3 kat artışa sebep olduğu belirtilmiştir (19). GDM tanısı konulan gebelerde istenilen glukoz seviyeleri yakalansa dahi sezaryen sayısında ve yenidoğanyoğunbakım yatış gününde artışa neden olmaktadır. Bu da tedavi maliyetlerini arttırmaktadır (20). Horvath ve ark. yaptığı çalışmada GDM tanısı için eşik değerlerin düşrülmesi ile makrozomi ve omuz distosisini azalttığı belirtmiştir (21). Dolasıyla IADPSG'nin önerdiği GDM tanısı için düşük glukoz seviyeleri kabul edilirse GDM sıklığı artmakta ve testin yarar/maliyet oranı bozulmaktadır. Ayrıca intrauterin dönemde daha uygun glukoz seviyelerine maruz kalmayı buna bağlı kısa ve uzun vadedeki riskleri azaltmaktır, ancak maliyet ve olası zararları konusunda da tartışmalar mevcuttur. Bu nedenle IADPSG eşik değerlerinin kullanımının gerekliliği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

## GDM Tedavi

GDM tedavisindeki amaç kan glukoz seviyelerini istenilen düzeyde tutup, fetal ve maternalmortalite ve morbiditeninazaltılmasınını sağlamaktır. Amaçlanan kan glukoz seviyeleri Tablo 4'te gösterilmiştir (3,16).

GDM 1. Basamak tedavi diyet ve egzersizdir. Eğer 1-2 hafta içinde cevap alınamaz ise medikal tedaviye geçilir (16).

## Diyet:

GDM tanısı alan gebelerin yaklaşık yarısında diyet ile KŞ regülasyonu sağlanmaktadır. GDM tedavisinde karbonhidrat alımının azaltılması, annenin yeterli kiloyu alması, kalori kısıtlamasının yapılması, normogliseminin sağlanıp ketozisten kaçınılması esasına dayanmaktadır (22). Ayrıca vücut kitle indeksi 29'un üzerinde olanlarda hedef 7 kg civarı iken, 20'nin altındaki değerlerde kilo hedefi 18 kg civarındadır (1).

## Egzersiz:

Egzersiz açlık ve tokluk kan şekerini düşürmektedir. Ayrıca egzersiz insülinin periferik direncini azaltır, insülinin bağlanmasını ve reseptör afinitesini artırarak glukoz kullanımını arttırır. Herhangi bir medikal ya da obstetrikkontraendikasyon yoksa orta düzeyde bir egzersiz programı önerilmektedir (23).

## Medikal Tedavi:

Oral antidiyabetiklerfetalanomalilere sebep olabilecekleri gibi fetal ve maternal hipoglisemiye neden olabilmektedirler. Bu sebeple gebelik sırasında kontrendikeolduğu bilinmektedir. Son çalışmalar ışığında metforminve gliburidinfarmakolojik tedavide güvenilir ve kabul edilebilir alternatif farmakolojik tedaviler olabileceği düşünülmektedir (3).

Gliburidinplesentadan geçişi yok denecek kadar az olmakla birlikte, glukoz düzeyini düşürmede ve gebeliğin olumsuz sonuçlarını azaltmada insülin ile benzer etkiye sahiptirler (24).

Metformin ise GDM tedavisinde insülin ile benzer etkilere sebep olduğu, ancak kilo artışında azalma ve daha az maternal hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

Intrauterin dönemde oral antidiyabetik kullanan çocukların takip verilerinin az olması sebebiyle ADA GDM tedavisinde sadece insülin kullanımını önerirken, ACOG ise oral tedavinin kullanabileceği yönünde açıklamaları bulunmmaktadır (3,4). Her iki ilacın da gebelikte kullanımı açısından FDA onayı bulunmamaktadır.

İnsülin tedavi dozu obeziteye, etnik özelliklere, hipergliseminin düzeyine ve diğer demografik özelliklere göre kişiden kişiye göre farklılık göstermektedirler. Gebelikte kullanımı onaylanan insülinler, orta etkili human NPH ve uzun etkili analog insülin detemir, kısa etkili humanregüler insülin ve hızlı etkili analoglar olan insülin aspart ve lisprodur (4).

## SONUÇ:

GDM'nin sıklığı gün geçtikçe artmakta olup, GDM'ye bağlı fetal ve maternal-komplikasyonların da oranı yükselmektedir. Dünya'da günümüzde halen tarama ve tanı testleri ile alakalı görüş birliği bulunmamakla birlikte, eşik değerlerde dahi farklılılar bulunmaktadır.

GDM taraması 24-28 gebelik haftasında tüm gebelere önerilmektedir. Bu haftalar arasında yapılmasındaki ana amaç, glukozintoleransının ortaya çıkması ve GDM tanısı alanlarda diyavbet yönetiminin yeterli zamanı bulunmasıdır.

Tarama için 75 gr OGTT ve ya 100 gr OGTT testleri uygulanabilmektedir. Tek seferde uygulanan 75 gr OGTT testi pratikte daha kolay yapılan bir test olmasına rağmen, GDM tanısı için daha düşük glukoz eşik değerleri kabul edilmesi sebebiyle GDM yaklaşık %18'lerde çıkmasına ve prevalansta 2-3 kat artışa neden olmaktadır. Farklı bir bakış açısından da eşik değerlerin düşük olması daha düşük glukoz seviyelerine maruz kalmayı, kısa ve uzun vadede riskleri azaltmaktadır.

GDM tanısı olan gebelerde uygun diyet ve egzersiz ile 1-2 hafta içinde hedeflenen glisemik değerlerin sağlanamaması durumunda farmakolojik tedaviye başlanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR:

1. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summaryandrecommendations of theFifth International Workshop-Conference on gestationaldiabetesmellitus. DiabetesCare 2007;30:251-260.
2. American DiabetesAssociation. Diagnosisandclassification of diabetesmellitus. DiabetesCare 2011;34:62- 69.
3. The American College of ObstetriciansandGynocologists. Gestationaldiabetesmellitus. PracticeBullletin 2013;122:406-16.
4. American DiabetesAssociation. Diagnosisandclassification of diabetesmellitus. DiabetesCare 2014; 37:81-90.
5. Türkiye Diyabet Önleme Ve Kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014).
6. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screeningforgestationaldiabetes. Am J Perinatol 1985;2:7-9.
7. DiCianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. İntermediatemetabolism in normal pregnancyand in gestationaldiabetes. DiabetesMetabResRev 2003; 19: 259-270.

8. Lapolla A, Dalfra MG, Fedele D. Insulintherapy in pregnancycomplicatedbydiabetes: areinsulinanalogs a newtool? DiabetesMetabResRev 2005; 21: 241-252.

9. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestationaldiabetes. ObstetGynecolClin North Am 2010;37:255-267.

10. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteriaforthe oral glucosetolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278-285.

11. Classificationanddiagnosis of diabetesmellitusandothercategories of glucoseintolerance. NationalDiabetes Data Group. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.

12. Carpenter MW, Coustan DR. Criteriaforscreeningtestsforgestationaldiabetes. Am J ObstetGynecol 1982; 144: 768-773.

13. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of DiabetesandPregnancyStudyGroupsrecommendations on thediagnosisandclassification of hyperglycemia in pregnancy. DiabetesCare 2010;33:676-682.

14. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screeningtestsforgestationaldiabetes: a systematicreviewforthe U.S. Preventive Services Task Force. AnnInternMed 2013;159:115-22.

15. NationalInstituteforHealthandClinicalExcellence (NICE) (2015). Diabetes in pregnancy: management of diabetesanditscomplicationsfrompre-conceptiontothepostnatalperiod. Clinicalguideline NG3 2015.

16. American DiabetesAssociation (ADA) 2016. Standards of medicalcare in diabetes-2016.

17. HAPO StudyCooperativeResearchGroup; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemiaandadversepregnancyoutcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.

18. Hod M, Kapur A, Sacks DA. FIGO 2015, Initiative on gestationaldiabetesmellitus.: A pragmaticguidefordiagnosis, managementandcare. Int J GynecolObstet, 2015;131:173-211.

19. Gupta Y, Kalra B, Baruah MP. Updatedguidelines on screeningforgestationaldiabetes. International Journal of Women'sHealth 2015;7:539-550.

20. LongH,CundyT.EstablishingconsensusinthediagnosisofgestationaldiabetesfollowingHAPO. Where do westand? CurrDiabRep. 2013;13:43-50.

21. DeViciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, et al. Postprandialversuspreprandialbloodglucosemonitoring in women with gestational diabetesmellitus requiringinsulintherapy. N Engl J Med 1995; 333: 1237-41.

22. Koning SH, Hoogenberg K, Lutgers HL. GestationalDiabetesMellitus: currentknowledgeandunmetneeds. J Diabetes. 2016; 8:770-781.

23. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exerciseandtype 2 diabetes:the American College of Sports Medicineandthe American DiabetesAssociation:jointpositionstatement. DiabetesCare 2010;33:147-67.

24. Berggren EK, Boggess KA. Oral agentsforthemanagement of gestationaldiabetes. ClinObstetGynecol 2013;56:827-36.

25. Gui J, Liu Q, Feng L. Metforminvsinsulin in themanagement of gestationaldiabetes:a meta-analysis. PLoSOne 2013;8:e64585.

**Tablo 1.** GDM'ye Bağlı Gelişebilecek Komplikasyonlar.

| **Maternal** | **Fetüs** | **Yenidoğan** | **Çocukluk/Erişkin** |
|---|---|---|---|
| SpontanAbortus | Polihidroamnioz | RespiratuarDistress Sendromu | Obezite |
| Hipoglisemi | Hiperinsülinemi | Polisitemi | Metabolik Sendrom |
| GestayonelHipertanisyon | Makrozomi | Hipoglisemi | Tip 2 Diyabet'e yatkınlık |
| Preeklampsi | Kardiyomiyopati | Hiperbiluribinemi | |
| İdrar Yolu Enfeksiyonu | Erken Doğum Riski | Hipomagnezemi | |
| Sezaryende Artış | Doğum Travması | Hipokalsemi | |
| Postpartum Kanama | Ölü Doğum | | |
| Postpartum Doku Enfeksiyonu | | | |

**Tablo 2.**GDM'nin Risk Faktörleri.

| Risk Faktörü | Risk Artış Oranı |
|---|---|
| Gestasyonel Diyabet Öyküsü | 23 kat artış |
| Ciddi Obezite | 7 kat artış |
| Obezite | 3.7 kat artış |
| Makrozomik fetüs doğum öyküsü | 3.3 kat artış |
| Ailede diyabet öyküsü | 3.2 kat artış |
| PolikistikOver Sendromu | 2.9 kat artış |
| 35 yaş üstü gebelik | 2.3. kat artış |
| Çoğul Gebelik | 2.2 kat artış |
| Fazla Kilo | 2 kat artış |
| 25 yaş üstü gebelik | 1.4 kat artış |

**Tablo 3.** Bazı Organizasyonlar Tarafından Önerilen GDM Tanı Kriterleri

| Organizasyon | OGTT (gr) | AKŞ(mg/dl) | 1.saat (mg/dl) | 2.saat (mg/dl) | 3.saat (mg/dl) | Yüksek değer sayısı |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NDDG (1979) | 100 | 105 | 190 | 165 | 145 | 2 |
| Carpenter ve Coustan (1982) | 100 | 95 | 180 | 155 | 140 | 2 |
| IADPSG (2010) | 75 | 92 | 180 | 153 | | 1 |
| ACOG (2013) | 100 | 95 | 180 | 155 | 140 | 2 |
| WHO (2013) | 75 | 92 | 180 | 153 | | 1 |
| NICE (2015) | 75 | 100 | 180 | 140 | | 1 |
| ADA (2016) | 75 | 92 | 180 | 153 | | 1 |
| ADA (2016) | 100 | 95 | 180 | 155 | 140 | 2 |

**Tablo 4.** GDM Tedavisinde Amaçlanan Glukoz Değerleri

| | |
|---|---|
| AKŞ | <95 |
| Postprandial 1. Saat | <120 |
| Postprandial 2. Saat | <140 |

CHAPTER 16

# GEBELİKTE HİPERTANSİYON: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

**Murat YÜKSEL**[1]

## GİRİŞ:

Gebelikte hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olmasıdır. Gebenin kendine özgü değerlerden, sistolik kan basıncının 30 mmHg, diyastolik kan basıncının 15 mmHg'nin üzerinde olması da bu durumu ifade etmektedir (1). Hipertasiyon, gebelikte en sık karşılaşılan medikal komplikasyon olup insidansı %8-15 arasında değişmektedir. Tüm dünyada yılda 50000'den fazla maternal ölüme neden olan hipertansiyon, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak arttırmaktadırlar (2).

Şiddetli hipertansiyon, maternal kardiyak ataklara, kalp ve böbrek yetmezliğine serebrovasküler yaralanma riskini arttırmaktadırlar. Fetüste ve yenidoğan döneminde de, kötü plesental oksijenasyona, intrauterin gelişme geriliğine, erken doğuma, ablasyo plesentaya, intaruterin ve neonatal ölüm risklerini de arttırmaktadır (3).

## Gebelikte Hipertansiyonun Sınıflandırılması:

Gebelikte hipertansiyonun sınıflaması ilk kez 1972 yılında önerilmiştir. 2000 yılında toplanan Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı Çalışma Grubu tarafından değiştirilerek yeni bir sınıflama yapılmıştır (4).

1. Kronik Hipertansiyon
2. Gestasyonel Hipertansiyon
3. Preeklampsi ve Eklampsi
4. Süperimpoze preeklampsi-eklampsi
5. Doğum Öncesi Sınıflandırılamayan Hipertansiyon

## Kronik Hipertansiyon:

Gebelikten önce veya 20. Gebelik haftasından önce başlayan bir hipertansiyondur. Ayrıca doğumdan sonra 12 haftadan daha uzun süre de devam eden yüksek tansiyon öyküsü ile karakterizedir. Tüm gebeliklerdeki görülme sıklığı % 0.5-2 arasında değişmektedir. Genellikle ileri yaş annelerde ve obezlerde daha sık görülmektedir (5). Kronik hipertansiyonun %90'ında sebep bulunamazken, % 10'luk kısmında sekonder nedenler sorumludurlar. Sekonder nedenleri idiyopatik, vasküler bozukluk, endokrin bozukluk, renal bozukluk ve bağ dokusu hastalıkları olmak üzere beş ana başlıkta toplayabiliriz (3).

*a. İdiyopatik (Esansiyel Hipertansiyon)*

*b. Vasküler Bozukluk (Renovasküler Hipertansiyon, Aort Koarktasyonu)*

1 Op. Dr., Burdur Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

c. *Endokrin Bozukluk (Diyabet, Hipertirodi, Hiperparatirodi, Feokromasitoma, Cushing Sendromu, Primer Hiperaldesteronizm)*

d. *Renal Bozukluk (Diyabetik Nefropati, Kronik Böbrek Yetmezliği, Akut Böbrek Yetmezliği, Tubuler Nekroz, Kortikal Nekroz, Piyelonefrit, Kronik Glomerulonefrit, Nefrotik Sendrom, Polikistik Böbrek)*

e. *Bağ Dokusu Hastakları (Sistemik Lupus Eritematozus)*

Kan basıncı tedavisinde amaç kardiyovasküler ve serebrovasküler riski azaltmaktır. Kronik hipertansiyona sahip gebelerin yaklaşık %25'inde preeklamsi geliştiği görülmektedir. Kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi riski artmış olmasıyla birlikte, daha önce kronik hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürmenin preeklampsi oluşum riskini azaltmadığını göstermektedir (6).

### 1- Gestasyonel Hipertansiyon:

20 hafta ve üzerinde olan gebelerde ortaya çıkan, preeklampsinin proteinüri benzeri sistemik bulgularının olmadığı hipertansiyon çeşididir. Gebelerin %6'sında saptanmakta olup, preeklampsi riski %15-45'tir. Genellikle kan basıncı postpartum 42 günde normale dönebilir. Bazı hastalarda postpartum 3 aydan sonra da devam edebilir (7).

### 2- Preeklampsi/ Eklampsi :

Preeklampsi, gebeliğin 20. Haftasından sonra ortaya çıkan proteinürinin eşlik ettiği hipertansiyon ile karakterize vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren kompleks ve sistemik bir sendromdur. Tüm gebelerin %5-7'sinde görülmektedir (8). Preeklampsi metarnal ve perinatal mortalite ve moriditenin dünyadaki en önemli sebebidir. Gelişmiş ülkelerde maternal ölümlerin %15-20'sini preeklampsi oluşturmaktadır (9).

Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Patogenezinde plasentada matenal vasküler kanlanmada anormallikler, plesental perfüzyonda azalma ve hemodinamik hormonal etkiler suçlanmaktadırlar. Ayrıca preeklaptik gebelerde multiorgan tutulumuna yol açan endotel fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır (8).

Preeklampsiye ait risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (9).

Preeklampsi tanısı 20. Gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla yapılan 2 ölçümde kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein veya protein/kreatinin oranının 0.3 ve üzerinde olması veya dipstick testinde en az +1 protein olması ile konmaktadır. Ancak proteinüri olması şart olmamakla birlikte, yeni başlamış hipertansiyona ek olarak trombosit sayısının 100000/mikrolitre altında olması, renal hastalık yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun 2 katına çıkması veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg/dL üzerinde olması, karaciğer enzim konsantrasyonlarının normalin 2 katına çıkması(sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede medikal tedaviye cevap vermeyen ağrı olabilir), pulmoner ödem veya serebral veya görme ile ilgili semptomların olması ile de tanı konabilmektedir (10,11). Bu tanı kriterlerine konvülsiyonlarda eklenince eklampsi oluşmaktadır. Eklampsinin görülme

sıklığı 1000 preeklamptik gebede 1-3 arasında değişmektedir Düşük sosyoekonomik seviyeye sahip genç nullipar gebelerde ve çoğul gebeliklerde sıklığı artmaktadır. Eklampsi krizi oluşmadan önce baş ağrısı, epigastrik ağrı, hiperrefleksi ve hemokonsantrasyon gibi semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır Eklampsi gelişen kadınların % 33'ünde postpartum 24-72 saat içerisinde konvulziyonlar tekrarlayabilir. Eklamptik konvulziyon gelişen kadınların % 15- 20 'sinde diastolik kan basıncı 90 mmHg'nin altındadır ve proteinüri yoktur. (3). Şiddetli preeklampsinin tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (3).

Kanada Hamilelerdeki Hipertansif Bozukluklar Çalışma Grubu da erken başlamış olan preeklapsinin de, şiddetini belirleyen bir markır olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. 34. Gebelik haftasından önce başlayan preeklampsi ciddi kabul edilmektedir (12). ACOG'a göre ise 35. Gebelik haftasından önce olan preeklamsi ciddi kabul edilmektedir (3).

Preeklampside mevcut olan patoloji gebeliğin başından beri var iken semptomlar gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkmaktadır. Altta yatan patoloji ne kadar kötü ise tablo o kadar ağır ve erken ortaya çıkmaktadır. Preeklamsinin patofizyolojisi ele alındığında erken (34. Gebelik haftasından önce) ve geç ortaya çıkan (34. Gebelik haftasıdan sonra) preeklamsilerin etyoloji olarak birbirlerinden farklıdırlar. Erken gebelik haftasında oluşan preeklamsi hem anneyi hem de fetüsü etkileyen plesenta oluşum sorunudur. Geç oluşan preeklampsi ise plesentanın düzgün oluşmasına rağmen annenin gebeliğe verdiği aşırı reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Erken başlangıçlı preeklampsi de uterin arter doppleri bozuk, maternal kardiyak output yüksek, maternal sistemik vasküler direnç normal, intrauterin gelişme geriliği oranı yüksek olup fetal ve maternal mortalite ve morbidite oranı düşüktür. Geç başlangıçlı preeklampside ise uterin arter normal olup, maternal kardiyak output düşük, maternal sistemik vasküler direnç yüksek, intrauterin gelişme geriliği oranı düşük olup fetal ve maternal mortalite ve morbidite oranı yüksektir (13).

Preeklampsi, hem annede hem de fetüste hastalık belirtilerine neden olan sistemik bir bozukluk olup, nörolojik, kardiyopulmoner, hepatik, renal ve hematolojik komplikasyonlara yol açmaktadır. Plesental ablasyon, akselere hipertansiyon, hedef organ hasarı, inrauterin gelişme geriliği, prematürite ve erken doğuma da sebep olabilmektedirler (14).

Preeklampsinin profilaksisinde günlük 50-150 mg düşük doz aspirin trombosit tromboxan A2 sentezini inhibe eder. Preeklampsi riskini % 17 oranında azaltmaktadır (6). 16. Gebelik haftasından önce aspirin tedavisine başlamakla prekeeklampsi önlenmesindeki rölatif risk 0,47 iken, 16. Gebelik haftasından sonra aspirinin kullanılmasındaki rölatif riski 0.81 Bujold ve ark. yaptığı çalışmada belirtilmiştir (15).

### 3- Süperimpoze preeklampsi-eklampsi

Gebelik öncesinde kronik hipertanisyonu olan hastada preeklampsi veya eklampsi gelişmesidir. Kronik bir hipertansiyona sahip gebede, gebeliğin genellikle 20. Haftasından sonra kan basıncında ciddi derecede yükselme, 24 saatlik idrarda 3 gramdan fazla protein kaçağı olması ile tanı konmaktadır (16).

### 4- Doğum Öncesi Sınıflandırılamayan Hipertansiyon

20. Gebelik haftasından sonra ölçülen kan basıncında saptanan yükseklik ile tanısı konan genellikle gebelik ile sonlanan hipertansiyondur. Sistemik komplikasyonlar eşlik edebilir. Postpartum 7. Haftaya kadar da devam edebilir (17).

## HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ:

Sistolik kan basıncı 140 mmHg diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında ise hafif-orta hipertansiyon, sistolik kan basıncı 160 mmHg diyastolik kan basıncı 110 mmHg'nin üstünde ise ciddi hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır.

NICE ve SOGC kılavuzunda sistolik kan basıncının 150 mmHg, diyastolik kan basıncının 100 mmHg'yi aşması durumunda tedavi başlıyor iken, ACOG kılavızunda ise sistolik kan basıncının 160 mmHg, diyastolik kan basıncının 110 mmHg'yi aşması durumunda tedavi başlamayı önermektedirler (3,12,18). Antihipertansif tedavi şiddetli hipertansiyon gelişimini engellemektedir, yine de daha düşük seviyelerde antihipertansiflerin yan etkilerinden dolayı tedavi verilmesi önerilmemektedir (19). Çalışmalar arasında hedef kan basıncı için ortak bir hedef yoktur. Hedef kan basıncı daha çok serebrovasküler veya kardiyovasküler olaylara karşı korunmada baz alınarak hesaplanmaktadır. Genellikle sistolik kan basıncı 135-155 arasında diyastolik kan basıncı ise 85-90 mmHg arasında değişmektedir. Preeklampsi olan hastanın antihipertansif ile olan tedavisinde kan basıncının 160/110 mmHg'den yüksek ve 120/80 mmHg'den küçük değerlerden kaçınılmalıdır (3).

Labetolol, NICE kılavuzunda ilk önerilen antihipertansif ilaçtır. Metildopa ve nifedipin, labetolole alternatif olarak önerilmektedir (18). 2017 kılavuzunda labetolol, metildopa ve nifedipin antihipertansif tedavi olarak önerilmektedirler (20).

Şiddetli hipertansiyona sahip gebelerde intraserebral kanamayı ve maternal ölümleri engellemek için tedaviye ihtiyaç bulunmaktadır. Tedavide öncelikli hedef hipertansif ensefalopati, kanama veya eklampsi oluşumunun engellenmesi için ortalama arteryel kan basıncının hızlı bir şekilde %25 düşürülmesidir. Saatler içinde de kan basıncının 160/100 mmHg'nin altına inmesi istenmektedir. Tedavide hipotansiyon plesental kan akımını azaltarak fetal distrese yol açma ihtimali nedeniyle kaçınmak gerekir. Tedavide intravenöz labetalol ilk olarak kullanılan ajandır (19).

Eklampsi olgularında tedavi prensibi, konvülsiyonların anne ve fetüs üzerinde oluşturabilecek komplikasyonların önlenmesidir. Hem anneye hem de fetüse fayda sağlayabilecek tam bir tedavi yoktur. Fakat fetüse en az düzeyde zarar vererek anneye yararlı olabilecek olan ilaç magnezyum sülfattır. Eklampsinin kesin ve tek tedavisi doğumdur. Konvülziyonlar ve hipertansiyon kontrol altına alınıp, annenin durumu stabilleştikten sonra doğum gerçekleştirilmelidir (3).

Sonuç olarak gebelikte kan basıncı yüksekliklerinin erken saptanması gerektiği bu sayede de maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak azaltabilineceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR


1- Report of the National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183: 181–192.

2- Centre for Maternal and Child Enquiries. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. BJOG 2011;118–203.

3- American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122:1122–1131.

4- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1.

5- ACOG practice bulletin. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. Obstet Gynecol. 2013 Dec;122(6):1378-1382.

6- Duley L. Pre-eclampsia and hypertension. Clin Evid. 2002;7:1296-1301.

7- Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. J Perinat Med 2011;39:641–652.

8- Madazlı R. Preeklampsi. Plesenta. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 227-264.

9- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M.Preeclampsia. Lanset. 2005:365;785-799.

10- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther 2013;33:8–15.

11- Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. Am J Obstet Gynecol 2013;208(3):203-210.

12- The guideline summarized here has been prepared by the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group, reviewed and approved by the Hypertension Guideline Committee, reviewed by the Maternal Fetal Medicine and Family Physician Advisory committees, and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2014;36(5):416–438.

13- Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. Hum Genet. 2007;120:607-612.

14- Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;348:g2301.

15- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2010;116:402-414.

16- Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of

pregnancy: executive summary J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(5):416–441.

17- Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. Hypertens Pregnancy. 2013;32:459–473.

18- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (2010) NICE guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Clinical guideline Published: 25 August 2010 nice.org.uk/guidance/cg107.

19- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219.

20- 2017 ACC/ AHA/ AAPA /ABC /ACPM /AGS /APhA /ASH /ASPC /NMA /PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Journal of the American College of Cardiology (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

**Tablo 1.** Preeklampsi için risk faktörleri

| |
|---|
| Çoğul Gebelik |
| Nulliparite |
| Mol Hidatiform |
| Diabetes Mellitus |
| Hipotiroidi – Hipertiroidi |
| Böbrek Hastalığı |
| Kronik Hipertansiyon |
| Kollojen Vasküler Hastalıklar |
| Antifosfolipid Sendrom |
| Aile Öyküsü |

**Tablo 2.** Şiddetli Preeklampsi Tanı Kriterleri

| |
|---|
| En az 4 saat arayla alınan en az 2 ölçümde tespit edilen kan basıncının 160 ve/veya 110 mmHg'nin üzerinde olması |
| Serebral veya görme bozukluğuyla ilgili bulgular |
| Akciğer ödemi |
| Şiddetli sağ üst kadran veya epigastrik ağrı |
| Karaciğer enzimlerinin normalin 2 katına çıkması |
| Platalet Sayısının 100000'nin altında olması |
| İlerlemiş Böbrek Yetmezliği |

CHAPTER 17

# PERİODONTAL TEDAVİDE KÖK HÜCRELERİN KULLANIMI

**Fatma KARACAOĞLU**[1]

Periodontal hastalıklar,diş destek dokularının enflamatuar reaksiyonu ile seyreden ve sonuçta dişi destekleyen alveoler kemik, sement ve periodontal ligamentin (PDL) geri dönüşümsüz yıkımına yol açabilen kronik enflamatuar hastalıklardır (1,2). Tedavi edilmedikleri taktirde erken yaşta diş kayıplarına sebep olabilen periodontal hastalıklar aynı zamanda diyabet, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, kardiyovasküler komplikasyonlar gibi sistemik hastalıklarla da bağlantılıdır (3). Dolayısıyla, hastaların yaşam kalitesini ve hem hastanın hem de toplum sağlık sisteminin ekonomisini önemli oranda etkileyen hastalıklardır.

Periodontal hastalıkların tedavisinde ilk hedef mikrobiyal etiyolojiyi ve ilgili risk faktörlerini kontrol altına alarak yıkımın ilerlemesini durdurmak, yıkıma uğramış destek dokuların yeniden sağlıklı durumlarına dönmelerini ve rejenerasyonlarını sağlamaktır. Periodontal yara iyileşmesinde ve rejenerasyonunda çok sayıda hücre görev alır (epitel hücreleri, fibroblastlar, osteoblastlar, sementoblastlar, PDL hücreleri) ve oldukça karmaşık bir süreçtir (4). Bu süreçte her bir fazın (inflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, remodeling süreci) durumu lokal ya da sistemik faktörlere ve yara morfolojisine göre değişiklik gösterir. Dolayısıyla, dokuların yapı ve fonksiyonlarının tamamen restore edilmesi güçtür, orijinal dokuların yapı ve fonksiyonlarına benzer bir tamir oluşmaktadır (5).

Günümüzde periodontal hastalık sonucu yıkıma uğramış sert ve yumuşak dokuların geri kazanımı amacıyla en çok kabul gören uygulama, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniğidir. Bu teknik, rejeneratif süreçte yer alacak hücresel komponentlerin hedef bölgede toplanmasını yönlendirebilecek bariyer membranların kullanımı esasına dayanır. Ek olarak, otojen kemik greft materyalleri, allogreftler, xenogreftlerve büyüme faktörleri gibi çeşitli materyaller ve teknikler üzerinde çalışılmasına rağmen tam ve ideal bir rejenerasyon elde edebilmek mümkün olmamıştır (6,7). Biyomateryallerin kullanımıyla gerçekleştirilmeye çalışılan kemik rejenerasyonu ve periodontal rejenerasyon, sınırlı biyofonksiyonel kapasiteye sahip ve tam anlamıyla bir rejenerasyondan çok tamir dokusunu da içeren yeni doku oluşumu şeklindedir (8). Sonuç olarak, güncel araştırmalar periodontal rejenerasyon için hücre esaslı tekniklerin gelişimine yönelmiş ve doku mühendisliği konsepti ortaya çıkmıştır.

## DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Doku mühendisliği; biyoloji ve mühendislik disiplinlerini birleştiren ve onarma, koruma veya işlev geliştirme amaçlı bir alan olarak tanımlanmıştır (9). Genel anlamıyla doku ve organların fonksiyonunu yeniden oluşturmak, geliştirmek ve sağlığına yeniden kavuşturmak amacıyla biyoloji, tıp, diş hekimliği ve mühendislik dallarının birlikte çalıştığı multidisipliner bir bilim alanıdır (7).

1 Dr. Dt., Ankara Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

Doku mühendisliği konsepti, hasarlı ve kayıp oral dokuların (periodonsiyum, dentin-pulpa kompleksi ve orofasiyal dokular) rejenerasyon ve rekonstrüksiyonunu amaçlayan, periodontoloji, endodonti ve maksillofasiyal cerrahiyi içeren rejeneratif diş hekimliği uygulamalarında da araştırma konusu olmaktadır. Periodontoloji alanında dental doku mühendisliği önceki yıllarda sadece deneysel bir ilgi alanıyken; günümüzde insanlara uygulanabilen ve önemli başarılar sağlayan bir tedavi yaklaşımı olmuştur.

**Doku mühendisliğinde gerekli üç temel komponent;** *ekstraselüler matriks iskelet (doku iskelesi, taşıyıcı iskelet), sinyal molekülleri ve multipotansiyel projenitör hücre popülasyonudur* (10). Bu yapıların her biri iyileşme potansiyelinde ve rejenerasyonda önemli role sahiptirler. Hücreler yeni doku gelişimi ve diferansiyasyonu sağlarken, sinyal molekülleri hücresel aktiviteyi modüle eder; matriksüretimi, doku oluşumu ve homeostazisi sağlar. Taşıyıcı iskelet yapılar ise çeşitli biyolojik/biyoaktif moleküllerin defekt alanına taşınmasına yardım eder, hücre üremesini yeni doku ve organları oluşturacak şekilde yönlendirir ve gerekli mekanik desteği sağlar (7).

## a. Taşıyıcı iskelet

Taşıyıcı iskelet, defektli bölgenin yapısını kopyalar ve hücrelerin büyümesi için bir şablon görevi üstlenir. Bununla birlikte, sadece rejenerasyon bölgesine hücreleri taşıyan bir araç değildir aynı zamanda besin ve oksijenin toplanması, morfolojik özelliklerin belirlenmesi, hücrelerin tutunmasında da önemli rol oynar. Uygun iskelet materyalinin seçiminde pörözite, doku iletkenliği, biyouyumluluk ve rezorpsiyon oranı gibi özellikler oldukça önemli faktörlerdir.Taşıyıcı iskelet, hücre ekilebilmesi için ve ayrıca bu hücrelerin iskele içine göç edebilmeleri, çoğalabilmeleri ve beslenebilmeleri için uygun pörözite ve por boyutuna, yeterli yüzey alanı ve mekanik güce sahip olmalı; biyouyumlu olmalı; kolay şekil almalı; yumuşak doku büzülmesine karşı koyabilmek için rijit olmalı ve rezorpsiyon hızı dokunun rejenerasyon hızı ile doğru orantılı olmalıdır. Örneğin, kemik dokusu için kullanılan taşıyıcı iskeletlerin rezorpsiyon hızı, doku rejenerasyonu tamamlanıncaya kadar mekanik destek sağlayabilmesi için yavaş olmalıdır (11,12).

İyi hücre adezyonu, proliferasyonu ve farklılaşması elde etmek için taşıyıcı iskelet materyali olarak çeşitli formlarda farklı polimerler, mineraller ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır. Organik materyaller olarak kollojen, hyoluronik asit, kitosan(kitin) veya ipek gibi materyaller kullanılmaktadır. Diğer taraftan, polilaktik asit ve poliglikolik asit gibi sentetik polimerlerden de yararlanılmaktadır. Trikalsiyum fosfat (TCP), hidroksi apatit (HA) ise iskelet yapımında kullanılan inorganik maddeler arasında yer alır. Kollojen hücrelerin üzerine tutunmasını sağlayan doğal bir proteindir ve kemik oluşumu için uygun bir iskelet olduğu ortaya konmuştur. Ancak vücutta hızlı bir şekilde parçalanır ve yük taşıyıcı uygulamalarda da dayanıklı olmadığı görülmüştür (13,14). Bu nedenle kollojen ve HA içeren kompozit doku iskelesi üretilmiş; ancak mekanik özellikleri vücutta kullanılabilecek düzeyde yeterli bulunamamıştır (15). Hidroksiapatit taşıyıcı iskelet olarak kullanıldığında yüksek biyouyumluluğa ve osteokondüktif özeliğe sahiptir; ancak kırılgan olması, şekillendirilmesinin zor olması ve rezorbsiyon süresinin yavaş olması nedeniyle klinik olarak tek başına kullanımı sınırlı

kalmıştır (16,17). Biyouyumluluğu ve bozunumunun daha iyi olması nedeniyle beta-trikalsiyum fosfat ile birlikte kullanımı üzerine çalışılmıştır. Her ikisinin de avantajlarından faydalanabilmek için beta-trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatit içeren hibrid materyaller üretilerek ilgili sorunların aşılmasına çalışılmaktadır (18,19).

Sentetik polimerlerden polilaktik asit (PLA), poli-glikolik asit (PGA) ve kopolimerleri, polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) daha dayanıklı alternatifler olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Biyouyumlu ve toksik olmayan bu polimerler hücre transplantasyonunda yapay iskele olarak kullanılırlar. Gıda ve ilaç idaresi (Food and Drug Administration, FDA) onaylı pek çok uygulama alanı bulmuştur (20). Bunlar dışında polikaprolakton [poli(Ɛkaprolakton) (PCL)] ve polidioksanon (PDO) da doku mühendisliği çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (21,22).

Son çalışmalarda çene yüz cerrahisindeki kemik gelişimini ve biyouyumluluğu arttırmak için daha önceden başarı görmüş iskelet materyallerini birleştirerek kompozit biyomateryal üretilmiştir. Kemik greftleri için rezorbe olabilen polimer/biyoseramik kompozitler önemli materyallerdir ve yoğun bir şekilde araştırılmıştır (23,24). Polimer-kalsiyum fosfat kompozitleri ve poli-e-kaprolakton-kalsiyum fosfat bileşeni kompozit tipteki iskeletlere örnek verilebilir (25,26). PLGA gibi polimerler bağlayıcı görevi görür ve HA, TCP gibi biyoseramiklerin kırılganlığını azaltırlar (27,28).

### b. Sinyal Molekülleri

Doku rejenerasyonunu etkileyen hücre dışı faktörlerden birisi de sinyal molekülleridir. Bu moleküller; lokal ya da sistemik olarak etki göstererek hücrelerin çoğalma ve gelişimini sağlayan büyüme faktörleri ve öncü hücrelerin fenotipini değiştirerek belirli bir hücreye doğru olgunlaşmasını kontrol eden farklılaşma faktörleridir (29). Birçok hücresel büyüme faktörü periodontal rejenerasyona etkileri bakımından araştırılmıştır. Bu faktörlerden biri olan kemik morfojenik protein-2'nin (BMP-2) osteojenik farklılaşmayı doza bağlı olarak arttırdığı ve mezenşimal kök hücrelerin çeşitli tiplerinde osteojenik ve kondrojenik etkileri olduğu (30,31) gösterilmiştir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), kemik morfojenik protein-7 (BMP-7), bazik fibroblast büyüme faktörü-2 (bFGF-2), büyüme ve farklılaşma faktörü-5 (GDF-5), insülin büyüme faktörü-I ve -II (IGF-I, IGF-II) ve mine matriks proteinleri (EMD) gibi çeşitli biyolojik ajanların periodontal rejenerasyonu hızlandırıcı etkisinin olduğu saptanmıştır (29,32). Bununla birlikte, dönüştürücü büyüme faktörü-β1 (TGF-β1), kemik morfojenik protein-4, -6, ve -7 (BMP-4, BMP-6, BMP-7) gibi hücresel büyüme faktörlerinin de hayvan modellerindeki kalvarial defektlerin kök hücre tedavisinde veya kök hücre kültürlerinde osteojenik ve iskelet yapısını geliştirme etkileri olduğu gösterilmiştir(33-35).

### c. Multipotansiyel projenitör hücre popülasyonu: Kök Hücreler

Doku mühendisliğinde en önemli komponent ise kök hücre popülasyonunun seçimidir. Kök hücre araştırmalarında en önemli faktör doku rejenerasyonunda kullanılacak yüksek kaliteli yetişkin insan kök hücrelerinin izolasyonudur.

Kök hücre vücutta çok uzun süre bölünmeye devam ederek kendini yenileyebilen ve farklılaşmış hücreler oluşturabilen hücrelerdir. Bir başka deyişle farkı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendini yenileyebilme gücüne sahip olan hücrelere kök hücre denir (36). İlk insan embriyonik kök hücreleri 1998 yılında kültüre edilebilmiştir (37).

Günümüzde kök hücre popülasyonları belirlenmiş, çeşitli dokulardan karakterizasyonları (izolasyonları) yapılmış ve diferansiyasyon (hücrenin değişik hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği, plastisite) kapasitelerine göre alt gruplara ayrılmıştır. Bazı kök hücreler vücutta tüm doku tiplerine farklılaşma kapasitesine sahipken, diğerleri sadece sınırlı sayıda dokuya farklılaşma kapasitesine sahiptir.

**Kök hücreler farklılaşma özelliklerine göre 5 alt gruba ayrılır:**

1. ***Totipotent kök hücre;***Sperm ve oosit birleşip zigot oluştuktan sonra gelişimin 4.gününe kadar olan aşamadaki blastomerlerin her biri bir organizmayı tümüyle yapabilecek (vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek) potansiyele sahiptir. Bu hücrelere her şeyi yapabilen anlamına gelen totipotent hücre denir. Totipotent özelliği bilinen tek hücre fertilize (döllenmiş) yumurta hücresidir (38)

2. ***Pluripotent kök hücre***; 5-14 günlük embriyodan elde edilen pluripotent kök hücreler amniyon, koryon ve plasentanın diğer komponentlerini oluşturan ekstra-embriyonik hücreler dışında, her üç embriyonik jerm (ektoderm, endoderm, mezoderm) tabakasının bütün hücre tiplerine farklılaşabilen hücrelerdir (embriyonik kök hücreler) (39). Pluripotent kök hücreler uygun ortam hazırlandığında bilinen 200 hücre türüne dönüşebilecek güce sahiptir, ancak tek başlarına organizmayı oluşturamazlar. Bu hücreler, immünsüpresif farelere enjekte edildiğinde teratom oluşturabilme özelliğine sahip oldukları gözlenmiştir (40).

   ***İndüklenmiş pluripotent kök hücre (İPSC)***; Genellikle pluripotent olmayan erişkin somatik hücrelerden diferansiasyon yoluyla (yeniden programlanarak) pluripotent hale dönüştürülmüş olan hücrelere *indüklenmiş pluripotent kök hücre (İPSC)* denir. İPSC, embriyonik kök hücreler gibi belli kök hücre protein ve genlerini eksprese ederler, embriyoid cisimcik oluşturma ve teratom oluşturma kapasitesine ve aynı pluripotent farklılaşma kapasitesine sahiptirler (41,42). Totipotent hücre elde etmek için somatik hücre çekirdek transferi yapılırken pluripotent hücre elde etmek için belli genlerin virüsler ile transfeksiyonu yapılır. Bu sayede transfekte hücrenin bu genleri eksprese etmesi sağlanır. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler somatik fare hücrelerinden ilk defa 2006 yılında elde edilmiştir (43); 2007'de ise insandan elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücreler tanımlanmıştır (41).

3. ***Multipotent kök hücre;***Embriyonik kök hücreler farklılaşarak birçok farklı hücre tipine dönüştüğü zaman farklılaşma kabiliyetlerini kaybederken küçük bir kısmı bu özelliklerini korurlar; bu hücrelerin dokuları tamir etme özelliği vardır ve bunlara multipotent hücre denir. Multipotent hücreler 14 gün ve daha büyük embriyolardan elde edilir ve en az iki

farklı hücre tipine özelleşebilen hücrelerdir (8). Genellikle bu hücreler aynı jerm tabakasından hücrelere farklılaşır. Örneğin Kan kök hücreleri, kemik iliğinde bulunur ve gerektiğinde beyaz kan hücrelerine, kırmızı kan hücrelerine ve trombositlere dönüşebilir ya da deri kök hücreleri deriyi oluşturan değişik deri hücrelerine dönüşebilirler. Bununla birlikte, kordon kanından elde edilmiş kök hücreler uygun uyarılarla kas hücrelerine, nöronlara ve diğer hücrelere dönüşebilirler.

4. ***Oligopotent kök hücre;***Progenitör hücrelerin sadece birkaç hücre tipine farklılaşabilen grubudur. Lenfoid, miyeloid kök hücreler ve vasküler kök hücreler örnek olarak verilebilir. Vasküler kök hücreler gerektiğinde endotel gerektiğinde düz kas hücresine farklılaşma yeteneğine sahiptir.

5. ***Unipotent kök hücre;*** Sadece tek tip hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahip olan bu hücreler öncü (prekürsör) hücre olarak da bilinir. Bu hücrelere en iyi örnek insan deri hücreleri veya hepatositlerdir. Öncü hücreler karaciğer ve beyin gibi organlarda organın bütünlüğü ve fonksiyonunun devamını sağlamak için ölen hücrelerin yerini alırlar.

Kök hücreler aynı zamanda, *Embriyonik Kök Hücreler* ve *Embriyonik Olmayan Kök Hücreler*olmak üzere 2 ana grupta incelenmektedir:

## 1. Embriyonik Kök Hücreler

Blastosit adı verilen hücre kümesinden alınan hücrelerin her birine embriyonik kök hücre denir. Embriyonik kök hücreler memeli embriyosu kaynaklı pluripotent hücrelerdir ve büyük çoğalma kapasitesine sahip olup insan vücudu içinde tüm dokuları geliştirebilirler. Embriyonik kök hücrelerden elde edilen hücre kümeleri, endoderm, mezoderm ve ektoderm hücre tabakalarından köken alan çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilirler (45). Sınırsız olarak çoğalabilme kapasiteleri olan embriyonik hücrelerin zamanla büyüme sinyalleri azalır ve farklılaşması durur (46). Yetişkinlerde kök hücre sayısı azaldığı için neredeyse kök hücrelere hiç rastlanmaz (47). Embriyonik kök hücreler kültür ortamında süresiz olarak hayatta kalabilmeleri ve sınırsız çoğalma kapasiteleri ile rejeneratif tedavilerde kullanım için çok büyük potansiyele sahiptir. Bununla birlikte embriyonik kök hücrelerin rejeneratif tedavilerde kullanımı, tümör oluşum riski ve embriyonik kök hücreizolasyonu için embriyo kullanımı gerekliliği nedeniyle etik ve yasal olarak önemli oranda engellenmiştir (48).

## 2. Embriyonik Olmayan Kök Hücreler

### Erişkin, somatik veya post natal kök hücreler

Multipotenttir ve belirli tip hücrelere (genellikle içinde bulundukları dokuya ait hücrelere) dönüşebilme potansiyeline sahiptirler.Bu durum transdiferansiyasyon veya plastisite olarak adlandırılır. Bu hücreler, doku idamesi, yenilemesi ve tamirinde rol oynayan, vücuttaki çok sayıda organda bulunan diferansiye hücreler arasında yer alır (49). Bulundukları dokuda ömür boyu çoğalırlar ve doku hasarı olduğunda rejenerasyonu sağlarlar. Embriyonik kök hücreden farklı olarak bazı matür dokulardaki erişkin kök hücrelerin orijini hala araştırma konu-

sudur. Tipik olarak her dokuda çok az sayıdadırlar. Bu nedenle terapötik amaçla kullanılmaları için laboratuar ortamında çoğaltılmaları gerekmektedir (48).

İnsan vücudunda en fazla erişkin kök hücrenin bulunduğu yer kemik iliğidir (50,51). 1950'lerde, kemik iliğinde *'kemik iliği stroma hücreleri'* ya da *'mezenkimal kök hücre'* adı verilen bir hücre popülasyonu izole edilmiştir. Bu hücreler kemik iliğindeki stromal hücrelerin küçük bir kısmını oluşturmakla birlikte kemik, kıkırdak, yağ hücresi gibi hücrelere farklılaşabilirler (52).

## Mezenkimal (Stromal) Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler, güçlü immünmodulatör özellikleri nedeniyle hücresel tedavide öne çıkan somatik kök hücre kaynağıdır. İlk olarak Friedenstein (1976) tarafından tanımlanmıştır (53). Friedenstein ve arkadaşları fare kemik iliği stromasını başka bir dokuya nakletmiş ve burada stroma hücrelerinin yağ, kıkırdak, kemik ve retikulum hücrelerine dönüşebildiğini göstermiştir (53). Böylece kemik iliğinde hematopoetik olmayan öncü hücrelerin var olduğu anlaşılmış ve bu hücreler fibroblast öncüsü hücreler (colony-formingunit-fibroblast "CFU-f") olarak adlandırılmıştır. Daha sonra kemik iliğinden köken alan bu hücrelerin uygun uyarılarla adiposit, kondrosit ve osteoblastlara farklılaşabildiği gösterilmiştir (54). 1990'larda ise beyinde bulunan mezenkimal kök hücrelerin astrosit, oligodendrosit gibi nöral olmayan hücrelere ve nöronlara farklılaşabildikleri gösterilmiştir (55). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pulpa, periodontal ligament, dentalfolikül, periost gibi dental dokular ve adipoz doku gibi birçok farklı organda da mezenkimal kök hücreler izole edilmiş ve bu hücrelerin farklılaşabilme yetenekleri kemik iliği mezenkimal kök hücreleriyle karşılaştırılmıştır (56-59).

Günümüzde mezenkimal kök hücre terimi mezodermal (adiposit, osteoblast, kondrosit, tenosit) (60-62) ektodermal (nöron, astirosit) (63), ve endodermal (hepatosit) (64) orjinli hücrelere farklılaşma yeteneği olanprogenitör hücrelerin heterojen bir karışımını ifade eder. Mezenkimal kök hücreler veya progenitör hücrelerin öncelikli kaynağı kemik iliği olarak düşünülürse de, kordon kanı, göbek kordonundaki wharton jölesi, plasenta, adipoz doku, dermis, periost, damarların adventisya tabakası, karaciğer, beyin ve dental dokulardan da mezenkimal kök hücreler elde edilmektedir (65-68).

Kemik iliğinin yanı sıra birçok erişkin ve fetal dokuda, benzer özellikte ve çok değişken ırklara farklılaşma potansiyeline sahip hücre popülasyonları belirlenmiştir. Bu nedenle mezenkimal kök hücre terimi parankim dokulardan (hematopoetik olmayan)elde edilen ve farklı ırklara diferansiyasyon potansiyeli olan projenitör hücrelerin hemen hepsi için kullanılmaktadır. Heterojen bir topluluk olan bu hücreleri tanımlayabilmek için Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği minimum kriterleri belirlemiştir (69). Bu kriterlere göre mezenkimal kök hücreler;

- *Standart kültür şartlarında plastik yüzeylere yapışabilmeli* (plastic-adherens)
- *Spesifik yüzey antijenleri eksprese etmeli*(Hücre popülasyonunun en az %95'i CD105, CD73 ve CD90 sentezlemelidir. Ayrıca popülasyonun %2'sinden azı CD45, CD34, CD14 veya CD12b, CD79α, veya CD19 ve sınıf

II HLA sentezlemelidir).

- *Multipotent diferansiasyon potansiyeli göstermelidir* (Standart in vitro şartlarda osteoblast, adiposit ve kondroblasta değişebilme kapasitesine sahip olmalıdır).

Laboratuvar ortamında kök hücre özelliklerini koruyarak kolaylıkla çoğaltılabilen mezenkimal kök hücreler,birçok farklı doku hücresine diferansiyasyon kapasitelerinin olması, migrasyon yetenekleri sayesinde hasarlı bölgeye göç edebilmeleri, göç ettikleri yerde hasarlı hücrelerle füzyona gitmeleri, ürettikleri birçok büyüme faktörü ve sitokinler ile hücre tamirine katkı sağlamaları, immün baskılayıcı özellikte olmaları ve anjiyojenik, antiapoptik, antiinflamatuar etki göstermeleri sebebiyle çok sayıda deneysel araştırmalarda kullanımının yanı sıra klinik kullanımlarda da ilgi odağı olmaktadır (69,70).

## Mezenkimal Kök Hücrelerin Doku Mühendisliğinde Kullanımı

Erişilebilirlik, yüksek büyüme kapasitesi ve çeşitli organ ve sistem hücrelerine diferansiyasyon potansiyelleri sebebiyle mezenkimal kök hücreler doku mühendisliği uygulamalarında büyük önem taşır. Mezenkimal kök hücreler gelişim potansiyelleri düşük ve pluripotent embriyonik kök hücrelere göre daha kısa ömürlüdür. Bununla birlikte, in vivo tümör gelişimi rapor edilmemiştir, immunsüpresif özelikleri ile allojenik transplantasyon için uygundur ve etik açıdan uygunluğu kabul edilmiştir (71, 72).

Bununla birlikte uygun hücre tiplerinin belirlenmesi ve izolasyonu, in vitro diferansiyasyon şartları ve optimal büyümenin tespiti ve başarılı transplantasyon için etkili salım modlarını içeren çok sayıda teknik konunun aşılması gerekmektedir. Mezenkimal kök hücrelerin klinik kullanımını sınırlayan en büyük engel başlangıç hücre popülasyonlarını belirlemedeki yetersizlik ve hücre popülasyonunun heterojenitesidir.

## Farklı Kaynaklardan Elde Edilen Mezenkimal Kök Hücreler ve Periodontal Tedavide Kullanımları

### 1. Kemik İliği Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler (MKH) ilk olarak kemik iliği aspiratından elde edilmiş ve osteojenik olarak farklılaştırılabileceği gösterilmiştir (kemik iliği mezenkimal kök hücreleri) (71). Bu hücreler kültür ortamında aşırı proliferasyon yeteneği sergilerler, spesifik hücre yüzey belirteç proteinlerinin ekspresyonunu idame ettirirler ve çeşitli hücre ırklarına diferansiasyon potansiyeli gösterirler. Geleneksel olarak, kemik iliği kök hücrelerinin (KİKH) hematopoetik kök hücreleri destekleyen ve düzenleyen mikroçevrenin formasyonundaki rolleri esas alınarak araştırılsa da, günümüzde tedavi potansiyellerinden dolayı bu hücrelere olan ilgi artmıştır.

Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin osteojenik kapasitesi ilk olarak farelerde, kültüre KİKH'lerinin hidroksiapatit/trikalsiyumfosfat (HA/TCP) ile karıştırılıp subkutanöz transplantasyonu ile değerlendirilmiştir (73). Elde edilen transplantların histolojik incelemesi geniş kan damarı ağlarını ve yeni kemik

formasyonu ile sonuçlanan fibröz doku oluşumunu göstermiştir. KİKH'lerinin osteojenik kapasitesi birçok çalışma ile değerlendirilmiştir (74-76). Günümüze kadar yapılan pek çok çalışmada KİKH'lerinin alveoler kemik ve neovaskülarizasyon gelişimini artırarak periodontal rejenerasyonu destekleme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (75-76). Ayrıca, transplante edilen KİKH'lerinin yeni sement ve periodontal ligament oluşumuna katkıda bulunduğu da bildirilmiştir. KİKH'lerinin köpeklerde oluşturulan deneysel sınıf III defektlere oto-transplantasyonunun, sement ve alveoler kemik rejenerasyonunu %20 oranında arttırdığı gösterilmiştir (77). KİKH'lerinin yeşil floresan proteini (Green Fluorescent Protein, GFP) eksprese etmek için tasarlandığı bir çalışmada, transplantasyondan 4 hafta sonra, periodontal defektlerin neredeyse tamamen rejenere olduğunu ve rejenere periodontal doku içinde GFP pozitif sementoblast, osteoblast, osteositler ve fibroblastlar içerdiğini göstermiştir. Bu sonuç transplante edilen KİKH'lerinin in vivo olarak sementoblastlar, periodontal ligament fibroblastları ve alveolar kemik osteoblastlarına farklılaştığını göstermektedir (76).

Köpeklerde fenestrasyon defektlerine kollojen membran iskelet ile otolog KİKH uygulamasının sement, alveol kemik ve periodontal ligament formasyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (78). Chun-Jia ve ark. (79) hayvan çalışmalarında kemik iliğinden izole ettikleri kök hücreleri polisakkarit-polilaktik asit ile karıştırıp, oluşturdukları periodontal defekte uygulamışlar ve tek başına kök yüzeyi kazıma ve cerrahi işlemlerin uygulandığı tedavi yöntemlerine göre kemik oluşumunun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kemik iliğinden alınan kök hücrelerin polisakkaril-polilaktik asitle periodontal rejenerasyonda kullanılabileceği vurgulanmıştır.

2005 yılında Kawacuci ve ark. (80) hastaların iliak kemiklerinden izole ettikleri mezenkimal kök hücreleri periodontal cerrahi işlem sırasında kemik defektlerine uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmada klinik sonuçların oldukça başarılı olduğunu belirtmişlerdir. İnsanlar üzerinde uygulanan bir klinik çalışmada ise otolog (iliak kemik) çoğaltılmış KİKH'leri yine otolog plataletten zengin plazma ile karıştırılarak periodontal kemik defektlerine transplante edilmiştir (81). Çalışma sonunda cep derinliğinde azalma, 4 mm'lik ataçman kazancı ile birlikte radyografik değerlendirmelerde pozitif klinik sonuçlar elde edilmiştir (81).

KİKH periodontal doku rejenerasyon kapasiteleri kanıtlanmış olmasına rağmen, klinik uygulamada periodontal rejenerasyonda bu hücre popülasyonunun kullanımı için invaziv bir yöntem olan kemik iliği aspirasyonu gerekmektedir. Buradan yola çıkarak araştırıcılar periodontal rejenerasyonda diş kaynaklı mezenkimal kök hücre popülasyonu kullanımını araştırmaya başlamıştır. Bu kök hücre popülasyonları ikinci bir klinikte kemik iliği aspirasyonu gerektirmeden dental kliniklerde hastadan elde edilebilmesi ve etik ve yasal kısıtlamalara yol açmaması gibi avantajlara sahiptir.

## 2. Adipoz Doku Kaynaklı Kök Hücreler

Yağ dokusu, periodontal doku mühendisliğinde potansiyel olarak uygulanabilen bir başka ağız dışıve diş kaynaklı olmayan mezenkimal kök hücre kaynağıdır. Trombositten zengin plazma (PRP) ile karıştırılan yağ doku kaynaklı stromal

hücrelerin, ratlarda alveolar kemik ile birlikte periodontal ligament benzeri yapıların rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir (59). Bu gözlemler, yağ doku kaynaklı stromal hücrelerin, periodontal doku mühendisliği için gelecekteki klinik hücre bazlı tedavide yararlı olabileceğini ve insan lipoaspiratlarına erişim kolaylığı ile düşük morbidite sağladığı için uygun bir hücre adayı olabileceğini göstermektedir.

## 3. Diş Kaynaklı Dokulardan Elde Edilen Mezenkimal Kök Hücreler

### a. Dental Pulpa Kök Hücreleri (DPKH)

Yaralanmaya karşı rejeneratif cevapta yer alan pulpada baskın hücreler odontoblastlar, nöronlar, makrofajlar ve undiferansiye mezenşimal hücrelerdir. Grantos ve ark. (2000) dental pulpa kaynaklı hücrelerin, in vivo dentin/pulpa kompleksini rejenerasyon kapasitesi ile KİKH'lerine benzer özellikler sergilediğini ve DPKH olarak adlandırılabileceğini ileri sürmüştür (82). DPKH'lerinin prolifere hücre sayısının ve koloni oluşturan hücre sıklığının KİKH'lerinden daha fazla olduğu ortaya koyan bu çalışmanın immunohistokimyasal analiz sonuçları ise 2 hücre popülasyonunun endotel, düz kas, kemik/dentin ve fibroblast ilişkili belirteçler için benzer ekspresyon profili sergilediğini göstermiştir (56). Ayrıca, DPKH benzeri hücre popülasyonlarının in vitro olarak canlı otojen kemik dokusuna ve immun baskılanmış ratlara transplantasyonu takiben lameller kemiğe diferansiyasyon yeteneği (82) ve yine KİKH'lerine benzer olarak adipojenik ve nörojenik ırklara diferansiyasyon potansiyeli doğrulanmıştır (47,83). Bu özellikler DPKH'lerini rejeneratif tedavi amaçlı ilgi çekici kılmaktadır.

DPKH, 20 yaş dişleri, ortodontik amaçlı çekilen 1. premolar dişler ve supernumerer dişlerden elde edilebilir. Elde edilmesi kolaydır ve etik sorun yaratmaz (84,85). Yüksek farklılaşma potansiyeline sahip olan DPKH'lerinin yaşam süreleri uzundur ve dondurularak saklanabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda primer transplantlardan izole edilen insan DPKH'lerinin in vivo sekonder transplantasyonu takiben dentin pulpa benzeri yapılara formasyon kapasiteleri ile süregelen kendini yenileme yeteneği olduğu gösterilmiştir (47).

Hasarlı periodonsiyumun rejenerasyonu için gerekli olan moleküller damarlardan geldiği için; rejenerasyon sırasında yeterli kan desteğine sahip olmak önemlidir. DPKH'leri, periodontal yara iyileşmesinde vasküler bir ağın oluşmasını izleyen erken granülasyon dokusunu uyaran bir neovaskülarizasyon etkisi yaratabilir (86). DPKH'leri odontoblast ve osteoblastların ortak projenitörleri olduğundan, periodontal doku mühendisliği için yararlı oldukları düşünülmektedir (87,88). Periodontal defektlerde DPKH'lerinin etkisini araştıran bir çalışmada, DPKH'leri biyomateryallerle birlikte kullanıldığında, periodontal rejenerasyonu desteklediği gösterilmiştir (89). Benzer şekilde Ji ve ark. (2010) DPKH'lerinin kalsiyum hidroksitle kombinasyonunun mineralizasyon, proliferasyon, migrasyon ve iyileşmeyi, dolayısıyla da rejenerasyonu arttırdığını ileri sürmüşlerdir (90). İnsanlarda kemik defekti tamirinde DPKH'lerinin kullanıldığı bir çalışmada, kollojen iskelet içine yerleştirilmiş hücrelerin YDR için kullanılan standart tekniklerle karşılaştırıldığında optimum kalite ve kantitede, hızlı alveoler kemik rejenerasyonu oluşturduğu saptanmıştır (91). Aimetti ve ark. (2014) 56 yaşında-

ki bir erkek hastanın ikinci premolar dişindeki periodontal defektin tedavisinde, hastanın üçüncü molar dişinden elde edilen DPKH'lerini kullanmış ve ameliyattan 1 yıl sonra klinik ve radyolojik olarak defektin tamamen kemik benzeri doku ile dolduğunu gözlemlemiştir (92). Bu çalışmaların yanı sıra, Park ve ark. (2011) dental pulpa kök hücrelerini, periodontal ligamet kök hücreleri ve periapikal folliküler kök hücreleri ile kıyaslamış ve implantasyondan 8 hafta sonra DPKH konulan defektlerde kök hücre konulmayan kontrol defektlerinde meydana gelen rejenerasyondan çok az fark olduğunu göstermiştir (93).

### b. Süt Dişi Kök Hücreleri (SDKH)

Süt dişi kök hücreleri dişin kuronal pulpasından elde edilen multipotent hücrelerdir. Bu hücrelerin nöral hücreler, adipositler, kondrositler, odontoblastları kapsayan mezenşimal ve mezenşimal olmayan hücre tiplerine (nöral hücreler, adipozitler, kondrositler ve odontoblastlar) diferansiasyon kapasiteleri vardır (94,95). Ek olarak SDKH'lerinin, transplantasyondan sonra alıcı bölge damarları ile bağlanan fonksiyonel kan damarlarına farklılaşabileceğine dair kanıtlar da vardır (96).

Çekilmiş dişlerden elde edilen süt dişi kök hücreleri yeni diş çekimi ihtiyacını ortadan kaldırdığı için kolay temin edilebilen kök hücre kaynaklarından birisidir. İnsan çekilmiş süt dişlerinden kök hücreler ilk olarak 2003 yılında Miura ve arkadaşları tarafından, daha önce tanımlanan kök hücrelerden tamamen farklı bir kök hücre popülasyonu olarak tarif edilmiştir (94). Süt dişlerinden elde edilen kök hücreler DPKH'lerinden hücresel morfolojileri, hücre-küme formasyonları ve osteokondüktif kapasiteleri ile farklı bulunmuştur. Süt dişi pulpasından izole edilen kök hücrelerin kemik iliği stroma hücrelerine göre, daha iyi prolifere olduklarıve in vitro koşullarda daha kolay çoğaltılabildikleri gösterilmiştir. Bunun yanı sıra mezenkimal kök hücrelere benzer çoğalma kapasitesine ve antijen profiline sahip oldukları da belirlenmiştir (94). Süt dişi kök hücreleri dondurarak saklanmak (cryopreservation) için de uygundur ki bu, hücrelerin kullanılana kadar uzun zaman süresince likit nitrojen içinde saklanabileceği anlamına gelir (97). Bu özellikler doku mühendisliği ve rejeneratif tedavide süt dişi kaynaklı kök hücrelerin önem kazanmasına neden olmuştur.

Domuzlarda SDKH'lerinin mandibula parasimfizal bölgede kemik defektlerine implante edildiği bir çalışma sonunda implante edilen kök hücrelerin direkt yeni kemiğe diferansiye olduğu ve defekt bölgesinde önemli yeni kemik formasyonu geliştiği gösterilmiştir (98). Benzer şekilde köpeklerde SDKH'lerinin plateletten zengin fibrin (PRF) ile beraber allojenik transplantasyonunun,defekt bölgesinde nörovaskülarize ve iyi olgunlaşmış kemik oluşturduğunu göstermiştir (99). Domuzlarda oluşturulan periodontitis modelinde allojenik SDKH'lerinin sert ve yumuşak doku kaybını etkili bir şekilde onarabildiği ve kolay ulaşılabilen bu hücrelerin gelecekte periodontitis tedavisinde uygulanabileceği bildirilmiştir (100). Bu çalışmalar sürmüş insan süt dişlerinden elde edilen kök hücrelerin periodontal rejenerasyon için alternatif kök hücre kaynağı olduğuna işaret etmektedir.

### c. ApikalPapilla Kaynaklı Kök Hücreler (APKH)

Olgunlaşmış daimi insan dişlerinin apikal papillasından elde edilen mezenkimal kök hücre benzeri popülasyondur. Kök apikal papillası gelişen diş kökünün

uç kısmında yer alır ve sadece diş ağız boşluğuna sürmeden önce kök gelişimi sırasında mevcuttur. Hücre proliferasyonunda bağdaştırıcı olarak bulunan survivin ve telomeraz isimli 2 geni yüksek seviyede salgıladıkları için benzersiz multipotent kök hücre popülasyonudur. Tek bir dişin apikalpapilla kök hücelerinin insan transplantasyonu için yeterli hücre sağlayacağına inanılmaktadır (101).

İzole edilen APKH'lerinin odontoblast benzeri hücrelere diferansiyasyon yeteneklerinin olduğu ve STRO-1, CD24, ve CD29 gibi birçok kök hücre yüzey antijenlerini eksprese ettikleri 2006 yılında gösterilmiştir (104). Bu hücrelerin immünfenotipi, pulpa kaynaklı kök hücrelerle benzerlik göstermekle birlikte, adipojenik potansiyellerinin daha düşük olduğu izlenmiştir (101,102). Klinik kullanımda avantajı, çekilmiş 20 yaş dişinden elde edilebilmesi ve embriyonik kök hücre popülasyonuna benzer bir kök hücre kaynağı olmasıdır.

APKH'leri immün baskılanmış ratlara transplante edildiğinde, hücreler için taşıyıcı olarak kullanılan HA/TCP yüzey üzerinde dentin benzeri dokuya şekillenmiştir ve bu hücrelerden diferansiye olan odontoblast benzeri hücrelerden in vivo olarak dentin üretilebileceği ileri sürülmüştür (102).

APKH'lerinden kök rejenerasyonu ve perodontal ligament kök hücrelerinden PDL benzeri doku rejenerasyonu amaçlanarak her iki kök hücrenin minyatür piglerin diş soketine yerleştirildiği bir çalışmada, bu kök hücrelerin beraber normal diş fonksiyonlarını restore eden ve porselen kronu destekleyen kök/peridontal kompleks oluşturabileceği gösterilmiştir. Ek olarak, proliferasyon kapasiteleri çok daha fazla olan APKH'lerinin diş formasyonu oluşturmada PDLKH'lerinden daha etkili oldukları bildirilmiştir (101). Bununla birlikte, periodontal rejenerasyonda kullanılabilirliğini gösteren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### d. DentalFollikül Kök Hücreleri (DFKH)

Dental folikül, diş jermini çevreleyen mezenkimal bir dokudur. Diş gelişimi boyunca kök formasyonu, periodontal dokular (sement, periodonalligament, alveolerkemik) ve dental folikül projenitörleri tarafından oluşturulur (103). İnsan dental folikül kök hücreleri özellikle çekilmiş 20 yaş dişlerinden elde edilebilirler (104,105) ve bu hücrelerin fibroblast, sementoblast, periodontal ligamanet ve alveolar osteoblastlara diferansiye olduğu tespit edilmiştir (105 ).

Dental folikül ile ilgili çalışmalarda izole edilen kök hücrelerin farklılaşma kabiliyetlerinin yüksek olduğu (106), sementoblastlara farklılaşma özellikleri ve dolayısıyla sement oluşturabilme yeteneğinin bulunduğu (107) ve aynı zamanda PDL'i yeniden rejenere etme kabiliyetlerinin olduğu bildirilmiştir (103). Çekilmiş sığır dişlerinin DFKH'leri ile yapılan bir çalışmada, bu hücrelerin fibröz dokuya şekillenebildiği ve immün baskılanmış farelere implante edildiğinde HA iskelet üzerinde sement benzeri matrikse dönüşebildiği ortaya konmuştur (108). Alveolar fossaya yerleştirilen DFKH'lerinin pulpa dentin kompleksinin ve kök benzeri doku formasyonunun oluşumunu sağladığı ve alveol kemiğe PDL bağlantısı yaparak sement benzeri tabakaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (109).

### e. Periodontal Ligament Kök hücreleri (PDLKH)

Dental folikül ve nöral krest hücrelerinden köken alan özelleşmiş bir bağ dokusu olan PDL vücutta en yüksek turn over oranına sahip dokulardandır. PDL'te

sementoblast, osteoblast, fibroblast, miyofibroblast, endotelyal hücreler, sinir hücreleri ve epitel hücrelerini içeren çok sayıda hücre mevcuttur (110). Çoklu hücre tiplerinin varlığı, PDL'in periodontal doku oluşturulmasından sorumlu olan kök hücreleri içerdiğini düşündürmüştür. Bunlara ek olarak, küçük bir "projenitör hücre" popülasyonu da in vivo hücre kültür çalışmalarıyla tanımlanmıştır (111).

İnsan PDL'inden mezenkimal kök hücrelerinin belirlenmesi ve izolasyonu ilk defa 2004 yılında Seo ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (112). Gömülü 3. molar dişlerin PDL'inden elde edilen kök hücrelerin immün sistemi baskılanmış kemirgenlere transplantasyonunun sement ve PDL benzeri bir yapı oluşturma ve periodontal doku onarımına katkıda bulunma kapasitesi gösterilmiştir (112). Gronthos ve arkadaşlarının (2006) gerçekleştirdikleri hayvan çalışmasında da PDL'ten elde edilen kök hücrelerin periodontal hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği vurgulanmıştır (113). Benzer şekilde Li-yu ve ark. (2008) domuzlarda otojen PDLKH'lerini periodontal defekte uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmanın sonuçlarına göre,bu kök hücrelerin periodontal dokuları rejenere etme kabiliyetlerinin olduğunu rapor etmişlerdir (114).

Periodontal ligamentten elde edilen mezenkimal kök hücrelerin, kemik iliği ve pulpa kaynaklı kök hücrelere benzer şekilde multipotent hücreler olduğu bilinmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda osteoblast, sementoblast (115) ve adipozitlere (112) diferansiye olduğu, in vivo çalışmalarda ise kemik, sement, kıkırdak ve PDL benzeri dokular oluştuğu gözlenmiştir. Bu hücrelerin özellikle kemik rejenerasyonunda otojen kaynak olarak kullanılabilecekleri belirtilmektedir (116).

PDLKH'lerinin insanlarda kemik içi defektlerin rekonstrüksiyonu amacıyla kullanıldığı bir çalışmada 3 hastadan 2'sinde sağlıklı doku kazancı izlenmiş ve peridontitisin hücre esaslı rejeneratif tedavisinde otolog PDL progenitörlerinin etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (117). Başka bir çalışmada ise, periodontal defektlerin tedavisinde taşıyıcı iskelet olarak greft materyali (Bio-oss) ile birlikte PDLKH'lerinin kullanılmasının tek başına greft uygulanan kontrol grubuyla benzer rejenerasyon sağladığı, fakat bununla birlikte otolog transplantasyonun herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığı ve güvenli olduğu bildirilmiştir (118).

Domuzlarda periodontal defektlerde hem otojen hem de allojen PDLKH'lerinin uygulanmasını takiben periodontal dokularda rejenerasyon meydana geldiği ve allojen kök hücrelerin immün reaksiyona yol açmadığı gösterilmiştir (119). Köpeklerde oluşturulan implant çevresi defektlere PDL ve KİKH'nin yerleştirilmesini takiben yeni kemik oluşumunun KİKH'lerinin yerleştirildiği defektlerde en fazla olduğu; PDLKH'leri ile tedavi edilen defekt bölgesinde ise kemik oluşumunun nispeten azaldığı fakat hücresiz HA/TCP iskelet yerleştirilen defekt bölgesinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (120).

Sonuçta PDLKH'leri kemik sement ve PDL benzeri yapılara şekillenmek ve tüm periodontal rejenerasyonu artırma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. PDLKH'lerinin diğer mezenkimal kök hücre benzeri hücrelerle karşılaştırıldığında diş ilişkili yapılara dönüşmede daha büyük kapasiteye sahip olduğu izlenmektedir. Dolayısıyla bu hücrelerin periodontal rejenerasyonda kullanım için

daha uygun olduğu ortaya konulmaktadır. Ayrıca periodontal ligament kaynaklı progenitör hücrelerin nöral krest orijinlerinden dolayı, adiposit ve nöral diferensiyasyon kazandıkları ortaya konmuş ve bunun sonucu olarak periodontal rejenerasyonun dışında hücresel tedavilerde alternatif bir kaynak olabilecekleri öngörülmektedir (121).

PDLKH'leri periodontal rejenrasyonda kullanım için iyi bir potansiyel gösterirken hücrelerin izolasyonu için diş çekimi gerektirmesi klinik kullanımı sınırlar. Dolayısıyla araştırmalar daha kolay elde edilebilen kök hücre popülasyonuna ulaşmak için devam etmektedir. Bunlardan biri de indüklenmiş pluripotent kök hücrelerdir.

### b. İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler (İPKH)

Genellikle pluripotent olmayan erişkin somatik hücrelerden diferansiasyon yoluyla (yeniden programlanarak) pluripotent hale dönüştürülmüş olan hücrelere *indüklenmiş pluripotent kök hücre (İPSC)* denir. Takashi ve Yamanaka ilk kez 4 transkripsiyon faktörünün (Oct4, Sox2, C-myc, Klf4) güçlendirilmiş ekspresyonunu pluripotent kök hücrelere dönen yetişkin somatik hücrelere formasyon kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (43). İnsan İPKH'leri morfoloji, gen ekspresyon profili, proliferasyon ve diferansiasyon kapasitesi, yüzey antijenleri ile embriyonik kök hücrelere (EKH) benzer hücresel özelliklere sahiptir (122). İnsan İPKHleri in vitro ve in vivo olarak üç jerm tabakasının tüm hücre tiplerine farklılaşabilir. Bununla birlikte izolasyon ve kullanımı etik ve yasal konularda yer almadığından rejeneratif tedavide en çok öne çıkan hücrelerdir. Diğer taraftan, İPKH'ler geleneksel MKH'lere göre daha büyük bir proliferasyon kapasitesine sahiptir (123). Bu hücreler, Uluslararası Hücre Tedavi Derneği'nin MKH'yi tanımlamak için asgari kriterini karşılar: plastik yapışma özellikleri vardır, MKH ile ilişkili önemli belirteçleri eksprese eder ve üç ırka farklılaşma kapasitesine sahiptiler.

İPKH'ler dişeti fibroblastları ve PDL fibroblastları gibi dental kaynaklı hücrelerden indüklenebilir, belirli faktörlerle uyarıldıklarında osteojenik hücrelere farklılaşabilir ve taşıyıcı iskeletle birlikte veya iskelet olmaksızın periodontal kemik defektinin iyileşmesini kolaylaştırabilir ve alveolar kemik, sementum ve PDL gibi yeni periodontal dokular oluşturabilir (124). Dolayısıyla İPKH'lerin periodontal doku rejenerasyon tedavisi için kullanılacak umut verici bir kök hücre kaynağı olduğu düşünülmektedir.

İPKH'ler pek çok dokudan elde edilebilmelerine rağmen, diş uygulamaları için en iyi hücre kaynağı periodontal doku olacaktır. Diş dokusundan elde edilen İPKH'lerin kullanımı, farklılaşma ile ilişkili riskleri azaltabilir ve periodontal dokuya farklılaşmayı arttırabilir (125). Dental alanda İPKH'ler; DPKH'leri, APKH'leri, SDKH'leri, somatik gingival fibroblastlar, PDL fibroblastları ve bukkal mukoza fibroblastlarından elde edilmiştir (126). Bu çalışmalar, çeşitli diş türevli dokulara ait hücrelerin İPKH oluşumu için rejeneratif potansiyele ve avantajlara sahip olduğunu göstermiştir.

Periodontal rejenerasyon amacıyla İPKH'lerin kullanımı ilk kez Duan ve ark tarafından çalışılmıştır. Farelerde oluşturulan fenestrasyon defektlerine fibrin

iskelet kullanılarak EMD jeli ve İPKH'lerin yerleştirilmesi ile alveolar kemik, sement ve PDL oluşumunu destekediği ve böylece fare periodontal defektlerinin onarımını ve iyileşmesini hızlandırabildiği ortaya konulmuştur (127). Başka bir çalışma İPKH'lerin MKH benzeri hücrelere (128) farklılaşmaya neden olabileceğini göstermiştir. Çalışmada oluşturulan insan İPKH-MKH benzeri hücreleri ratların periodontal defektlerinde yeni oluşmuş fibröz doku, yeni oluşmuş mineralize doku ve yeni oluşmuş PDL benzeri dokuları (128) kapsayan periodontal rejenerasyon kapasitesine sahip bulunmuştur. Benzer şekilde, Yang ve arkadaşları ratlarda İPKH'lerin MKH'lere farklılaşmak üzere indüklenebildiğini ve güçlü anti-enflamatuar etkiye sahip olan tümör nekroz faktör alfa stimüle gen-6 (TSG-6) ile transfekte edilen bu hücrelerin intravenöz ve topikal olarak uygulanmasının, deneysel periodontitiste enflamasyonu azaltabildiğini ve alveolar kemik rezorbsiyonunu inhibe edebildiğini göstermiştir (129). Yapılan çalışmalarda İPKH'lerin sadece periodontal doku rejenerasyonu değil diş gelişiminde de kıymetli hücre kaynağı olduğu gösterilmiştir (130,131).

İPKH'lerin periodontal rejenerasyonda kullanımıyla ilgili bulgular umut verici olsada çalışmalara ihtiyaç vardır. En büyük kaygı İPKHler üzerinde genetik manüplasyonun etkisidir. Ayrıca implante edilir edilmez direk diferansiasyonun kontrolüyle ilgili kaygılar vardır. Bu hücreler vücutta herhangi bir hücre tipine diferansiye olabilir. Özellikle, indüksiyonda kullanılan genlerin tümör oluşturma özellikleri ve İPKH'lerin EKH'lere benzer teratom oluşturma kapasitesi göze alınarak, yapılan çalışmalarla İPKH'lerden üretilen dokuların tümör yapabilme kapasitesi azaltılmaya çalışılmaktadır.

## SONUÇ

Periodontal ligamentin sementoblastlara ve osteoblastlara dönüşebilme kabiliyeti ve doku tamirindeki rolü araştırmacıları periodontal dokularda kök hücre çalışmalarına yönlendirmiştir. Günümüze kadar, ağız dışı dokular ve diş kaynaklı dokularda elde edilen kök hücreler, klinik öncesi uygulamalardaki potansiyellerini değerlendirmek amacıyla hayvan modellerinde kullanılmıştır. Sınırlı sayıdaki insan çalışmaları da bu konuda umut vaat etmektedir. Ayrıca, diş kaynaklı kök hücrelerin embriyonik kök hücre, kemik iliği stroma hücreleri gibi diğer kök hücre kaynaklarına göre daha az invaziv yöntemlerle ve daha kolay elde edilebilmeleri ve farklılaşma yeteneklerinin yüksek olması bu hücrelerin önemli bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır. Kısacası, kök hücrelerin periodontal rejeneratif tedavide kullanımının büyük fayda sağlayacağı düşünülmesine rağmen gelecekte yapılacak çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

## Referanslar

1. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression in periodontally disease. Periodontol 2000 1993; 2: 57-71
2. Kocher T, Konig J, Dzierzon U, Sawaf H, Plagmann HC. Disease progression in periodontally treated and untreated patients: a retrospective study. J Clin Periodontol 200; 58: 297-300
3. Sabharwal A,Gomes-Filho IS, Stellrecht E, Scannapieco FA.Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. Periodontol 2000 2018;78: 212-226

4. Lütfioglu M. Periodontal regeneration and growth factors. J Dent Fac Atatürk Uni 2007; 17: 35-43
5. Toygar HU, Arpak N, Guzeldemir E. Farklı iki yapıda membran kullanılarak gerçekleştirilen yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniğinin 5 yıllık klinik sonuçlarının değerlendirilmesi. A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg. 2006; 33: 89-96
6. Sander L, Karring T. Healing of periodontal lesions in monkeys following the guided tissue regeneration procedure. A histological study. J Clin periodontol 1995; 22: 332-337
7. Taba M, Jin Q, Sugai JV, Gionnobile WV. Current concepts in periodontal bioengineering. Orthod Craniofac Res 2005; 8: 292-302
8. Özer Yücel Ö, Gültekin SE. Dental kök hücrelerin rejeneratif medikal tedavideki yeri. Acta Odontol Turc 2015; 32: 98-105
9. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993; 260: 920-926
10. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. J Oral Rehabil 2009; 36: 368-389
11. Gupte MJ, Ma PX. Nanofibrous scaffolds for dental and craniofacial applications. J Dent Res 2012; 91: 227-234.
12. Chen QZ, Boccaccini AR. Poly(D,L-lactic acid) coated 45S5 Bioglass-based scaffolds: processing and characterization. J Biomed Mater Res A 2006; 77: 445-457
13. Ferreira AM, Gentile P, Chiono V, Ciardelli G. Collagen for bone tissue regeneration. Acta Biomater 2012;8 :3191-200.
14. Riccio M, Maraldi T, Pisciotta A, La Sala GB, Ferrari A, Bruzzesi G, Motta A, Migliaresi C, De Pol A. Fibroin scaffold repairs critical-size bone defects in vivo supported by human amniotic fluid and dental pulp stem cells. Tissue Eng Part A 2012;18:1006-1013.
15. Du C, Cui FZ, Zhang W, Feng QL, Zhu XD, de Groot K. Formation of calcium phosphate/collagen composites through mineralization of collagen matrix. J Biomed Mater Res 2000; 50: 518-527.
16. Ge Z, Baguenard S, Lim LY, Wee A, Khor E. Hydroxyapatite-chitin materials as potential tissue engineered bone substitutes. Biomaterials, 2004; 25: 1049-1058.
17. Wang M. Developing bioactive composite materials for tissue replacement. Biomaterials, 2003; 24: 2133-2151.
18. Mate Sanchez de Val JE, Calvo Guirado JL, Delgado Ruiz RA, Gomez Moreno G, Ramirez Fernandez MP, Romanos GE. Bone neo-formation and mineral degradation of 4Bone. Part I: material characterization and SEM study in critical size defects in rabbits. Clinical Oral Implants Research. 2015; 26: 1165-1169
19. Heo SC, Shin WC, Lee MJ, Kim BR, Jang IH, Choi EJ, Lee JS, Kim JH. Periostin Accelerates Bone Healing Mediated by Human Mesenchymal Stem Cell-Embedded Hydroxyapatite/Tricalcium Phosphate Scaffold. PloS One, 10, e0116698. (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116698)
20. Chen FM, Shi S. Periodontal Tissue Engineering. In Principles of Tissue Engineering (Fourth Edition), R.L.L. Vacanti, ed. (Boston: Academic Press), 2014. Chapter 72 page: 1507-1540
21. Rana D, Arulkumar S, Vishwakarma A, Ramalingam M. Considerations on Designing Scaffold for Tissue Engineering. In Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences, A.V.S.S. Ramalingam, ed. (Boston: Academic Press) 2015 Chapter 10 page: 133-148.
22. Se Heang O, Jin Ho L. Hydrophilization of synthetic biodegradable polymer scaffolds for improved cell/tissue compatibility. Biomedical Materials 2013; 8: 014101.

23. Peter SJ, Lu L, Kim DJ, Mikos AG. Marrow stromal osteoblast function on a poly(propylene fumarate)/beta-tricalcium phosphate biodegradable orthopaedic composite. Biomaterials, 2000;21: 1207-1213.
24. Baena RR, Lupi SM, Pastorino R, Maiorana C, Lucchese A, Rizzo S. Radiographic evaluation of regenerated bone following poly(lactic-co-glycolic) acid/hydroxyapatite and deproteinized bovine bone graft in sinus lifting. J Craniofac Surg 2013;24: 845-848
25. Liao HT, Lee MY, Tsai WW, Wang HC, Lu WC. Osteogenesis of adipose-derived stem cells on polycaprolactone-β-tricalcium phosphate scaffold fabricated via selective laser sintering and surface coating with collagen type I. J Tissue Eng Regen Med 2016;10:337- 353.
26. Baykan E, Koc A, Eser Elcin A, Murat Elcin E. Evaluation of a biomimetic poly(ε-caprolactone)/β- tricalcium phosphate multispiral scaffold for bone tissue engineering: in vitro and in vivo studies. Biointerphases 2014;9:29011.
27. Khan YM, Katti DS, Laurencin CT. Novel polymer-synthesized ceramic composite-based system for bone repair: an in vitro evaluation. J Biomed Mater Res A 2004; 69: 728-737
28. Kikuchi M, Suetsugu Y, Tanaka J, Akao M. Preparation and mechanical properties of calcium phosphate/copoly-L-lactide composites. J Mater Sci Mater Med 1997; 8: 361-364
29. Kaigler D, Cirelli JA, Giannobile WV. Growth factor delivery for oral and periodontal tissue engineering. Expert Opinion Drug Delivery 2006; 3: 647-662
30. Panetta NJ, Gupta DM, Lee JK, Wan DC, Commons GW, Longaker MT. Human adipose-derived stromal cells respond to and elaborate bone morphogenetic protein-2 during in vitro osteogenic differentiation. Plast Reconstr Surg 2010;125:483-93.
31. Dragoo JL, Choi JY, Lieberman JR, Huang J, Zuk PA, Zhang J, Hedrick MH, Benhaim P. Bone induction by BMP-2 transduced stem cells derived from human fat. J Orthop Res 2003;21:622-629.
32. Stavropoulos A, Wikesjo UM. Growth and differentiation factors for periodontal regeneration: a review on factors with clinical testing. Journal of Periodontal Research 2012; 47: 545-553
33. Kramer J, Hegert C, Guan K, Wobus AM, Müller PK, Rohwedel J.Embryonic stem cell-derived chondrogenic differentiation in vitro: activation by BMP-2 and BMP-4. Mech Dev 2000;92:193-205
34. Bosch C, Melsen B, Gibbons R, Vargervik K. Human recombinant transforming growth factor-beta in healing of calvarial bone defects. J Craniofac Surg 1996;7:300-310
35. Springer IN, Acil Y, Kuchenbecker S, Bolte H, Warnke PH, Abboud M, Wiltfang J, Terheyden H. Bone graft versus BMP-7 in a critical size defect- cranioplasty in a growing infant model. Bone 2005;37:563-369
36. Smith A. A glossary fors tem-cell biology. Nature 2006; 441: 1060
37. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998; 282: 1145-1147
38. Blau HM, Brazelton TR,Weimman JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? Cell 2001; 106: 829-841
39. Regenerative medicine glossary. Regen Med 2009; 4: 1-88
40. Asano T, Sasaki K, Kitano Y, Terao K, Hanazono Y. In vivo tumor formation from primate embryonic stem cells. Methods Mol Biol 2006; 329: 459-467

41. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 2007; 318: 1917-1920
42. Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. Nat Protoc 2007; 2: 3081-3089
43. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell; 2006: 126: 663-676
44. Gardner RL. Stem Cells: potency, plasticity and public perception. J Anat 2002; 200: 277-282
45. Wobus AM. Potential of embryonic stem cells. Mol Aspects Med 2001; 22: 149-164
46. Mudda JA, Bajaj M. Stem Cell Therapy: A Challenge to Periodontist. IJDR 2011; 22: 132-139
47. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A. Stem cells properties of human dental pulp cells. J Dent Res 2002; 81: 531-535
48. Ho PJ, Yen ML, Yet SF, Yen BL. Current applications of human pluripotent stem cells: Possibilities and challenges. Cell Transplant 2012; 21: 801-814
49. Morsczeck C, Schmalz G, Reichert TE, Völlner F, Galler K, Driemel O. Somatic stem cells for regenerative dentistry. Clin Oral Investing 2008; 12: 113-118
50. Kara MA. About stem cell research. Klin J Med Ethics Law History 2004; 12: 121-131
51. You-Young JO, Lee HJ, Kook SY, Choung HW, Park JY, Chung JH, Choung YH, Kim ES, Yang HC, Choung PH. Isolation and characterization of postnatal setm cells from human dental tissues. Tissue Eng 2007; 13: 4
52. Colter DC, Sekiya I, Prockop DJ. Identification of a subpopulation of rapidly self-renewing and multipotential adult stem cells in colonies of human marrow stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 7841-7845
53. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated Mouse hematopoetic organs. Exp Hematol 1976; 4: 267-274
54. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284: 143-147
55. Palmer TD, Ray J, Gage FH. FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. Mol Cell Neurosci 1995;6:474-486.
56. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:13625-13630
57. Coura GS, Garcez RC, de Aguiar CB, Alvarez-Silva M, Magini RS, Trentin AG. Human periodontal ligament: a niche of neural crest stem cells. J Periodontal Res 2008;43:531-536.
58. Morsczeck C, Götz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kühn U, Mohl C, Sippel C, Hoffmann KH.Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. Matrix Biol 2005;24:155-65.
59. Tobita M, Uysal AC, Ogawa R, Hyakusoku H, Mizuno H. Periodontal tissue regeneration with adipose-derived stem cells. Tissue Eng Part A 2008;14:945–953
60. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284: 143-147

61. Gronthos S, Zannettino AC, Hay SJ, Shi S, Graves SE, Kortesidis A, Simmons PJ.Molecular and cellular characterisation of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow. J Cell Sci 2003; 116: 1827-1835

62. Smith JR, Pochampally R, Perry A, Hsu SC, Prockop DJ.Isolation of a highly clonogenic and multipotential subfraction of adult stem cells from bone marrow stroma. Stem Cells 2004; 22: 823-831

63. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J Neurosci Res 2000;61:364–370.

64. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP.Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. Science 1999; 284:1168–1170.

65. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. Stem Cells 2006;24:1294-301.

66. Tamaki Y, Nakahara T, Ishikawa H, Sato S. In vitro analysis of mesenchymal stem cells derived from human teeth and bone marrow. Odontology 2013; 101: 121-132

67. Cicconetti A, Sacchetti B, Bartoli A, Michienzi S, Corsi A, Funari A, Robey PG, Bianco P, Riminucci M. Human maxillary tuberosity and jaw periosteum as sources of osteoprogenitor cells for tissue engineering. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 104: 618e1-618e12

68. Wu KJ, Yu SJ, Chiang CW, Lee YW, Yen BL, Hsu CS, Kuo LW, Wang Y. Wharton' jelly mesenchymal stromal cell therapy for ischemic brain injury. Brain Circ. 2018 ;4:124-127

69. Dominici M, Le Blanc K, Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotheraphy 2006; 8: 315-317

70. Kim N, Cho SG. Clinical application of mesenchymal stem cells. Korean J Intern Med 2013; 28: 387-402

71. Gronthos S, Chen S, Wang CY, Robey PG, Shi S. Telomerase accelerates osteogenesis of bone marrow stromal stem cells by upregulation of CBFA1, osterix, and osteocalcin. J Bone Miner Res 2003;18:716–722.

72. Wada N, Menicanin D, Shi S, Bartold PM, Gronthos S. Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells. J Cell Physiol 2009;219:667–676.

73. Kuznetsov SA, Krebsbach PH, Satomura K, Kerr J, Riminucci M, Benayahu D, Robey PG. Single-colony derivedstrains of human marrow stromal fibroblasts form boneafter transplantation in vivo. J Bone Miner Res 1997: 12:1335–1347.

74. Derubeis AR, Cancedda R. Bone marrow stromal cells (BMSCs) in bone engineering: limitations and recent advances. Ann Biomed Eng 2004: 32: 160–165.

75. Chung VH, Chen AY, Kwan CC, Chen PK, Chang SC. Mandibular alveolar bony defect repair using bone morphogenetic protein 2-expressing autologous mesenchymal stem cells. J Craniofac Surg 2011: 22: 450–454

76. Hasegawa N, Kawaguchi H, Hirachi A, Takeda K, Mizuno N, Nishimura M, Koike C, Tsuji K, Iba H, Kato Y, Kurihara H. Behavior of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells in periodontal defects. J Periodontol 2006: 77: 1003–1007.

77. Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. J

Periodontol 2004; 75:1281–1287.

78. Li H, Yan F, Lei L, Li Y, Xiao Y. Application of autologous cryopreserved bone marrow mesenchymal stem cells for periodontal regeneration in dogs. Cells Tissues Organs 2009: 190: 94–101.
79. Chun-Jia XU, Feng G, Qing-ping GAO, Ying-Fang WU, Xin-Chun J, Jie-Ying P. Effects of astragalus polysaccarides-chitosan/polylactic asid scaffolds and bone marrow stem cells on repairing supraalveolar periodontal defects in dog. J Cent South Univ (Med Sci) 2006; 31: 512-517
80. Kawaguchi H, Hayashi H, Mizuno N, Fujita T, Hasegawa N, Shiba H, Nakamura S, Hino T, Yoshino H, Kurihara H, Tanaka H, Kimura A, Tsuji K, Kato Y. Cell transplantation for periodontal diseases. A novel periodontal tissue regenerative therapy using bone marrow mesenchymal stem cells. Clin Calcium. 2005; 15: 99-104
81. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: a clinical case report. Int J Periodontics Restorative Dent 2006;26:363–369.
82. Laino G, d_Aquino R, Graziano A, Lanza V, Carinci F, Naro F, Pirozzi G, Papaccio G. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). J Bone Miner Res 2005: 20: 1394–1402.
83. Arthur A, Shi S, Zannettino AC, Fujii N, Gronthos S, Koblar SA. Implanted adult human dental pulp stem cells induce endogenous axon guidance. Stem Cells 2009: 27: 2229–2237.
84. Huang AHC, Chen YK, Lin LM, Shieh TY, Chan AWS. Isolation and characterization of dental pulp stem cells from a supernumerary tooth. J Oral Pathol Med 2008; 37: 571-574
85. Wu, Y.; Chen, L.; Scott, P.G.; Tredget, E.E. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. Stem Cells 2007;25:2648–2659
86. Otaki S, Ueshima S, Shiraishi K, Sugiyama K, Hamada S, Yorimoto M, Matsuo O. Mesenchymal progenitor cells in adult human dental pulp and their ability to form bone when transplanted into immunocompromised mice. Cell Biol. Int. 2007, 31, 1191–1197
87. Aksel H, Huang GT. Human and Swine Dental Pulp Stem Cells Form a Vascularlike Network after Angiogenic Differentiation in Comparison with Endothelial Cells: A Quantitative Analysis. J. Endod. 2017, 43, 588–595.
88. Khorsand A, Eslaminejad MB, Arabsolghar M, Paknejad M, Ghaedi B, Rokn AR, Moslemi N, Nazarian H, Jahangir S. Autologous dental pulp stem cells in regeneration of defect created in canine periodontal tissue. J. Oral Implantol. 2013, 39, 433–443.
89. Ji YM, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH, Choung PH. Dental stem cell therapy with calcium hydroxide in dental pulp capping. Tissue Eng Part A 2010: 16: 1823–1833.
90. D'Aquino, R.; De Rosa, A.; Lanza, V.; Tirino, V.; Laino, L.; Graziano, A.; Desiderio, V.; Laino, G.; Papaccio, G. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. Eur. Cell Mater. 2009, 18, 75–83.
91. Aimetti, M.; Ferrarotti, F.; Cricenti, L.; Mariani, G.M.; Romano, F. Autologous dental pulp stem cells in periodontal regeneration: A case report. Int. J. Periodontics Restor. Dent. 2014, 34, s27–s33.

92. Park JY, Jeon SH, Choung PH. Efficacy of periodontal stem cell transplantation in the treatment of advanced periodontitis. Cell Transplant 2011: 20: 271–285.

93. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, Shi S. Shed: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:5807-5812

94. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, Smith AJ, Nor JE. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. J Endod 2008: 34: 962–969.

95. Wang J, Wang X, Sun Z, Yang H, Shi S, Wang S. Stem cells from human-exfoliated deciduous teeth can differentiate into dopaminergic neuron-like cells. Stem Cells Dev 2010: 19: 1375–1383.

96. Sakai, V.T.; Zhang, Z.; Dong, Z.; Neiva, K.G.; Machado, M.A.; Shi, S.; Santos, C.F.; Nör, J.E. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. J. Dent. Res. 2010, 89, 791–796.

97. Suchanek J, Visek B, Soukup T, El-Din Mohamed SK, Ivancakova R, Mokry J, Aboul-Ezz EH, Omran A. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth – isolation, long term cultivation and phenotypical analysis. Acta Medic (Hradec Kralove) 2010: 53: 93–99.

98. Zheng Y, Liu Y, Zhang CM, Zhang HY, Li WH, Shi S, Le AD, Wang SL. Stem cells from deciduous tooth repair mandibular defect in swine. J Dent Res 2009: 88: 249–254.

99. Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Ueda M, Nagasaka T. Promising cell-based therapy for bone regeneration using stem cells from deciduous teeth, dental pulp, and bone marrow. Cell Transplant 2011: 20: 1003–1013

100. Fu, X.; Jin, L.; Ma, P.; Fan, Z.; Wang, S. Allogeneic stem cells from deciduous teeth in treatment for periodontitis in miniature swine. J. Periodontol. 2014, 85, 845–851.

101. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Liu H, Gronthos S, Wang CY, Wang S, Shi S. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. PLoS ONE 2006: 1: e79.

102. Sonoyama W, Seo BM, Yamaza T, Shi S. Human hertwig's epithelial root sheat cells play crucial roles in cementum formation. J Dent Res 2007; 86: 594-599

103. Yokoi T, Saito M, Kiyono T, Iseki S, Kosaka K, Nishida E, Tsubakimoto T, Harada H, Eto K, Noguchi T, Teranaka T. Establishment of immortalized dental follicle cells for generating periodontal ligament in vivo. Cell Tissue Res 2007; 327: 301-311

104. Mori G, Ballini A, Carbone C, Oranger A, Brunetti G, Benedetto AD. Osteogenic differentiation of dental follicle stem cells. Int J Med Sci 2012; 9: 480-487

105. Morsczeck C, Vollner F, Saugspier M, Brandl C, Reichert TE, Driemel O. Comparision of human dental follicle cells and stem cells from human exfoliated decidious teeth after neural differentiation invitro. Clin Oral Investig 2010; 14: 433-440

106. Völlner F, Driemel O, Reichert TE, Morsczeck C. Differentiation and characterization of dental follicle precursor cells. Euro Cel and Materia 2007; 14: 111

107. Kemoun PH, Laurencin S, Rue J, Farges J, Salles JP, Brunel G. Human dental follicle cells acquire cementoblast features under BMP-2/-7 and enamel metrix derivates stimulation in vitro. Euro Cel and Materia 2007; 14: 93

108. Handa K, Saito M, Yamauchi M, Kiyono T, Sato S, Teranaka T, Sampath Narayanan A. Cementum matrix formation in vivo by cultured dental follicle cells. Bone 2002: 31: 606–611.

109. Guo W, Gong K, Shi H, Zhu G, He Y, Ding B, Wen L, Jin Y. Dental follicle cells and treated dentin matrix scaffold for tissue engineering the tooth root. Biomaterials 2012: 33:1291–1302.

110. Sodek K. A new approach to assessing collagen turnover by using a microassay. A highly efficient and rapid turnover of collagen in rat periodontal tissues. Biochem J 1976; 160: 243-246

111. McCulloh CA, Nemeth E, Lowenberg B, Melcher AH. Paravascular cells in endosteal spaces of alveolar bone contribute to periodontal ligament cell populations. Anat Rec 1987; 219: 233-242

112. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. Lancet 2004; 364: 149-155

113. Gronthos S, Mrozic K, Shi S, Bartold PM. Ovine periodontal ligament stem cells: Isolation, characterization and differentiation potential. Calcified Tissue Int 2006; 79: 310-317

114. Liu Y, Zheng Y, Ding G, Fang D, Zhang C, Bartold PM, Gronthos S, Shi S, Wang S. Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for Periodontitis in miniature swine. Stem Cells 2008; 26: 1065-1073

115. Isaka J, Ohazama A, Kobayashi M, Nagashima C, Takiguchi T, Kawasaki H, Tachikawa T, Hasegawa K. Participation of periodontal ligament cells with regeneration of alveolar bone. J Periodontol 2001; 72: 314-323

116. Trubiani O, Orsini G, Zini N, Dilorio D, Piccirilli M, Piattelli A, Regenerative potential of human periodontal ligament derived stem cells on three-dimensional biomaterials: a morphological report. J Biomed Mater Res A 2008; 87: 986-993

117. Feng F, Akiyama K, Liu Y, Yamaza T, Wang TM, Chen JH, Wang BB, Huang GT, Wang S, Shi S. Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration: a report of 3 cases. Oral Dis 2010: 16: 20–28.

118. Chen FM, Gao LN, Tian BM, Zhang XY, Zhang YJ, Dong GY, Lu H, Chu Q, Xu J, Yu Y, Sangtao S, Yan J. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: A randomized clinical trial. Stem Cell Res Ther 2016; 7: 33

119. Ding G, Liu Y, Wang W, Wei F, Liu D, Fan Z, An Y, Zhang C, Wang S Allogenic periodontal ligament stem cell therapy for periodontitis in swine. Stem Cells 2010; 28: 1829-1838

120. Kim SH, Kim KH, Seo BM, Koo KT, Kim TI, Seol YJ, Ku Y, Rhyu IC, Chung CP, Lee YM. Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bonemarrow stem cells in a canine peri-implant defect model: a pilot study. J Periodontol. 2009;80:1815-1823

121. Park JC, Kim JM, Jung IH, Kim JC, Choi SH, Cho KS, Kim CS.Isolation and characterization of human periodontal ligament (PDL) cells (PDLSCs)from the inflamed pdl tissue: In vitro and in vivo evaluations. J Clin Periodontol 2011; 38: 721-731

122. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, YamanakaS Induction of pluripotentstemcells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007; 131:861-872.

123. Diederichs S, Tuan RS. Functional comparison of human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal cells and bone marrowderived mesenchymal stromal cells from the same donor. Stem Cells Dev. 2014;23:1594–610

124. Du M, Duan X, Yang P. Induced Pluripotent Stem Cells and Periodontal Regeneration. Curr Oral Health Rep. 2015;2:257-265.

125. Hynes K, Menichanin D, Bright R, et al. Induced pluripotent stem cells: a new frontier for stem cells in dentistry. J Dent Res 2015; 94: 1508-1515.

126. Malhotra N. Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells in Dentistry: A Review. Int J Stem Cells 2016; 9: 176-185.

127. Duan X, Tu Q, Zhang J, Ye J, Sommer C, Mostoslavsky G, Kaplan D, Yang P, Chen J. Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration. J Cell Physiol. 2011;226:150–157

128. Hynes K, Menicanin D, Han J, Marino V, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Mesenchymal stem cells from iPS cells facilitate periodontal regeneration. J Dent Res. 2013;92:833–839.

129. Yang H, Aprecio RM, Zhou X, Wang Q, Zhang W, Ding Y, Li Y.Therapeutic effect of TSG-6 engineered iPSC-derived MSCs on experimental periodontitis in rats: a pilot study. PLoS One. 2014;9(6), e100285.

130. Wen Y, Wang F, Zhang W, Li Y, Yu M, Nan X, Chen L, Yue W, Xu X, Pei X. Application of induced pluripotent stem cells in generation of a tissue-engineered tooth-like structure. Tissue Eng Part A 2012; 18: 1677-1685.

131. Cai J, Zhang Y, Liu P, Chen S, Wu X, Sun Y, Li A, Huang K, Luo R, Wang L, Liu Y, Zhou T1, Wei S, Pan G, Pei D. Generation of tooth-like structures from integration-free human urine induced pluripotent stem cells. Cell Regen (Lond) 2013; 2: 6

CHAPTER 18

# DEPREM KUŞAĞINDA YER ALAN TÜRKİYE'DE ARAMA KURTARMA ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN KÖPEKLERİN BESLENMESİ

**Selçuk ALTAÇLI** [1]

## GİRİŞ

Dünyanın oluşumundan beri, sismik yönden aktif bulunan bölgelerde depremlerin ardışıklı olarak oluştuğu ve sonucunda da milyonlarca insanın ve barınakların yok olduğu bilinmektedir (1). Bilindiği gibi yurdumuz dünyanın en etkin deprem kuşaklarından birinin üzerinde bulunmaktadır. Geçmişte yurdumuzda birçok yıkıcı deprem olduğu gibi, gelecekte de sık sık oluşacak depremlerle büyük can ve mal kaybına uğrayacağımız da bir gerçektir. Deprem Bölgeleri Haritası'na göre, yurdumuzun %92'sinin deprem bölgeleri içerisinde olduğu, nüfusumuzun %95'inin deprem tehlikesi altında yaşadığı ve ayrıca büyük sanayi merkezlerinin %98'i ve barajlarımızın %93'ünün deprem bölgesinde bulunduğu bilinmektedir. Son 58 yıl içerisinde meydana gelen depremler sonucu, 58.202 vatandaşımız hayatını kaybetmiş, 122.096 kişi yaralanmış ve yaklaşık olarak 411. 465 bina yıkılmış veya ağır hasar görmüştür. Sonuç olarak denilebilir ki, depremlerden her yıl ortalama 1.003 vatandaşımız ölmekte ve 7.094 konut yıkılmaktadır (1).

Doğal felaketlerin gelmesinden dakikalar öncesinden bazı hayvanların bu felaketleri hissederek çeşitli ses ve hareketler ile meydana gelebilecek doğa olaylarına karşı biz insanoğlunu uyarmaya çalıştıkları bilinmektedir. Elinizde son teknoloji arama-kurtarma cihazları olsun elektrik olmazsa o cihazlar farklı ısı derecelerinde termal kameralar çalışmayacaktır. Fakat iyi eğitilmiş bir köpeği siz afet yerine bıraktığınızda hemen görevine başlamakta, tek bir komutla alana yayılmakta ve sadece insan kokusu aramakta, bulması da saniyeler sürmektedir. Depremlerden korunma ve meydana geldikten sonra yapılması gerekenler başka bir makalenin konusu olduğundan, bu derlemede köpekler hakkında genel bilgiler verilecek, arama-kurtarma köpeklerinin yaptıkları işe göre sınıflandırılmasına ve arama-kurtarma köpeğini seçerken dikkat edilecek hususlara kısaca değinilecek, en son kısımda ise deprem ve/veya diğer afetler sonrası arama kurtarma çalışmalarında teknolojinin yanında biyolojik bir varlık olarak bulunan ve doğal felaketlerde kullanılan pahalı teknolojik alet ve ekipmanlara göre biz insanlara maliyeti sadece bakım ve beslenme olan arama-kurtarma köpeklerinin bilimsel literatürlere dayanılarak beslenmesinden bahsedilecektir.

## KÖPEĞİN EVCİLTİLMESİNİN KISA BİR TARİHÇESİ

Evciltme, yabani yapıdaki hayvan ve bitkilerin, insanların kendi amaçları doğrultusunda ve kontrolünde kullanılmasıdır. Evciltmenin günümüzden yaklaşık

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Ana Bilim Dalı

15 bin yıl önce başladığı tahmin edilmektedir. Köpek ilk evciltilen türdür. Kaynak taramalarında köpeğin Doğu Asya ve Afrika'da ve günümüzden yaklaşık 15000 yıl önce evciltilmiş olduğu belirtilmesine rağmen bazı kaynaklarda köpeğin 14 bin yıl önce M.Ö. 12 bin yıllarında Mezopotamya'da evciltildiğini belirtirken (2), diğer kaynaklarda ise köpeğin evciltilmesinin nasıl ve nerede olduğunun açık olmadığını belirtmektedir (3). Köpeğin evciltildiği yer ve zamanın değişik olması yakın dostumuz olan bu canlının bizimle birlikte yaşadığı gerçeğini değiştirmemektedir. Köpeğin evciltilmesini koyunun evciltilmesi izlemiştir. Zaten günümüzde bu iki tür ayrılmaz bir ikili durumundadırlar (3).

Bugün dünya üzerinde 400'ten fazla ırkı olan köpeğin atasının, özellikle de bir güney ırkı olan ufak yapılı ve yaşamını hâlâ Hindistan'da devam ettirmekte olan gri kurt (Canis lupus pallipes) olduğu bildirilmiştir (2). En son yapılan moleküler genetik araştırmalar, bugünkü köpeklerin atası olarak, önce tek bir popülasyonun meydana geldiğini söylemektedir. Daha sonra bu ortak köpek ırkından meydana gelen atadan, diğer köpek ırklarının meydana geldiği kabul edilmektedir (3). Dünyada farklı ırklardan toplamda 3.5 milyar kedi ve köpek mevcuttur. Türkiye'de 1.100.000 köpek ve 3.050.000 kedi bulunmaktadır (4).

## HEM DOST HEM YARDIMCI HEM DE KURTARICI OLARAK KÖPEK

Köpekler, evcil hayvan koruma ve yönetme, ev, işyeri, cephanelik gibi stratejik yerleri koruma, av köpeği olarak kullanma, yakın koruma sağlama, yalnız ve yaşlı insanlara can yoldaşlığı yapma, körlere rehberlik etme, kızak çekme, mayın, narkotik, bomba arama, iz takibi, keşif görevi, karda yolunu kaybetmişleri bulma, yaralılara savaş alanlarında yardım götürme gibi birçok görevi başarı ile yerine getirmişlerdir (3).

Yukarıda sayılan görevlerinin dışında, köpekler tarihte birçok ilginç görevler üstlenmişlerdir (3): Ortaçağda kilise toplantılarında, rahipler üşüyen ayaklarını ısıtmak için, köpekleri kullanıyorlardı. Fransa'da yetişen ''Domalan mantarı'' aramasında, üstün koku alma duygusu ile donatılmış köpekler kullanılmaktadır. Uzaya giden ilk canlı, 1957 yılında Ruslar tarafından uzaya gönderilen ''Laika'' isimli köpektir. I. ve II. dünya savaşlarında binlerce eğitilmiş köpek kullanılmıştır. İsrail, son yarım yüzyıldır süren savaşlarında, özel eğittikleri Kenan (Canan) köpeğini, yaralı askerlerine su, yiyecek, cephane ve mesaj göndermek için başarı ile kullanmışlardır. Yeni Gine'deki bazı ilkel toplumlar ise köpeği yemektedirler. Kore, Çin, Japonya gibi bazı Uzakdoğu toplumlarında da köpek yenilmektedir.

## ZOOLOJİK OLARAK KÖPEKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Zoolojik olarak köpekler değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Fakat biz burada çok detayına girmeden aşağıdaki tabloda gösterilen basit ve kısa bir sınıflandırmayla yetineceğiz. Daha detaylı bilgiye değişik kaynaklardan erişilebilinir (2, 3).

Tablo 1. Köpeklerin zoolojik sistemdeki yeri (3)

| | |
|---|---|
| Alem (Kingdom) | Animale (Hayvanlar) |
| Bölüm (Phylum) | Chordata (Kordalılar) |
| Alt bölüm (Subphylum) | Vertebrata (Omurgalılar) |
| Sınıf (Clasis) | Mammalia (Memeliler) |

| | |
|---|---|
| Alt sınıf (Subclasis) | Placentalia (Plasentalılar) |
| Takım (Orda) | Carnivora (Etçiller) |
| Aile (Familia) | Canidae (Köpekgiller) |
| Cins (Genus) | Canis (Köpek) |
| Tür (Species) | C. familiaris (Evcil köpek) |

## YAPTIKLARI İŞE GÖRE KÖPEKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Çeşitli kaynaklar köpekleri değişik şekilde sınıflandırmaktadırlar. 1950'li yıllardan beri, Dünya Köpek Federasyonu (FCI) farklı ırkları 10 grup olarak sınıflandırmıştır. Bir grup ''belirli sayıda ortak olan aktarılabilir (kalıtımla geçen) ayırt edici özellik taşıyan ırklardan olan bir takım'' olarak tanımlanmıştır. Böylece, örneğin, morfolojk farklılıklarına rağmen birinci gruba ait olan bireylerin (Çoban köpekleri) tamamı sürü koruma içgüdüsü gösterir (5).

Grup 1: Çoban köpekleri ve sürü köpekleri (Swiss Bouvier hariç)

Grup 2: Pinscher ve Schnauzer türü köpekler. Dağ köpekleri ve Swiss Bouvierleri

Grup 3: Teriyerler

Grup 4: Dachsund köpekleri

Grup 5: Spitz-türü ve yabani köpekler

Grup 6: Av köpekleri, bloodhounds (tazılar) ve benzer köpekler

Grup 7: Hedef (ferma) köpeği

Grup 8: Game flushing dog (uçan hayvanlar için av köpeği) ve av köpekleri, su köpekleri

Grup 9: Eğlence ve refakat köpekleri

Grup 10: Yarış tazıları

Bir başka kaynakta (3) aşağıdaki gibi daha kısa bir sınıflandırma şekli verilmiştir:

Bu sınıflandırmaya göre köpekler;

1. Ev ve süs köpekleri: Barbet, Spaniyel, Kaniş, Chow Chow ve Pekinuva gibi küçük yapılı ırklar bu gruba girer.
2. Av ve spor köpekleri: Av yerini bulup gösterenler, vurulan avı bulup getirenler, av kaldıranlar, iz sürenler. Teriyerler ve tazılar bu gruba girer. Genellikle orta boylu ve koşucu tiptedirler.
3. İş köpekleri: bu gruptakiler, bekçi köpekleri, çoban köpekleri (sürü yönetme ve sürü koruma köpekleri), yardım köpekleri, savunma köpekleri, dövüş köpekleri ve kuzey ırklarıdır. Bunlar büyük boylu ve ağır cüsseli hayvanlardır.

## MEYDANA GELEN OLAYA GÖRE KULLANILAN ARAMA-KURTARMA KÖPEK TİPLERİ

Köpekler evcilleştirilmelerinden beri, avcılıktan, korumaya ve sürü gütmeye

tüm çalışma alanlarında insanlara yardım etmektedirler. Yıllar geçtikçe köpekler daha da fazlasını yapmaya devam etmektedirler (5).

### Çığ Köpeği

Çığ arama kurtarma, köpek ihtiyacının acil olduğu nadir ilk yardım disiplinlerinden birisidir. Olağanüstü koku duyusu, hızı ve kararlılığı onu ön plana çıkarır. Bununla birlikte köpek, delici ve kazıcılarında bulunduğu bir grubun üyesidir. Takımlar aynı anda çalışır fakat köpeğin çığ üzerinde önceliği vardır. Çığ köpeklerinin çalışması kalite açısından insanlara eşit veya yüksektir ve ayrıca köpek zemini daha hızlı bir şekilde keşfeder. Yirmi devriye polisi tarafından gerçekleştirilen tam bir araştırmada %100 sonuca ulaşmak için yaklaşık yirmi saat gerekirken, aynı %100 sonuç için köpek bir hektarlık arsa üzerinde iki saat çalışır.

### Takip Köpeği

Takip kişileri aramayı kapsar ve temelinde az ya da çok koklama yoluyla alınan ipuçlarına (izler, nesneler, şüpheli ipuçları....) dayanır. Amaç bir veya birçok kişiyi bulabilmek veya sahada ya da yakın çevresinde kayıp ya da gizli herhangi bir nesne veya ekipman parçasını tespit edebilmek hatta sadece gidilen yönü belirleyebilmek olmalıdır. Takibin karmaşıklığı nedeniyle ve çabuk kavramayan köpekler için özel eğitim gerektiğinden, yetenekli köpeklerin önceden seçilmesi gereklidir. Bu yüzden seçilmiş olan hayvanlar şu özellikleri göstermelidirler: özellikle koku alam yeteneği gelişmiş, parazit kokuları ve çevre tarafından dikkatinin dağılmaması için büyük bir konsantrasyon yeteneği (iz sürmede dikkat ve hassasiyet); dinamizm, canlılık, dayanıklılık ve atılganlık; son olarak cesaret ve silah atışlarına karşı kayıtsızlık.

### Arama Köpeği

Arama, kaybolan insanları bulmayı amaçlayan, takip gibi aynı kategorinin bir parçası olan bir disiplindir. Ancak farklı bir şekilde uygulanır. Köpeğe ne bir referans cisim ne de olası bir hareket alanı gösterilir. Köpeğin herhangi bir koşum veya tasması olmadan gitmesine izin verilir. Bu durumda, çığ veya enkaz gibi belirlenmiş bir alanda arama yapıldığında işi, belirli bir kokuyu aramaya dayalı olur.

### Deniz Kurtarma Köpeği

Her kurtarma disiplininde olduğu gibi köpek fiziksel yetenekleri ve büyük saptama yeteneği sayesinde cankurtaran yardımcısı olarak önemli bir rol oynar. Newfoundland deniz ve su kurtarması için en çok tercih edilen bir ırktır. Bu ırk, deniz ve su kurtarmasında kullanılabilecek bir çok iyi özellik sunar:

1. Gücü: birkaç kişiyi veya birkaç tonluk bir tekneyi çekebilir,
2. Dayanıklılığı: birkaç saat veya uzun mesafeler boyunca yüzebilir,
3. Kendini hazırlaması için yaklaşık beş dakikaya ihtiyacı olan bir dalgıcın aksine soğuğa karşı dayanıklılığı sayesinde hemen hazır olması,
4. Her koşulda deniz kazası kurbanlarına oldukça güven verme eğiliminde olan muhteşem sakinliği,

5. Görevini asla terk etmemesi konusundaki kararlılığı,
6. Hemen müsait oluşu: hiçbir donanıma ihtiyacı yoktur.

### Enkaz Arama Köpeği

Enkaz arama köpeğinin rolü büyük depremler ile sınırlı değildir. Heyelan ve yangın sonrası bina çökmeleri, şantiye veya madende meydana gelen çökmeler, tren veya uçak kazaları olması halinde de müdahale edebilirler ve maalesef ki bu gibi durumlar sürekli meydana gelmektedir.

Bir köpek ve bir insanın ortaklık ettiği her işte olduğu gibi, sahibi arasında çok yakın bir ortaklık gereklidir. Hayvanın aramasını yönlendiren eğitmeni, hayvanı enkazda ''anlayabilmek'' için mükemmel bir şekilde tanımalıdır, örneğin tüm tepkileri için tetikte olmalıdır. Köpeğe gelince benzer şekilde, alanda her ne zorluk olursa olsun sahibini her yerde takip etmesi için ona mükemmel derecede güvenmelidir. Bu seviyede bir ortaklık çok uzun bir hazırlık gerektirir.

Enkaz araması için kullanılan köpeğin iyi bir koku duyusuna, sakin ve dengeli bir yaradılışa ve bol enerjiye sahip olması gerekmektedir. Genelde enkaz alanında birçok köpek olacağından, insanlara karşı olduğu gibi hemcins köpeklere karşı da sosyal olmalıdır. Öğrenmek için oynamayı sevmesi de önemlidir. En çok kullanılan ırklar özellikle Alman ve Belçika çoban köpeği olma üzere çoban köpeği ırklarıdır. Evcil köpekler enkazlarda sahiplerini aramış, bulduklarında havlamaya başlamışlar ve böylelikle köpekler afetlerde ve olağan üstü durumlarda kullanılmak üzere de hayatımıza girmişlerdir (6).

## ARAMA-KURTARMA KÖPEKLERİNİN TESPİT EDİLMESİNDE GÖZ ÖNÜNE ALINMASI GEREKEN KRİTERLER

Arama-kurtarma köpeklerinin ilk kullanımı 1800'lü yıllara dayanmakta fakat anektodal kanıtlar en az 200 yıldan fazla bir zamandır köpeklerin bu işte kullanıldığını göstermektedir (7).

Arama köpeklerinin sınava giriş kriterleri (6):

1. Köpeğin en az 18 aylık olması gerekmektedir.
2. Aşılarının ve sağlık belgesini içeren güncel sağlık karnesinin olması
3. Köpeklerin kalça çıkığı olmadığına dair heyet raporu
4. Dişi köpekler için; siklus raporu ve dönemini bildirir veteriner hekim raporu
5. Dişi köpekler için; doğum yaptıysa doğum bilgilerinin imzalı belgesi.

## KÖPEKLERİN GENETİK VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Kedi (felidae) soyunda 36-38 kromozom mevcutken, köpek (canidae) soyunda 38-78 kromozom bulunmaktadır. Diğer bir deyişle kediler günümüze kadar ciddi bir evrim geçirmezken, köpekler günümüze kadar ciddi bir değişim geçirmişlerdir. Köpek ırkları arasında canlı ağırlık farkları çok fazladır (1-90 kg). Kuyruksuz doğanlar hariç, köpeklerin vücudunda 319 kemik bulunur. Kas ve tendon yapıları insana benzemekle birlikte vücutlarının üst kısmı -insandakinin aksine-

alt kısmı kadar güçlüdür. Vücut ağırlığı ön ve arka bacaklar arasında hemen hemen eşit olarak dağılır. Köpekler, ayılar gibi tüm ayağı üzerinde yürüyen ve ağırlığını topuğuna veren hayvanların aksine parmaklarının üzerinde yürürler. İnsanların aksine köprücük kemikleri yoktur. Tüm etçillerin diş yapısı birbirine benzer. Köpeklerin önce süt dişleri (28 adet), daha sonra kalıcı dişleri çıkar (42 adet). Bu 42 adet dişin 12'si insisiv, 4'ü kanin, 16'sı premolar, 10'u molar dişlerdir (8).

Köpeklerin ömrü ırktan ırka değişir. 20. yy'da beslenme ve veterinerlikteki ilerlemeler sayesinde ortalama köpek ömrü önemli oranda uzamıştır. Avrupa ve Amerika'daki köpeklerin ortalama yaşam beklentisi 12,8 yıldır. Genellikle küçük ırklar büyük ırklardan daha uzun yaşar. Örneğin Bulldog'un ortalama ömrü 6.7 yıl iken, minyatür kanişin ki 14.8 yıldır. Köpeklerin ömrü, kalıtsal özelliklerinin yanı sıra bakım, beslenme, egzersiz, stres ve işe bağlı yıpranma oranına bağlıdır.

Köpeklerin de insanlar gibi beş duyusu vardır. Bunlardan en gelişmiş olanı koku alma duyusudur. Irklar arasında farklılıklar olmakla birlikte tüm köpeklerin koklama duyusu gelişmiştir ve insanlardan çok daha iyidir. Köpekler insanlara oranla 10000 kez daha iyi koku alabilirler. Köpeklerin koku alma konusunda bu kadar mükemmel olmaları, burun içinde koku alma hücrelerinin (olfactory hücreleri) kapladığı alan ile ilgilidir. Köpek burnunda koku alma hücrelerinin kapladığı alan köpek büyüklüğüne göre değişmekle birlikte 170 $cm^2$'ye kadar çıkmaktadır (150-170 $cm^2$). Burunda koku alma hücrelerinin kapladığı alan insanlarda 5 $cm^2$, kedide ise 7-21 $cm^2$ kadardır (4). Pag gibi kısa burunlu ırkların koku alma duyusu nispeten az gelişmişken, Alman kurdu gibi bazı ırklar diğerlerine göre daha iyi koku alma yeteneğine sahiptir ve özel bir eğitimle uyuşturucu bulma, kazazedeleri göçük altından çıkarma gibi işlerde kullanılırlar. Köpeklerde koklama sıklığı yaptığı göreve göre değişiklik gösterir. Örneğin av ararken koklama sayısı artar. Köpekler normal nefes alıp verirken solunan havanın sadece %12'si koku hücrelerine taşınır (temas eder). Ancak köpekler bir cismi-şahsı-maddeyi ararken koklanan havanın önemli bir kısmı koku alma hücrelerine maksimum düzeyde ve uzun süreli temas ederek iz sürülebilir. Köpeklerin tat alma duyusu ise insana nazaran daha az gelişmiştir.

Köpeklerin görme mekanizmaları koku alma mekanizmaları kadar gelişmemiştir. Genellikle karanlıkta insandan daha iyi görmekle beraber kuvvetli ışıkta insanlar kadar iyi göremezler. Köpeklerin renkleri algılaması, netlik ayarı ve mesafe tayini zayıftır. Köpeklerin gözlerinde üçüncü göz kapağı olarak bilinen bir zar vardır ve göz bebeklerini zararlı maddelerden korur.

Köpeklerin cinsel olgunluğa ulaşma yaşı küçük ırklarda 6-12 ay, büyük ırklarda 18-20 aydır. Küçük ırklar büyük ırklara nazaran daha erken cinsel olgunluğa ulaşır. Basenji hariç tüm köpek ırkları senede 2 kez yavrularlar. Yorkshire teriyeri gibi küçük köpekler bir batında 2-3 enik doğururlar. Büyük ırklar (örneğin Dalmaçyalı) bir batında 10-12 yavru doğururlar. Bir batında en fazla eniğe sahip olan köpek, İngiltere'de 2004 yılında 24 enik doğuran bir Napoli mastifidir. Enikler kör, sağır ve tamamen anneye bağımlı olarak doğarlar. 10-14 gün sonra eniklerin göz ve kulakları açılır. Sağlıklı bir köpeğin fizyolojik ve biyolojik özelliklerine (2) de kısaca değinmekte fayda bulunmaktadır: sağlıklı bir köpeğin vücut ısısı 38-39 $^oC$, solunumu 10-40/dakika, nabız sayısı yavrularda 200-220/dakika,

yetişkinlerde 60-160/dakikadır. Yavrular 4-5 haftalık iken ilk süt dişlerini çıkarırlar. Diş değişim yaşı ırklara göre değişebildiğinden ortalama 4 aylıkken başlar hayvanlar 6 aylıkke tamamlanır. Dişi hayvanlar 6 ayda bir 21 gün kızgınlık gösterirler ve kızgınlığın 9-13. günleri gebe kalırlar. Gebelik süreleri ortalama 60 gündür. Köpeklerde ergenlik yaşı ırklara göre değişmekle birlikte 7-12 aydır. 18 aylık yaş uygun çiftleşme yaşı olarak kabul edilmektedir. Senede 2 kez tüy değiştirirler. Gözler parlak ve canlı, ağız ve dil pembe renkte burun ise nemlidir.

## KÖPEKLERDE BESİN MADDE GEREKSİNİMLERİ

Yaşayan tüm canlılarda olduğu gibi köpeklerin de hayatta kalabilmek, sağlıklı olabilmek ve üreyebilmek için besin maddelerine gereksinimleri vardır. Köpekler yiyeceklerini sıvı, yarı kuru ve kuru formda tükettiklerinde;

a. *Isı ve hareket başta olmak üzere diğer gereksinimleri için ihtiyaç duydukları enerjiyi sağlamış olurlar,*

b. *Büyüme, üreme ve dokulardaki yenilenme için gerekli olan besin maddelerini temin etmiş olurlar,*

c. *İlk iki grupta yer alan metabolik faaliyetleri başlatacak ve yönlendirecek biyokatalixör maddeleri (vitamin, mineral maddeler) sağlarlar.*

Enerji gereksinimi ile birlikte, tüm hayvanların altı temel besin maddesine metabolik olarak gereksinimleri vardır: Su, karbonhidratlar, proteinler, yağlar, vitaminler ve mineral maddeler (9).

Sağlıklı bir yaşam ve aktivite için tüm besin maddelerine gereksinim vardır. Önemli olan ne miktarda besin maddesine gereksinim duyulduğunun bilinmesidir. Büyüme, gebelik ve emzirme dönemleriyle, iyileşme sürecinde besin maddeleri gereksiniminin artacağı gözden kaçırılmamalıdır. Ayrıca köpek ve kedi diyetlerinde varyasyonlar yaratmak ve farklı gereksinimleri karşılamak üzere planlar yapılması gereği vardır. Bir diğer deyişle diyetlerde formülasyonlar yapılırken minimum besin maddeleri gereksinimlerini karşılamak için değişik yiyecek ham maddeleri kullanılmak suretiyle alternatifler oluşturulmaya çalışılır. Bu noktada gereksinimlerin hassas bir düzeyde belirlenebilmesi önem kazanmaktadır. Besin maddelerinin yetersizliğine ya da dengesizliğine bağlı bozuklukların ortaya çıkmasına fırsat verilmemelidir (8).

Konuya ilişkin güvenilir kaynak ABD Ulusal Araştırma Konseyi'ne bağlı olan Ulusal Bilim Akademisi'nin (National Academy of Science- National Research Council, NRC) yayınlarıdır. Bu kuruluş tarafından hazırlanmış olan ve pratikte çok başvurulan Günlük Önerilen Besin Maddeleri Miktarları (Recommended Daily Allowance, RDA) sağlıklı bir yaşam için gerek duyulan besin maddeleri düzeylerini göstermektedir. Köpek ve kediler için besin madde gereksinimleri 2006 yılında NRC tarafından yayınlanmıştır (Nutrient Requirements of Cats and Dogs, 2006) (10). Bir fikir vermesi bakımından köpeklerin kuru ve konserve diyetlerinde bulunması gereken besin madde miktarları (12) örneğin ham protein için sırasıyla %20 ve %6.7; karbonhidrat için (en yüksek) %65, %20; ham yağ için sırasıyla %5, %1.5; kalsiyum için sırasıyla %1, %0.3; fosfor için sırasıyla %0.8,

%0.24 ve tuz için ise sırasıyla %1.4, %0.43 olması gerekmektedir. Bu değerler ortalama değerler olup hayvanın cinsine, yaptığı ise, bulunduğu çevre koşulları vb. değişkenlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Daha fazla bilgi için FEDIAF (Federation europenne de I'industrie des aliments pour animaux familiers-The European Pet Food Industry Federation-Avrupa Evcil Hayvan (Pet) Gıda Endüstrisi Federasyonu)'ın 2017 yılında yayınlamış olduğu kitapçıktaki verilerden faydalanılabilinir (11).

## KÖPEKLERİN KURU MADDE GEREKSİNİMİ

Tüm hayvanlarda olduğu gibi köpeklerde de kuru madde diğer bir deyişle yem tüketimi, hayvanın gelişme dönemi ve fizyolojik durumu gibi etmenlere bağlı olarak değişir. Günlük tüketilen yemin miktarı ile enerji yoğunluğu arasında yakın bir ilişki vardır. Köpekler ad libitum beslendiklerinde, tüketilen yem miktarını belirleyen ana etken diyet enerji düzeyidir. Yemin enerji düzeyi de kimyasal bileşiminden yaklaşık olarak bulunabilir. Hayvanın ''enerji gereksinimi'' ve ''yemin enerji düzeyi'' yardımı ile de verilecek günlük yem miktarı hesaplanabilir.

## KÖPEKLERDE ENERJİ İHTİYACI

Enerji, bir besin maddesi olmamasına rağmen, normal büyüme, bakım, üreme perormansı ve fiziksel çalışma için vücut tarafından gereksinim duyulur (9). Köpeklerin diyetinin yaklaşık %50 ile %80'i enerji için kullanılır.

Köpek ırkları arasında büyük canlı ağırlık farklılıkları nedeniyle yaşama payı enerji ihtiyaçları 90 kcal ME/kg$^{0.75}$ (377 kJ) ile 200 kcal ME/kg$^{0.75}$ (810 kJ) arasında değişmektedir. Örneğin, canlı ağırlığı 1 kg (Chihuahua) ve 115 kg (Saint Bernard) olan iki farklı köpeğin günlük yaşama payı ME ihtiyaçları sırasıyla 90 Kcal ME ve 7023.4 kcal ME kadardır (11).

Yaşama payı enerji ihtiyaçları canlı ağırlık dışında ayrıca yaş, aktivite yoğunluğu, çevre ısısı, derinin özelliği (kalınlığı), tüylerin uzunluğu, vücut kondüsyon skoru (VKS) ve hastalık durumu gibi faktörlerden etkilenmektedir. Burada verilen rakamlar orta düzeyde aktivite gösteren sağlıklı hayvanlar içindir. Belirtilen enerji düzeylerini fazla bulan hayvan sahipleri, yani belirtilen miktarların hayvanlara kilo aldırdığını iddia eden hayvan sahipleri bu miktarları kendi şartlarına göre %10-60 oranlarında kısabilirler. Örneğin, ayakta dikilmenin oturmaya oranla %40 daha fazla enerji gerektirdiği unutulmamalı ve bu aktivite yoğunluğuna göre enerji düzeyi belirlenmelidir. Köpeklerin egzersiz ihtiyaçlarını göz ardı ederek köpeklerini günlük olarak yürütmeyen ve haftada 3 saatten az aktivite göstermelerine izin veren hayvan sahipleri için belirtilen rakamlar fazla gelebilir (4).

Köpekler; 1-2 yaşlı, 3-7 yaşlı ve 7 yaşından büyük olmak üzere 3 grupta toplanır. 2 yaşından küçük köpekler birim vücut ağırlığı ve faaliyetleri için yaşlılara oranla daha fazla enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bu anlamda yaşlı köpekler (7 yaş üzeri) genç köpeklere (3-7 yaş) oranla %10-15 daha az enerji ihtiyacına sahiptir. 1-2 yaşlı, 3-7 yaşlı ve 7 yaşından büyük köpekler için yaşama payı enerji ihtiyaçları sırasıyla ortalama 130, 110 ve 95 ME/kg$^{0.75}$ kadardır. Dolayısıyla burada yaşlı sınıfı olarak algılanması gereken 7 yaş ve üzeri hayvanlar olup, değerlendirmelerin buna göre yapılması gerekir. Köpeklerdeki deri altı yağ dokunun artması (daha az ısı kaybı) ile birlikte enerji ihtiyacının da azalacağı da unutulmamalıdır.

## AKTİF KÖPEKLERİN ENERJİ GEREKSİNİMİ

Enerji gereksinimi köpeklerin yapmış oldukları işe göre, bekçi köpeklerinde, gözleri görmeyenlere rehberlik edenlerde, arama-kurtarma köpeklerinde ve kutup bölgelerinde kızak çekenlerde farklıdır. Ayrıca çalışan köpeklerin çalışma sırasındaki enerji gereksinimleriyle dinlenme sırasındaki gereksinimlerinin de değişiklik göstermesi doğaldır. Çalışma sırasında artan enerji gereksinimi; aktivitenin süresi, yoğunluğu ve çevre ısısına bağlıdır (8).

Beklenen aktivite ile gereksinim duyulan enerji dikkate alındığında hayvanlar iki gruba ayrılmaktadır: birinci gruptakiler kısa sürede yoğun aktivite gösteren hayvanlardır. Yarış köpekleri Greyhound'lar buna örnek verilebilir. Yarış sırasında kas fibrilleri sık ve süratle kasılıp, açılırlar. Bu sırada süratle enerji temin etmek için glikoza yağlardan daha fazla ve öncelikle gereksinim vardır. Bu tip çalıştırılan hayvanlarda diyetin karbonhidrat düzeyi yüksek tutulmalıdır. İkinci grupta ise daha uzun sürede ve olumsuz çevre koşullarında çalıştırılan hayvanların enerji gereksinimleri gelmektedir. Kızak çeken, karda buzda çalıştırılan bu hayvanların ekstra enerji gereksinimleri yalnız kas aktiviteleri için değil vücut ısılarını sürdürebilmeleri için de gereklidir. Bu durumda başlıca enerji kaynağını yağlar oluşturur ve yağ asitlerinin aerobik oksidasyonuyla enerji sağlanır. Doğal olarak böyle zor koşullarda uzun süre aktivite gösteren hayvanlar için diyetler hazırlanırken enerji gereksinimini karşılamak için karbonhidratlara değil yağlara daha fazla yer verilir. Bu sırada diyetteki enerjiye karşılık protein düzeyi de arttırılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Aktif köpeklerin diyetinin besin madde düzeyleri (8)

| Aktif köpekler için ideal bir diyetin besin madde düzeyleri | |
|---|---|
| Diyetteki enerji kaynaklarının oranları (%) | |
| Protein | 32 |
| Yağ | 51 |
| karbonhidrat | 17 |
| Kuru madde temelinde (%) | |
| Protein | 42 |
| Yağ | 30 |
| Karbonhidrat | 22 |
| Lif | 2 |
| Kül | 4 |
| Sindirilebilirlik | 90 |
| Başlıca yem ham maddeleri: et, et sanayi yan ürünleri ve tahıllar | |

## KÖPEKLERİN SU İHTİYACI

Su yaşam için çok önemli olmasına rağmen genellikle göz ardı edilen fakat vücuttaki metabolizma faaliyetlerinin meydana gelmesinde çeşitli roller oynayan besin maddesidir. Canlılar günlerce bir şeyler yemeden hayatta kalmalarına rağmen vücutlarındaki suyun 1/10'unu kaybederlerse yaşayamazlar. Hayvanlar su gereksinimlerini su içerek karşılayabildikleri gibi yedikleri yemlerden ve temel besin maddelerinin vücuttaki oksidasyonundan da karşılayabilmektedirler. Kuru kedi köpek yemlerinde %10 kadar olan su düzeyi, ette %65-70 seviyesine ka-

dar çıkabilmektedir. Sıcak çevre koşullarında suyun serin, soğuk ortamlarda ise ılık olmasında yarar vardır. Köpeklere verilecek suyun temiz, kokusuz, renksiz, tortusuz, sertlik derecesi düşük olması ayrıca patojen mikroorganizma ve toksin içermemesi gerekmektedir. Kısaca kendi içmeyeceğimiz bir suyu köpeğimize de vermememiz gerekmektedir.

Normal koşullarda köpekler tükettikleri kuru maddenin 2.5-3 katı su tüketirler. Fakat bu miktar, büyüme sürecinde, aşırı aktivite ve laktasyon dönemiyle sıcak çevre koşullarında 4 katına hatta daha fazlasına çıkabilmektedir. Köpeklerin günlük kuru madde tüketimi canlı ağırlığın %2'si kadardır. Bu bilgiden hareketle, köpeklerin her kg canlı ağırlık için günde 20 gr kuru madde tüketip, 50 ml su içeceklerini söylemek yanlış olmaz.

## KÖPEKLERİN KARBONHİDRAT İHTİYACI

Karbonhidratlar hayvanlar için öncelikle enerji kaynağıdırlar (8). Organizmada tek depo karbonhidrat glikojendir. Glikojen yoğun olarak kaslarda bulunur ve burada ihtiyaç sırasında glikoza çevrilmeye hazır bir enerji deposu oluşturur. Bütün hayvanların glikoza gereksinimleri vardır. Hayvanlar bu gereksinimlerini karbonhidratlardan, amina asitlerden ve gliserolden karşılarlar. Karaciğer ve böbreğin glikoneojenik kapasitesi büyüme sürecindeki hayvanların glikoz gereksinimini karşılayabilecek kapasitededir. Köpekte kan glikoz düzeyi 80-120 mg/ml'dir.

Köpekler için diyetlerde bulunması gereken en az karbonhidrat miktarı bilinmemektedir. Bununla birlikte köpeklerdeki amilaz aktivitesi kedilerden üç kat daha fazladır. Köpeklerde diyette yüksek düzeylerde nişastaya yer verilmesi durumunda amilaz aktivitesi altı kat artar. Bu özellik nedeniyle yeni bir diyete adaptasyon için köpeklerde iki hafta yeterlidir. Köpekler her kg canlı ağırlık için 10-12.5 gr iyi pişmiş nişastayı rahatlıkla tolere edebilmektedirler.

Köpeklerde enerji yağ ve proteinlerden karşılandığında, metabolizmada yeterli düzeyde glikoz meydana geldiği için karbonhidratlara hiç ihtiyaç olmayacağı şeklinde yaygın bir düşünce mevcuttur. Bununla birlikte gebe köpeklere karbonhidrat kapsamayan, yağ düzeyi yüksek diyetler verildiğinde, yavruların yaşama gücü, enerjilerinin %44'ünü karbonhidratlardan karşılayan annelerin doğurduğu yavruların yaşam gücünden daha düşük olmaktadır. Bunun nedeni karbonhidrat kapsamayan diyetleri tüketen anne köpeklerde ciddi hipogliseminin meydana gelmesidir.

## KÖPEKLERİN PROTEİN İHTİYACI

Bir köpeğin diyetinde protein gerek miktar ve gerekse kalite olarak yemin lezzetini önemli düzeyde etkiler. Protein yetersizliğinde ilk dikkati çeken bozukluk yem tüketiminin azalmasıdır. Protein yetersizliği en çok yavrularda ve laktasyondaki dişi köpeklerde görülür. Protein yetersizliğinde köpeklerde gelişme yavaşlar, kondisyon bozulur, kıllar mat, dağınık, karın şişkin, kaslar gelişmemiş, hayvan anemik, bağışıklık düşük ve yaraların kolay iyileşmemesi görülür.

Ergin fakat üremeyen bir köpeğin toplam enerji gereksiniminin %20-25 kadarı hayvansal ve bitkisel orijinli protein kaynaklarından sağlanmalıdır (12).

Ergin köpeklerde her kg canlı ağırlık için 80 kalori yaşama payı enerji gereksiniminin karşılanması yanında, yavru köpeklerde bu gereksinim 3 katına yükselir. Bu sonuç, köpeklerde optimum protein miktarının diyetin kuru maddesinin ortalama %25-50 'si arasında olduğunu göstermektedir. Köpeklerde günlük gereksinim olarak ve her kg canlı ağırlık için 5 gr protein hesaplanabilir. Laktasyondaki köpeklere tüm fizyolojik dönemlerden daha fazla proteinli gıdalar verilmelidir. Köpeklerin protein sindirimleri oldukça değişkendir. Et ve sakatatlar %90-92 oranında sindirilebilirse de köpekler bunları ancak %60-80 oranında sindirebilirler. Aşırı bitkisel protein tüketiminde köpeklerde kolik ve ishal de görülebilir. Köpek diyetlerinde bazı koşullarda protein oranlarında değişiklikler yapılabilir:

- Yorgunluk veya fazla aktivitede (fazla iş, emzirme, gebelik ve soğuk havalarda); protein oranı %50-75 arttırılır.
- Beslenmenin kötü olmasından kaynaklanan zayıflamada; kg canlı ağırlık için 2-4 gr protein hesaplanır.
- Şişmanlıkta diyetteki protein miktarı düşürülür; 0.5-0.8 gr protein/kg verilmelidir.
- İdrar taşı rahatsızlığı olan hayvanlarda; ürik asit ve sistin taşı varsa idrar alkali; fosfat ve okzalat taşı varsa idrar asidik olmalıdır. Hastalıklarda idrar çoğunlukla alkalidir, pH aside dönüşürse tedavi daha kolaylaşır. Et ve et ürünleri asidik idrar, sebze ve ürünleri ise alkali idrar oluşturur.
- Sindirim sistemi hastalıklarında diyette; %10.6 protein;%3 yağ; %4 ham selüloz; %1.1 ham kül ve %20 azotsuz öz madde bulunmalıdır.
- Pankreas hastalıklarında düşük proteinli, diyabette ise yüksek proteinli diyet önerilmiştir.

## KÖPEKLERİN YAĞ İHTİYACI

Bitki ve hayvan dokularında bulunan suda erimeyen eter, benzen ve kloroform gibi organik eritkenlerde eriyebilen, kompleks kimyasal yapıda organik temel besin maddeleridir.

Yağlar fiziksel formalarına göre katı ve sıvı yağlar olarak iki grupta incelenebilecekleri gibi elde edildikleri kaynaklar bakımından bitkisel ve hayvansal yağlar olarak da ikiye ayrılırlar. Katı ve sığı yağların enerji düzeyi yaklaşık 9 cal/gr kadardır. Yağlar değişik yiyecek formlarında ve farklı oranda verildiklerinde ortalama sindirimleri köpeklerde %92 (%80-99) olmaktadır. Köpeklerde diyetteki yağ miktarının %10'dan %50'ye yükseltilmesi yağların sindirimini %90'dan %98'e yükseltmektedir (8). Diyette %6-8 oranında bulunan yağ miktarı gerekli damak tadını sağlar. Genellikle, bitkisel kökenli yağlar hayvansal olanlara tercih edilmeli ve diyetteki miktarı %8'i geçmemelidir (12). Devamlı yağlı gıdalar köpeği ishal yapabilir. Bozulmuş yağlarla beslemek ise zehirlenmelere yol açabilmektedir.

Köpek ve kedi diyetlerinde bulunması gereken yağ miktarlarına ilişkin kesin rakamlar vermek olası değildir. Bununla birlikte diyette yağ miktarının çok düşük olması ya da tamamen doymuş yağlardan oluşması durumunda deri lezyonları meydana gelmektedir. NRC 2006'da (10) linoleik asit gereksinimi kediler için

1.4 gr/1000 kcal ME ve köpekler için ise 2.4 gr/1000 kcal ME olarak verilmektedir. Yaş ve fizyolojik özelliklere bağlı olarak bu gereksinimlerde değişiklik olması doğaldır.

## KÖPEKLERDE VİTAMİN-MİNERAL İHTİYACI

Beslenmesi bakımından sahibine bağımlı olan köpeklerin gerek yağda ve gerekse suda eriyen vitamin gereksinimlerini karşılamada karaciğer en iyi kaynaktır. Balıkta diğer besin maddeleri yanında iyi bir vitamin kaynağıdır. Köpeklerde A vitamini fazlası, diğer hayvanlarda görülmeyen bir biçimde idrarla atılabildiği halde kedilerde aşırı A vitamini tüketimi zehirlenmeye yol açar ve eklemlerde ağrılı şişlikler görülür (13).

Mamalara katılan yem hammaddelerinden gelen doğal mineral ve vitaminler dışında ihtiyaçları karşılamak için küçük miktarlarda vitamin-mineral takviyesi (premiks) yapılmaktadır. Mineral kaynakları farklı biyo-uygunluğa sahip olup diyet hazırlarken hangi oranlarda emildiği ve diğer mineraller ile interaksiyon gösterdiği dikkate alınmalıdır. Mamalara katılan vitaminlerde en önemli sorun depolama ve ısı işlemi sırasında kayıpların yaşanmasıdır. Konserve mamalarda bu konuda özellikle tiyamin ve folik asit kayıpları söz konusudur. Yarı katı mama yapımında söz konusu vitamin kayıpları daha az miktarda vitamin A ve riboflavin için geçerlidir. Kuru mama hazırlanması sırasında ise daha çok vitamin A, riboflavin, folik asit ve biyotin kayıpları gerçekleşir. Dolayısıyla mama hazırlanırken kayıpların olacağı varsayımı ile birlikte diyete bir miktar fazla vitamini ilavesi yapılmalıdır.

Köpek beslemede mineraller hakkındaki bilgiler sınırlı olmasına rağmen, kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum, magnezyum ve demir gibi minerallerin gerekli olduğu diğer canlılarda olduğu gibi köpeklerde de tespit edilmiştir. Köpek mamalarına mineral maddelerin katılması rutin bir uygulama haline gelmiştir. Mineraller, kemik ve dişlerin başlıca yapıtaşlarıdır ve vücudun asit bazının, elektrolit ve sıvı dengesinin korunmasına yardımcı olurlar. İntraselüler sinyal işlevi görürler ve bırakılmaları art arda kimyasal reaksiyonlara neden olur. Piyasada satılan mineral takviyelerinden kaçınmak gerekmektedir. Piyasada satılan mevcut mamalar az veya çok gereksinimi zaten karşılamaktadır fakat ev yapımı (homemade) mamalar için mineral takviyesi gerekebilmektedir.

## ARAMA-KURTARMA KÖPEKLERİNİN TEMEL BESLENME PRENSİPLERİ

Köpekleri beslerken hayvanların çeşitli durumları (gebe, emziren, çalışan, sportif faaliyetlerde kullanılma, arama-kurtarma faaliyetlerine katılma, kızak köpeği olarak kutup bölgelerinde kullanılma vb.) göz önüne alınarak besleme yapılmalıdır. Dolayısıyla arama-kurtarma köpeklerinin beslenmesinde diğer durumlarda kullanılan (polis-narkotik köpeği, av köpeği, hız-yarış köpekleri ve bekçi-çoban-rehber köpekleri vb.) köpeklerinin beslenme bilgileri de dikkate alınmalı fakat bunu yaparken hem literatürde bildirilen bilgilerden faydalanılmalı hem de hayvanın ırkı ve yapı özellikleri ve temel köpek besleme bilgileri de göz önünde bulundurularak beslenme programları düzenlenmelidir.

Arama-kurtarma köpekleri polislerin, arama-kurtarma görevlilerinin, itfaiyecilerin vb görevlilerin görevlerini ifa ederken kullandıkları köpeklerdir. Bunlara

K-9 ismi de verilmektedir. Bu köpeklerin aktiviteleri arasında sosyal ve kriminal olaylara müdahale, bomba-uyuşturucu madde arama ve her tür arama-kurtarma amaçlı faaliyetler sayılabilir. Bu amaçla kullanılan en yaygın köpek ırkları Alman Kurdu (German Shepherd) ve Belçika Çoban Köpeği (Belgian Malinoi)'dir (4). Polis köpekleri-arama-kurtarma ve narkotik köpeklerinin aktif görev süreleri genellikle kısa olup yaklaşık 6-8 yıldır (4). Hangi amaçla beslenirlerse beslensinler (arama-kurtarma, hobi, kızak, ilk yardım vb.) ilk etapta köpeklerin beslenmesinde dikkat edilmesi gereken belli başı özellikler şunlar olmalıdır (8):

a. *Hayvanları yeterli ve dengeli diyetlerle beslemek,*
b. *Sürekli olarak hayvanların önlerinde yeterli ve temiz su bulundurmak,*
c. *İhtiyaç duyulduğunda vitamin-mineral katkıları yapmak,*
d. *Gerektiğinde hayvanların diyetinde değişiklik yapmak,*
e. *Köpekler oburluğa yatkın olduklarından aşırı kilo almalarına izin vermemek,*
f. *Köpeklerin yaş, hareket ve ağırlıklarıyla ilgili olarak tükettikleri yiyecek miktarının değişebileceğini akıldan çıkarmamak,*
g. *Büyük köpekler ile emziren dişilere günde 2-3 öğün yem vermek, bunların dışındaki köpeklere normal olarak günde bir öğün yem vermek.*

Çalışan bir köpeğin beslenmesi sanıldığı kadar kolay bir iş değildir. Aynı canlı ağırlıktaki köpeklere aynı miktar yiyecek verileceğini düşünmek hatadır (12). Yiyecek miktarını saptarken göz önüne alınması gereken birkaç nokta vardır. Bunlardan ilki iklimdir. Çok sıcak ve çok sıcak havalarda görev yapan köpeklerin enerji ve besin maddesi gereksinimi daha fazladır. Diğer bir faktör köpeğin hareket derecesidir. Kulübe içinde gezinen hareketli bir köpeğin enerji gereksinimi daha fazladır. Köpeğin görev yaptığı koşullar da enerji gereksinimini etkiler. Uzun süre engebeli arazide görev yapan iz takibi köpeğinin harcadığı enerji de daha fazladır.

Arama-kurtarma köpeklerinin evde beslenen köpeklerden daha fazla enerjiye ve daha yoğun olarak hazırlanmış diyetlere ihtiyaçları vardır. Bu tür köpekler 2 türlü aktivite gösterirler. Bu aktivitelerden birincisi, 2-4 dakika süreli güç ve dayanıklılık gerektiren ve enerjisini vücuttaki glikozlardan temin edilen aktivitelerdir. İkinci tür aktiviteler ise 2 dakikadan daha uzun süreli (uzun soluklu) olan ve vücutta oksidatif enerji sistemi içinde yağlardan elde edilen enerjiyi kullanarak gerçekleştirilen türdendir (4).

Bu tür köpek diyetlerinde sindirilebilir karbonhidrat olarak şekerler ve nişasta, az oranlarda sindirilebilir selüloz ve pektin gibi fiber kaynakları mutlaka kullanılmalıdır. Diyette yağ bulunması gerek enerji kaynağı gerekse metabolik su elde edilmesi için köpeklere yedirilmesi gereken en önemli unsurlardandır. Yağlar aynı zamanda yağda eriyen vitamin (A, D, E ve K) ihtiyaçlarını karşılamak ve deri-tüylerin güzel görünümü ve sağlığı için gereklidir. Arama-kurtarma köpeklerinde artan egzersiz (görev sırasındaki aktivite veya koşturma) vücudun protein ihtiyacını da artırmaktadır. Proteinler yaralanma ve kas hasarlarının onarımında gereklidir. Proteinler aynı zamanda köpeklerde enerji kaynağı olarak ta

değerlendirilir. Bu tür köpeklerin beslenmesinde kaliteli protein kaynaklarından (et, yumurta) faydalanılmalıdır. Süt proteini çok kaliteli olmasına rağmen içerdiği laktoz nedeniyle ishale neden olabilir. Bu yüzden ticari olarak laktoz içermeyen süt tozları diyetlere katılabilir. Diyetlere katılan sebze ve meyveler mineral ve vitamin ihtiyaçlarını karşılamak için tercih edilmelidir. Arama-kurtarma köpeklerinin vitamin ve mineral ihtiyaçları evde beslenen köpeklerin vitamin ve mineral ihtiyaçları ile benzerdir.

Birçok hayvanda olduğu gibi günlük tüketilen yem miktarına bağlı olarak köpeklerin midesi ya küçülür ya da zamanla büyür (12). Büyümüş mide yararsız ve çalışan köpekler için olumsuz etkiler oluşturur. Aynı zamanda, aktiviteye uygun olmayan bir yemleme düzeyi köpeğin başarısız bir dönem geçirmesine neden olabilir. Bu tip bir rahatsızlık yavaş yavaş yemin arttırılması veya gün boyunca daha az veya yavaş yavaş tek öğünde daha fazla yem vermekle önlenebilir.

Eğitim ve görev köpeğinin beslenmesinde önemli bir nokta köpeğin yiyeceğinin ne zaman ve nasıl verileceğidir. Normal olarak eğitim ve görev köpeklerine yiyecekleri tek öğün verilebilir. Yiyecek zamanı büyük ölçüde köpeğin görev programına bağlıdır. Göreve gidilirken verilen yiyecek hayvanı ağır hareket etmeye ve tembelliğe alıştırır. Bunun için yiyecek köpek göreve çıkmadan önce en az 3 saat önceden ve az miktarda yem verilmelidir. Böylece midenin şişkinlik yaparak hayvanın çalışmasını engellemesi önlenmiş olur. Görev dönüşünde hemen yiyecek verilmesi sindirimi güçleştirdiğinden köpek 30-60 dakika dinlendikten sonra yemin ger kalan kısmı verilmelidir. Yem lezzetli, konsantre, sindirilme oranı yüksek ve dengeli olmalıdır. Bekçi köpeklerinde enerji gereksinimi %30-40 oranında arttırılmalıdır. Çalışan hayvanlara yalnızca dinlenmeleri sırasında değil, yoğun çalışma sırasında da su içme fırsatı verilmelidir. Daha önce de belirttiğimiz gibi hayvan istediği zaman istediği kadar içebileceği taze ve temiz suya ulaşabilmelidir.

Maraton, ultramaraton ve triatlon gibi 90 dakikadan fazla koşu aktiviteleri yapan insanlar koşu aktiviteleri için koşu öncesi kas glikojen miktarını artırmak için yüklü miktarda karbonhidrat tüketmektedirler (4). Kas glikojen depoları yarış başlangıcından 90 dakika sonra bitmektedir. Bu süreyi uzatmak yani glikojen depolarını artırmak amacıyla yarış öncesi karbonhidrat yüklemesi yapılmaktadır. Karbonhidrat kaynağı olarak, ekmek, bal, şerbet, süt, kuru üzüm, yoğurt, muz, çilek ve meyve suları kullanılabilmektedir. Arama-kurtarma faaliyetinde bulunan köpeklerin beslenmesinde insanlarda olduğu gibi karbonhidrat yüklemesi çabuk yorulmalara ve performans düşmesine neden olmaktadır. Bu yüzden bu tür köpeklerin beslenmesinde içinde yüksek yağ ve yüksek protein bulunan diyetler kullanılmalıdır. Bu tür köpek diyetlerinde %28-32 oranında protein bulunmasının, daha az eğitim sakatlanmalarına, vücuda daha fazla oksijen alımına, daha fazla eritrosite (kırmızı kan hücresi) ve daha az eğitime bağlı anemiye yol açtığı bilinmektedir (4). Bu tür köpek diyetlerinde aynı zamanda yüksek oranda yaklaşık %25-32 yağ kullanılmalıdır. Bu derecede yüksek oranda yağ kullanımı dayanıklılığı ve enerji üretimini artırmaktadır. Diyette yağların metabolize olması sonucunda, protein ve karbonhidratlara nazaran daha az ısı üretildiği için köpeklerin aktiviteler sırasında aşırı ısıya maruz kalması (ısı stresi) önlenmektedir. Dolayısıyla bu derecede yüksek yağ kullanımı köpeklerde ısı stresini de azaltmaktadır. Köpeklerin kas ve karaciğerlerinde glikojen depolarının doldurulması için diyetteki çözünebilir kar-

bonhidratların uygun oranlarda (%6-8) katılması gerekir.

Mevsimsel çevre sıcaklığı veya köpeğin fizyolojik durumu ne olursa olsun diğer koşullar eşit olduğunda, çalışan köpeğin (arama-kurtarma faaliyeti, narkotik vb.) daha aktif olması için daha fazla yeme gereksinimi vardır. Yağ, protein ve karbonhidrat gibi besin maddelerinin yanması ile kas kontraksiyonu için enerji sağlanır. Diğer besin maddeleri (vitamin, mineral madde ve su) vücut gereksinimi ile ilişkili olarak çalışma esnasında enerji kullanımına katkıda bulunur (12).

Arama-kurtarma köpekleri aktif olmadıkları yani göreve gitmedikleri veya geri planda kaldıkları durumlarda aktif oldukları zaman ki diyetin aynısı ile ancak miktarını azaltarak beslenmeleri gerekmektedir. Eğer köpek çalışmıyor yani dinlenme halinde ise;

a- Köpeğin çalışma döneminde verilen diyetin miktarı azaltılmalı,

b- Çalışma döneminde verilen yem kadar (her kg canlı ağırlık için) yem verilmeye devam edilerek normal köpek yemi ile azar azar değiştirilmelidir.

Sonuç olarak, binlerce yıldır beraber yaşadığımız bu dostlarımızın bize sağlamış oldukları faydaları (hayatımızı kurtarmak da dahil) göz önüne alırsak onların bizden istemiş oldukları tek şey olan iyi bakım ve beslemeyi onlardan esirgememe gerekmektedir.

## KAYNAKLAR


1. Deprem nedir? (2018). www.koeri.boun.edu.tr/sismo/Personel/comoglu/depremnedir/index.htm. Erişim tarihi: 07.06.2018.
2. Arsoy D. (2015). Köpek yetiştiriciliği ders notları. Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Hekimliği Fakültesi, Lefkoşa, KKTC.
3. Yılmaz O. (2014). Dünya Çoban Köpeği Irkları. Veni Vidi Vici Yayınevi, ISBN : 978-605-63406-0-4.
4. Küçük O. (2017). Pratik Kedi ve Köpek Besleme-Beslenme Hastalıkları, Verda Yayıncılık ve Danışmanlık Hizmetleri, ISBN: 978-605-88381-4-7.
5. www.royalcanin.com.tr. Erişim tarihi:29.05.2018.
6. Arama köpeklerinin standartları. file.atuder.org.tr/atuder.org/fileUpload/jtgjCfrtzmr.pdf. Erişim tarihi: 02.08.2018.
7. Jones K.E., Dashfield K., Downend A.B., Otto C.M. (2004). Search-and-rescue dogs: an overwiev for veterinarians. JAVMA, Vol. 225, 854-860.
8. Ergün A., Muğlalı Ö.H., Saçaklı P. (2013). Köpek ve Kedi Besleme Beslenme Hastalıkları ve Klinik Besleme. Gezegen Basım San. ve Tic. Ltd. Şti. ISBN:978-975-97808-3-8.
9. Case L.P., Hayek M.G., Daristotle L., Raasch M.F. (2011). Canine and Feline Nutrition. Mosby ELSEVIER, ISBN: 978-0-323-06649-8.
10. National Research Council (2006). Nutrition Requirements of Dogs and Cats. National Academy Press, Washington DC.
11. FEDIAF (2017). Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs. The European Pet Food Industry Federation.
12. Kahraman R. (2007). Kedi ve Köpeklerin Beslenmesi ve Beslenme Hastalıkları.

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayını. Ders Notu No:140.

13. Baran M.S. (2007). Kedi ve Köpeklerin Beslenmesi. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg., 33(3), 89-99.

CHAPTER 19

# KRANİOSİNOSTOZLARDA TEDAVİ

Özgür DEMİR[1]

## 1. GENEL BİLGİLER

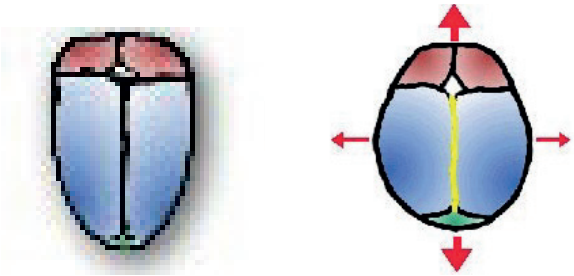
### İnfant kafatası

- Esneyebilir; doğum sırasında vajinadan geçebilmek için.
- Genişleyebilir; hızlı beyin büyümesine yetişmek için.
- Anterior fontanel 2.5 yılına kadar kapanır
- Posterior fontanel 2-3 aya kadar kapanır.
- 1 yaşa kadar yetişkin kafatasının %90' nına ulaşır.
- 6 yaşa kadar ise yetişkin kafatasının %96' sına ulaşır.

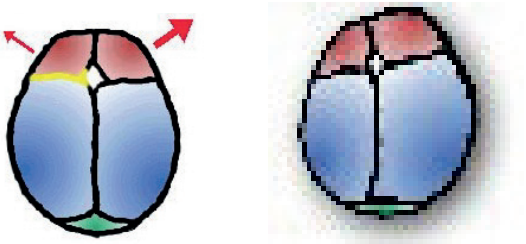
### Sutur Kapanması

- Ossifikasyon; 8 yaşa kadar tamamlanır.
- Kaynama; 20 yaşa kadar tamamlanır.
- Erken kapanma kemikte suture paralel büyümeye neden olur.

**Sagital sinostozis (Skafosefali, Dolikosefali)**

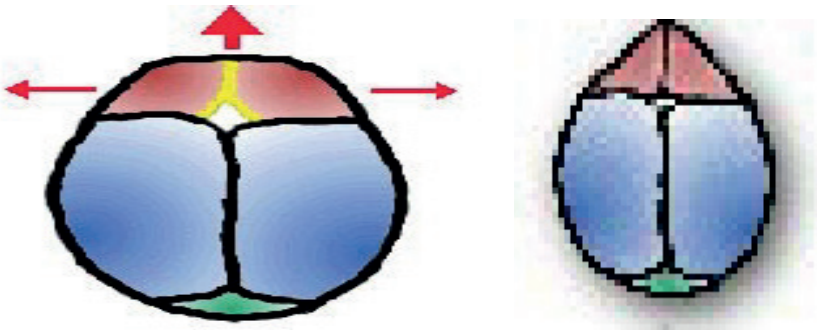


**Koronal sinostozis (Plagiosefali tek tarflıysa, Brakiyosefali çift taraflıysa)**

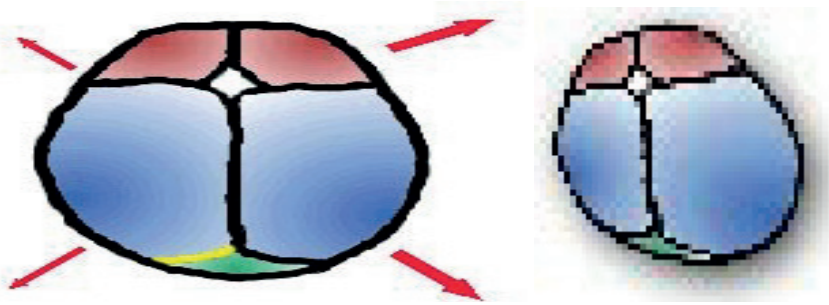


1 **Dr.**

**Metopik sinostozis (Trigonosefali)**



**Lambdoid sinostozis (Occipital Plagiosefali)**



## Tipleri

- Primer
- Sekonder
- 1-Mikrosefali
- 2-Prematurite
- 3-VP Shunt
- 4. Pozisyonel
- Sendromik

## 2. TEDAVİ

- Kraniosinostozun tedavisi cerrahidir. Sadace hafif vakalarda yakın takipte kalınabilinir. Vakaların çok küçük yüzdesi kafatası şekli, konfigirasyonu ve hacmi değiştiği için oluşan intrakranial basınç artışı nedeniyle opere edilirler. Birçok vaka oluşan ve ilerleyen estetik deformiteler nedeniyle opere edilirler.
- Tedavi Nedenleri:

- Estetik nedenler

- Artmış intrakranial basınç
- Gözün korunması
- Hava yolunun korunması

- 19. yüzyılın sonlarında kraniosinostozların cerrahi tedavisi genellikle lineer kraniektomileri ve etkilenmiş sütürlerin çıkarılması yani sütürektomileri içermekteydi.
- Yeni yüzyılın gelişiyle, Cushing kraniosinostozdaki kompleks patolojinin lineer kraniektomiyle çözülemediğini gözlemlemiştir (1). Bu tip operasyonlardan sonra belirli kraniosinostoz tiplerinde özellikle koronal sütürü tutanlarda kafa şekli ve ekzoftalmus düzelmemekte ve daha ileri operasyonlara ihtiyaç duyulmaktaydı.
- Sagital kraniosinostozda, yaşamın ilk birkaç ayında yapılan lineer kraniotomiler hala etkili bir yöntemdir. Daha ileri zamanlarda tedavi edilmemiş sagital kraniosinostozlar, kompleks kranial çatı rekonstrüksüyonlarını gerektirmektedir.
- Kraniosinostozun diğer formları (koronal, metopik ve lambdoid) içinse lineer kraniotomiler bırakılmıştır ve yerini daha kompleks kranial açılışlar ve yeniden şekillendirme (remodeling) almıştır.
- Fronto-orbital ilerletme tekniği 1960 sonlarında Tessier tarafından tanımlanmıştır (2). Daha sonraları aynı teknik Marchac tarafından modifiye edilmiştir (3).
- Daha önceki yıllarda sık kullanılan monoblok fasiyal ilerletme prosedürü, büyük cerrahisine rağmen yüksek morbidite ve daha kötü sonuçlarıyla üzerindeki ilgiyi kaybetmiştir.
- İlk 9 ayın tedavi prognozu için önemli olduğu tespit edilmiştir.

## Cerrahi Tedavi Seçenekleri

- Klasik tedavi yöntemi: Özellikle geç kalınmış olgularda hala birinci tedavi yöntemidir.
- Endoskopik tedavi yöntemi: Yeni gelişen bir yöntemdir. Minimal invazif oluşu nedeniyle giderek yaygınlaşan bir yöntemdir.
- Osteojenik distraksiyon: Yeni gelişen yöntemlerdendir.
- Yay yardımlı tedavi yöntemi: Yeni gelişen yöntemlerden bir diğeridir.

## Klasik Tedavi

- Kraniosinostozlu çocuklarda uygulanan kranial açılış prosedürlerinin çoğu farklı şekillerde fronto-orbital ilerletmeleri içerir. Bu prosedürlerin genel prensibi, supra orbital bloğun bağımsız olarak fasiyal ve frontal osteotomiler ile uygun alana mobilizasyonudur. Sonraki aşama ise supraorbital bloğun daha anteriora ilerletilip sabitlenmesidir. Böylelikle anterior

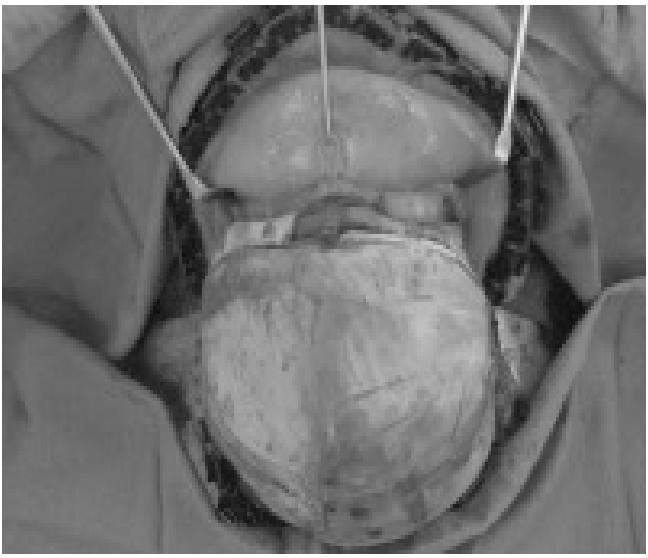
fossanın tabanında ve orbitaların tavanında genişleme sağlanmış olur. Yeni alın bölgesi frontal kemik flaplerle rekonstrükte edilir. Bu teknik ile koronal sütür kompleksinin kafa tabanı ile bağlantısı kesilmiş olur. Bu standart teknik bilateral koronal sinostozların birçoğunda kullanılmaktadır.

- Bu tekniğin birkaç farklı varyasyonları bulunmaktadır. Genellikle supraorbital bloğun lateral uçlarının temporal veya zigomatik kemiğe farklı bağlantı ihtimalleri ile değişiklik göstermektedirler. Birinci amaç alının kafa tabanından bağımsız olarak büyümesini sağlamaktır. Sonraki amaç supraorbital bloğun internal fiksatörlerle temporal kemiklere sabitlenmesi ile yeniden şekillendirilmiş alın ile kafa tabanının senkronize bir şekilde büyümesini sağlamaktır.

- Farklı kraniosinostoz tipleri için frontoorbital ilerletme ana tekniğinde uygun modifikasyonlar oluşturulmuştur. Bunlar içinde metopik sinostozlarda prematüre dönemde füzyona uğramış sütür kabarıklığı eksize edilir ve alın bölgesi frontal flepler ve supraorbital blok ile rekonstrükte edilir. Yine bunlar içinde tek taraflı koronal sinostoziste ilk yaklaşımlar tek taraflı frontal ilerletme yapılması yönündeyken oluşan deformitenin diğer taraftaki kompansatuar değişiklikler ile iki taraflı oluşu bilateral düzeltme gerekliliğini oluşturmuştur.

- Frontoorbital ilerletmenin tüm varyasyonları genellikle tatmin edici kozmetik sonuçlar sağlamaktadır. Güzel bir alın görüntüsü ve tatmin edici bir orbita çatısı oluşmaktadır. Genellikle problem temporal bölgedeki inatçı daralmayı düzeltmektir. Bu tip problem herhangibir tip frontoorbital ilerletme sonrası izlenebilmektedir. İlave olarak anormal kafatası büyümesi, düşük duruşlu kulaklar, orbital distopi gibi anomaliler başarılı bir cerrahi sonrasında da oluşabilirler.

- Frontoorbital ilerletme her ne kadar kozmetik bir iyileşme sağlıyorsa da bilimsel bir temele sahip değilmiş gibi gözükmektedir. Birçok çalışma göstermiştir ki; bu cerrahi teknik kafa hacmini fazlasıyla arttırmaktadır. Başarılı bir cerrahi sonrası ilerletmenin yapıldığı tarafta ekstradural sıvı kolleksiyonu birçok kez tespit edilmiştir. Benzer bir şekilde tek taraflı koronal kraniosinostoz düzeltmesi sonrasında komprese olmuş beyin dokusu tekrar genişleyemez ve elde edilmiş yeni alanı beyin omirilik sıvısı doldurur. Frontoorbital ilerletme operasyonları özellikle gecikmiş vakalarda daha iyisi bulununcaya kadar en çok faydalanılan cerrahi olma özelliğini sürdürmektedir. Üstelik kraniosinostozlu çocuklarda kötü kozmetik görüntüyü de başarılı bir şekilde ortadan kaldırabilmektedir (4).



- Küçük ve seçilmiş bir grup hastada, klasik sendromik görüntü dışında ana problemin dikkatli radyolojik değerlendirme sonrasında kafatası posteriorunda daralma olduğu tespit edilmiştir. Bu durumlarda posterior kafatası serbestleştirmesinin frontal ilerletme yapılmaksızın tatmin edici sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.
- Orta yüz bölgesi hipoplazisi olan sendromik hastalar beş yaşından sonra orta yüz ilerletme operasyonuna ihtiyaç duyabilirler. Orta yüz ilerletmesi hem Le Fort III osteotomi ve ilerletme ile hem de orta yüz osteojenik distraksiyonu ile yapılabilmektedir. İkincisi giderek daha popüler hale gelmektedir. Her ne kadar hastalara haftalarca şekil verici eksternal başlık takma zorunluluğu getirse de uzun dönemde iyi sonuç vermektedir (5).

## Komplikasyonlar

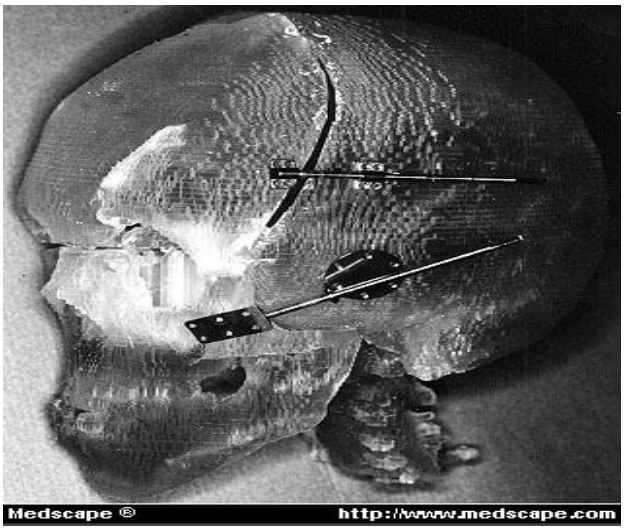
- Komplikasyonlar kraniosinostozlar için nadirdir. Eğer intraoperatif kan kaybı zamanında yerine konamazsa hipovolemik şok gelişebilir. Hastaların çoğu pediatrik hasta olunca bu durumun kolay oluşabileceği unutulmamalıdır.
- İntraoperatif dura yırtıkları fark edilmezlerse postoperatif BOS kolleksiyonları gelişebilmektedir. Subdural veya epidural hematomlar cerrahi travma nedeniyle gelişebilmektedirler.
- Hemen her hastada yüzde özellikle göz etraflarında şişme oluşmaktadır ve çok nadiren probleme neden olmaktadır. Yara enfeksiyonu genel olarak nadirdir. Bu komplikasyonların oranı %10'nun altıdadır.
- Damarsal yaralanmalar (sinüs yaralanmaları), reossifikasyon problemleri görülebilecek komplikasyonlardandır (6).
- Smyth ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortalama yaşları 4.2 yıl olan gecikmiş kraniosinostozlu çocuklarada yapılan klasik cerrahi sonuçlarını

rapor etmişler. Ortalama operasyon sürelerini 5.13 saat olarak bulurken, ortalama kan kaybını 425 ml, ortalama operatif kan kaybını %33.5, ortalama hastanede kalış süresini 4.9 gün, ortalama kranial indeksin 65.6 dan 71.3 çıktığını ve hastaların hiçbirinde akud veya gecikmiş komplikasyon gelişmediğini bildirmişler (7).

- Gerald ve arkadaşlarının 250 kraniosinostozlu hastada uygulanan klasik cerrahi sonrası yaptıkları çalışmada en iyi cerrahi sonuçların metopik sinostozlarda olduğunu buna karşı en kötü sonuçların ve yüksek komplikasyon oranlarının multiple sinostozlu hastalardan elde edildiği rapor edilmiş. Toplamda ise %6.8 morbidite, %0.8 mortalite oranları elde etmişler (8).
- Esparza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada opere ettikleri 306 kraniosinostozlu hastaları incelemişler en sık görülen komplikasyonun postoperatif ateş ve enfeksiyon olduğunu tespit etmişler. En az komplikasyon oranını endoskopik cerrahide olduğunu en çok komplikasyonun ise 2. kez opere edilenlerde ve büyük açık cerrahi yapılanlarda olduğunu tespit etmişler (9).

## Osteojenik Distraksiyon

- Eksternal ve internal olarak iki farklı cihazı vardır. Eksternal cihaz cilt laserasyonları, dış etkenler nedeniyle oluşan hareketler ile pin fiksasyon problemleri gibi nedenlerle çok fazla tercih edilmemektedir.
- Cerrahi tekniğinde; kranial kemiğe tam bir osteotomi yapılır. Kemikler hiçbir zaman alttaki duradan sıyrılmaz. Çünkü kan ihtiyacının devamlılığının korunması gerekir. İnternal distraksiyon cihazı osteotomi çizgisinin her iki tarafına yerleştirilir ve mikro vidalar ile sabitlenir. Distraksiyonun normal büyüme yönünde olması gerekir. Distraksiyon şaftının posterior ucu skalbin 2-3 cm dışına uzatılır.
- Dereceli olarak distraksiyona operasyondan bir hafta sonra başlanır. Günlük olarak kranium için 0.5 mm, orta yüz için 1.0 mm hız ile distraksiyon yapılır. Lateral sefalogram ve oklüzyonel durum haftalık olarak değerlendirilir. Distraksiyon işlemi tamamlandıktan sonra kallus maturasyonu 2-3 ay zaman almaktadır. Bu period boyunca şaftın skalp dışında kalan kısmın mümkün olduğunca kısa kesilmelidir.




- Hastaların günlük aktivitelerinde hiçbir özel kısıtlamaya gidilmemektedir. Hastalar banyo yapmakta ve saçlarını yıkamakta serbest bırakılmışlardır. Saç yıkamak şaftın dışarıda kalan kısmını enfekte olmasını engellemektedir.
- Kallus maturasyonu tamamlandıktan sonra distraksiyon cihazı genel anestezi altında çıkarılır.
- Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteojenik distraksiyon ile açık kraniotomi cerrahilerini karşılaştırmışlar. Çalışmada operasyonun hemen sonrasında osteojenik distraksiyonda intrakranial hacimde %10.5 artış olurken açık cerrahide bu oran %13.1 olarak tespit edilmiş. Bu oran postoperatif 6. ayda osteojenik distraksiyonda %10.3 olurken açık cerrahide sadece %4.7 olduğu tespit edilmiş. Ayrıca operasyon süresi, anestezi süresi ve kan transfüzyon miktarı osteojenik distraksiyonda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Sonuç olarak osteojenik distraksiyonu açık cerrahiye göre daha etkili ve güvenli olduğu çalışmada rapor edilmiştir (10).
- Nonaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteojenik distraksiyon cerrahisi uyguladıkları 25 kraniosinostozlu hasta takdim edilmiş. Hastaların ortalama yaşı 4 yıl 11 aymış. Tüm hastalarda tatmin edici düzeyde genişleme elde edilmiş. Komplikasyonun sadece 2 hastada oluştuğu bildirilirken 1. hastada kullanılan cihazın dislokasyonu ve cilt erozyonu nedeniyle 2. kez opere edilmesi gerektiği 2. hastada ise cihazda distorsiyon geliştiği fakat tekrar operasyon gerekmediği bildirilmiştir. Çalışmada ileri yaştaki çocuklarda kullanımı kolayken infantlardaki kullanımının fiksasyon problemi nedeniyle daha zor olduğu belirtilmiş. Takılan cihazın tekrar operasyon ile çıkarılma gerekliliği tekniğin dezavantajı olarak gösterilmiştir (11).
- Sugawara ve arkadaşları kraniosinostoz tedavisinde osteojenik distraksiyon kullanmışlar ve sonuçlarını rapor etmişlerdir. Ortalama kan transfüz-

yon oranı 20.9ml/kg, 204 traksiyon pininin 28 tanesi konsalidasyon periyodunda kemik absorbsiyonu nedeniyle kaybedilmiş. Aktivasyon fazı ortalama 10.5 gün konsalidasyon periodu ortalama 29 gün olarak tespit edilmiş (12).

## Endoskopik Cerrahi

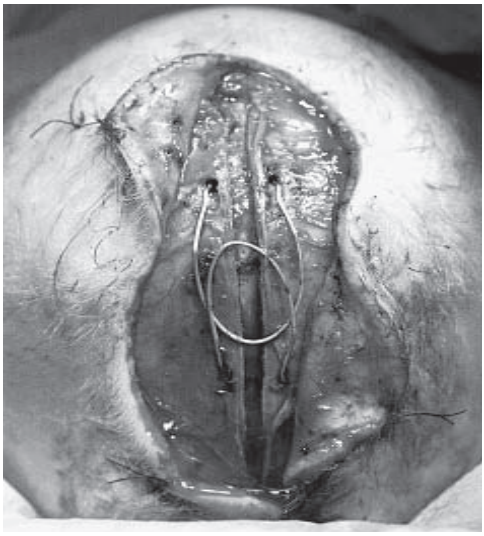
- Yeni bir tekniktir. Zamanla ilerlemeye devam etmektedir.
- Skalbe 1 veya 2 küçük insizyon sonrasında endoskop vasıtasıyla kraniotomi yapılmaktadır.
- Klasik yöntemlerle yapılan operasyonların süresi 3-7 saat iken endoskopik yapılan cerrahinin süresi 1 saat dolaylarındadır.
- Bunların anlamı daha az narkoz, daha az komplikasyon, daha az kan kaybıdır.

- Endoskopik cerrahide hasta yaşı 3-6 ay arasında olmalıdır. 6 aylıktan daha büyük hastalarda endoskopik cerrahinin başarı oranı düşmektedir.
- Klasik cerrahi sonrası çok şart olmayan şekil verici başlık kullanımı endoskopik cerrahi sonrası büyük oranda gereklidir.
- Şekil verici başlık; Özellikle endoskopik cerrahi sonrası yaklaşık 2-3 ay kullanılması önerilen başlık türüdür.

- Jimenez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endoskopik cerrahi uyguladıkları hastalarda kan kaybı miktarınının %5.2 olduğunu, ortalama cerrahi süresinin 56 dakika olduğunu, 1 hasta dışında tüm hastaların (%99) postoperatif 1. günde taburcu edildikleri bildirmişler. Aynı çalışmada komplikasyon olarak 2 hastada dural yırtık ve 4 hastada pseudomeningosel geliştiğini ayrıca 2 hastada yapılmış kraniektomi alanlarında tamamlanmayan reossifikasyon geliştiğini bildirmişler. Postoperatif dönemde kullanılan şekil verici başlık kullanımına bağlı cilt problemleri dışında komplikasyon görülmediğini bildirmişler. Hastaların uzun dönem takiplerinde %84 mükemmel sonuç, %9 iyi sonuç ve %7'sinde kötü sonuçlar alındığı belirtilmiştir (13).
- Jimenez ve arkadaşaları yaptığı bir başka çalışmada sagital sütür kraniosinostozlu 59 hastada yaptıkları endoskop yardımlı geniş verteks kraniektomi yapılan hastalar incelenmiş. Hastaların ortalama yaşının 3.7 ay olduğunu hastaların sadece birinde kan transfüzyonu gerekliliği oluştuğunu, ortalama operasyon süresinin 50 dakika olduğunu, 3 hasta dışında tüm hastaların postoperatif 1. günde taburcu edildiğini, intraoperatif komplikasyon görülmediği ve 4 yıllık takiplerde tüm hastaların normosefalik duruma geldikleri bildirilmiş (14).
- Murad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kraniosinostozlu 19 hastanın tedavisinde endoskopik cerrahi kullanmışlar ve sonuçlarını bildirmişler. 5 ay - 1 yaş aralığındaki hastalar opere edilmiş. Ortalama operasyon zamanı 97 dakika olarak tespit edilmiş. Hastaların %26'sında kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmuş. Hastaların çoğu operasyon sabahı taburcu edilmiş. Hastaların 2 tanesinde tekrar operasyon gerekliliği tartışılmış fakat yapılmamış. Hiçbirinde komplikasyon izlenmemiş. Kullanılan şekil verici başlığa bağlı da hiçbir komplikasyon izlenmemiş (15).

## Yay Yardımlı Cerrahi

- Kafatasının tamamen implante edilebilen yay ile ekspansiyonu temeline dayanır. Osteojenik distraksiyon prensiplerinden tamamen farklıdır.
- Yay yerleştirildikten hemen sonra fayda vermeye başlar.
- Dışarıdan kontrol ihtiyacı yoktur.
- Kemikleşme kontrolü yapmaya gerek yoktur.
- Operasyon süresi kısadır. İnsizyon kısadır. Hospitalizasyon kısadır.
- 4-6 ay sonra minör cerrahi ile çıkarılması gerekir.
- Kemik erozyonuna neden olabilmektedir.



- David ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yay yardımlı cerrahi yaptıkları hastaların hiçbirinde major komplikasyon gelişmediğini bildirmişler. Ortalama sefalik indekslerinin 66'dan 72.5'e yükseldiğini tespit edilmiş. 3. ve 5. yıl takiplerinde kranial düzelmenin sağlandığını tespit edilmiş. Sonuç olarak yay yardımlı cerrahinin güvenli, etkili ve minimal invaziv bir yöntem olduğunu rapor etmişler (16).
- Pyle ve arkadaşları sagital kraniosinostozlu yay yardımlı cerrahi uyguladıkları 90 hasta ile yaptıkları çalışmada operasyon sonrası ortalama genişlemeyi 6.65cm olarak tespit etmişler. Kullanılan yayların yapısı ve sayısı hasta yaşı, deformite tipi ve deformite şiddetine göre değişmesi gerektiğini bildirmişler. Örneğin cerrahi düzeltme için daha genç hasta daha zayıf yay gerektirmektedir. Skafosefali için yay yardımlı cerrahi düzeltmenin genel prensiblerini şöyle göstermişlerdir; daha uzun anterior posterior kafatası deformitesi 3. yay kullanılmasını gerektirmektedir, daha dar posterior oksiput daha güçlü yay kullanılmasını gerektirmektedir, post-koronal band mevcutsa daha güçlü yaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak bu cerrahilerde kullanılan yayları standardize etmeye çalışmışlardır (17).

## Kaynaklar


1. Cushing H. Surgery of the head. In: Keen WW, ed. Surgery. Its Principles and Practice. *Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1908:*. 255.
2. Tessier P. [Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turricephaly]. *Ann Chir Plast*. Dec 1967;12(4):273-86.
3. Marchac D. Radical forehead remodeling for craniostenosis. *Plast Reconstr Surg*. Jun 1978;61(6):823-35.
4. Scott JR, Isom CN, Gruss JS, Salemy S, Ellenbogen RG, Avellino A, et al. Symptom outcomes following cranial vault expansion for craniosynostosis in children older than 2 years. *Plast Reconstr Surg*. Jan 2009;123(1):289-97; discussion 298-9.
5. Wong-Gibbons DL, Kancherla V, Romitti PA, Tyler MC, Damiano PC, Druschel CM, et al. Maternal reports of satisfaction with care and outcomes for children with craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. Jan 2009;20(1):138-42.
6. White N, Marcus R, Dover S, Solanki G, Nishikawa H, Millar C, et al. Predictors of blood loss in fronto-orbital advancement and remodeling. *Journal of Craniofacial Surgery*. March/2009;20(2):378-381
7. Smyth MD, Tenenbaum MJ, Kaufman CB, Kane AA. The "clamshell" craniotomy technique in treating sagittal craniosynostosis in older children. J Neurosurg 2006;105(4 Suppl):245-51.
8. Gerald M. Sloan, Karin C. Wells, Corey Raffel, J. Gordon McComb. Surgical Treatment of Craniosynostosis: Outcome Analysis of 250 Consecutive PatientsPediatrcs Vol. 100 No. 1 July 1997, p. E2
9. Esparza J, Hinojosa J. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: apropos of 306 transcranial procedures. Childs Nerv Syst. 2008 Dec;24(12):1421-30.
10. White N, Marcus R, Dover S, Solanki G, Nishikawa H, Millar C, et al. Predictors of blood loss in fronto-orbital advancement and remodeling. *Journal of Craniofacial Surgery*. March/2009;20(2):378-381
11. Smyth MD, Tenenbaum MJ, Kaufman CB, Kane AA. The "clamshell" craniotomy technique in treating sagittal craniosynostosis in older children. J Neurosurg 2006;105(4 Suppl):245-51.
12. Gerald M. Sloan, Karin C. Wells, Corey Raffel, J. Gordon McComb. Surgical Treatment of Craniosynostosis: Outcome Analysis of 250 Consecutive PatientsPediatrcs Vol. 100 No. 1 July 1997, p. E2
13. Esparza J, Hinojosa J. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: apropos of 306 transcranial procedures. Childs Nerv Syst. 2008 Dec;24(12):1421-30.
14. Park DH, Chung J, Yoon SH. The role of distraction osteogenesis in children with secondary craniosynostosis after shunt operation in early infancy. Pediatr Neurosurg. 2009;45(6):437-45.

15. Nonaka Y, Oi S, Miyawaki T, et al. Indication for and surgical outcomes of the distraction method in various types of craniosynostosis: Advantages, disadvantages, and current concepts for surgical strategy in the treatment of craniosynostosis. Childs Nerv Syst 2004; 56(6):354-7

16. Sugawara Y, Uda H, Sarukawa S, Sunaga A._Multidirectional cranial distraction osteogenesis for the treatment of craniosynostosis. Plast Reconstr Surg. 2010 Nov;126(5):1691-8.

17. Jimenez DF, Barone CM. Early treatment of anterior calvarial craniosynostosis using endoscopic-assisted minimally invasive techniques. Childs Nerv Syst. 2007 Dec;23(12):1411-9.

18. Jimenez DF, Barone CM. Endoscopy-assisted wide-vertex craniectomy, "barrel-stave" osteotomies, and postoperative helmet molding therapy in the early management of sagittal suture craniosynostosis. Neurosurg Focus. 2000 Sep 15;9(3):e2.

19. Murad GJ, Clayman M, Seagle MB, et al. Endoscopic-assisted repair of craniosynostosis. Neurosurg Focus 2005;19(6):E6.

20. David LR, Plikaitis CM, Couture D, Glazier SS, Argenta LC. Outcome analysis of our first 75 spring-assisted surgeries for scaphocephaly. J Craniofac Surg. 2010 Jan;21(1):3-9.

21. Pyle J, Glazier S, Couture D, Sanger C, Gordon S, David L. Spring-assisted surgery-a surgeon's manual for the manufacture and utilization of springs in craniofacial surgery. J Craniofac Surg. 2009 Nov;20(6):1962-8.

CHAPTER 20

# DİJİTAL DİŞ HEKİMLİĞİNDE HASTA BAŞI (CHAIR-SIDE) CAD/CAM MATERYALLERİ VE KLİNİK BAŞARILARI

**Caner ÖZTÜRK[1], Fehmi GÖNÜLDAŞ[2]**

## GİRİŞ

Diş hekimliğinde CAD/CAM (bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim) sistemlerinin kullanımına 1980'li yıllarda başlanmıştır. Günümüzde kullandığımız dental CAD/CAM sistemlerinin gelişimindeki dönüm noktalarına 3 araştırmacı öncülük etmiştir (1). İlk olarak 1970'li yıllarda Duret ve Preston (1991) dental CAD/CAM sistemini kullanıp, ağız içinden alınan optik ölçüyle fonksiyonel şekle sahip kronlar üretmişlerdir (2). Sonra CAD/CAM sistemlerinin gelişiminde çok büyük etkisi olan Sopha, kendi sistemini geliştirmiştir. Daha sonra (3) ise Procera sistemini ortaya koymuştur. Titanyumun hassas dökümünün zor olduğu 1980'li yıllarda, Andersson titanyum kopinglerin spark erozyon ile üretilmesi ve CAD/CAM teknolojisinin de restorasyonların hazırlanmasına dâhil edilmesi girişiminde bulunmuştur. Bilindiği gibi bu sistem, tam seramik restorasyonların üretimi için tüm dünyada kullanılabilen ve birbirine internetle bağlı olan bir üretim merkezi halini almıştır (4).

Başlangıçta, malzemeler mekanik olarak güçlü ama aynı zamanda kolayca işlenebilir olmak zorundaydı. Feldspatik seramikler küçük oklüzal inleyler için iyi uyarlanmıştı. Daha sonraları ise, CAD/CAM restorasyonlarına ait endikasyonları genişletme arzusu (onleyler, kronlar), uygulayıcıyı mekanik olarak daha dayanıklı malzemelerle çalışmaya yönlendirmiştir. Bu nedenle, güçlendirilmiş seramikler geliştirilmiştir. Bazı materyaller hızlı frezelemeyi korumak için pre-kristalize (kristalleştirilmemiş) bir aşamada sunulmaktadır. Ayrıca, daha yumuşak malzemelerin kırıklara daha az duyarlı olduğu fikrinden yola çıkılarak mekanik olarak daha az dirençli olan, fakat seramikten farklı olarak kırılmadan önce deforme olma özelliğine sahip olan rezin sınıfını geliştirdi. Bir sonraki aşama, bu rezinlerin mekanik özelliklerini, seramik parçacıklarının ilave edilmesiyle arttırmaktı. Şu anda üreticiler, rezin polimerleri ile infiltre edilmiş bir seramik ağ sağlayarak bu iki malzeme ailesinin avantajlarını birleştirmeye çalışmaktadır (5-8).

Rezin esaslı adeziv inley restorasyonların kabul edilebilir sonuçları ve klinikte hızlı inley yapım düşüncesinin gelişmesi ise bir diğer sistem için ilk aşamayı oluşturmuş ve klinik uygulamada alınacak ağız içi kayıtla, ağız dışında inlay restorasyonun aynı seansta tamamlanıp hastaya teslim edilmesi CEREC (CEramic REConstruction) (Sirona Dental Systems GmbH, Bensheim, Almanya) sisteminin

1 Dr. Öğr. Ü., Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Antakya-Hatay

2 Dr. Dt., Sorumlu yazar, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Ankara

temelini oluşturmuştur (9,10). 1985 yılında Mörmann ve Brandestini'nin çalışmalarıyla CEREC 1 (Siemens dental/şu an ise Sirona Dental Systems,INC) sistemi geliştirilmiştir. Klinikte, hasta başında direkt olarak ağız içi kamera ile hazırlanmış kavitenin ölçümünü yapabilen bu ilk jenerasyon hasta başı (chair-side) CAD/CAM sistemleri ile, restorasyon tasarımını takiben klinikte bulunan milleme cihaz ilea seramik inley restorasyonlar üretilmiştir. 1988 yılında ise onlay ve veneer üretebilen bir yazılım sisteme eklenmiştir.

Bu sistemin ortaya çıkması gerçek bir yenilik olmuştur, çünkü tek günde restorasyon yapılması artık mümkün hale gelmiştir. İlk jenerasyon hasta başı CAD/CAM sistemleri sadece iki boyutlu görüntü saklayabilme kapasitesine sahipken (üç boyutlu görüntüleri boyutlarını saklayabilecek hard drive kapasitesi olmaması) günümüzde gelişen bilgisayar teknolojisi ile yüksek standartta çok üyeli köprülerin ve kronların tasarlanması ve millenmesi mümkün hale gelmiştir (1). 1994 yılında CEREC 2'nin geliştirilmesiyle tam kronlar, parsiyel kronlar ve kopingler de üretilmeye başlanmıştır. Sistem 2000 yılında CEREC 3'ün geliştirilmesiyle günlük klinik uygulamadaki yerini almıştır. 2003'te sistem üç boyutlu kapasiteye ulaşmış (11), 2009'da üretilen CEREC AC yazılımı ile ise görsel olarak artükülasyon modu kullanılabilir hale gelmiştir. Yeni bir ürün olan ve D4D Technologies tarafından 2008'de üretilen E4D hasta başı CAD/CAM sistemi (12) ve 2011 yılında yeni bir yazılım klinik uygulamalarda yerini almıştır. Dijital dünyanın gelişmesi devam ettiği sürece hasta başı CAD/CAM sistemlerinin gelişimi ve yazılım güncellemeleri devam edecektir.

## HASTA BAŞI CAD/CAM RESTORASYONLAR İÇİN PREPARASYON PRENSİPLERİ

Hasta başı CAD/CAM restorasyonları için preparasyon marjinleri yuvarlatılmış açılı chamfer ya da shoulder şeklinde sonlanmalıdır. En az 1 mm dairesel bir basamak derinliği hedeflenmelidir. Vertikal preparasyon açısı en az 3° olmalıdır. Aksiyel yüzeylerden okluzal ya da insizal yüzeylere olan geçişler mutlaka yuvarlatılmalıdır, keskin kenarlardan kaçınılmalıdır. Oluşturulabilecek düzgün ve pürüzsüz yüzeyler restorasyon için avantajlıdır. Hazırlanan wax-up ya da silikon indeksler klinik uygulamaların başarısı için avantaj sağlar.

### 1. Veneer Restorasyonlar

Blokların yeterli adeziv bağlanma ve yapısal sağlamlık oluşturabilmesi için üretilecek restorasyonun kalınlığının en az 0,5 mm olması gerekmektedir. Labial yüzeyde 0,5 mm lik bir indirgeme yeterlidir, fakat vestibul yüzey konturunun diğer dişlerle olan uyumuna dikkat edilmelidir. Servikal yüzeyde givgival kontura paralel ya supragingival konumlanan yuvarlatılmış shoulder ya da chamfer şeklinde bir basamak oluşturulmalıdır.

Proksimal yüzeylerde yine chamfer tarzı bir sonlanma hedeflenmelidir ve mümkün olduğunca doğal kontakt noktaları korunmalıdır. İnsizal yüzeyde ise 3 farklı şekilde preparasyon hazırlanabilir:

1. Lingual yüzeye uzantısı olmayan labio-insizal bölgede chamfer tarzı sonlanan basamak,

2. Okluzal yüzeyde hafif indirgeme ile seramik kalınlığını arttıran bireysel tasarımlar,
3. Herhangi bir basamak şekliyle sonlanmayan insizale uzanan preparasyon tasarımları uygulanabilir.

## 2. İnley-Onley Restorasyonlar

Yapılacak feldspatic seramiklerden elde edilecek inley ve onlay restorasyonlar için:

1. Kavite tabanından fissur tabanına en az 1,5 mm derinliğinde bir kavite hazırlanmalıdır.
2. Kavite tabanından tüberkül sırtına kadar en az 2 mm derinlik sağlanmalıdır.
3. Tüberkül tepesinden kavite tabanına ise en az 2,5 mm lik bir derinlik sağlanmalıdır.
4. Servikal basamak komşu dişe temas etmemelidir.
5. Basamak genişliği en az 1,5 mm olmalıdır.
6. Proksimal kavitenin lateral duvarı ile kavite yüzeyi arasındaki açı 60° den büyük olmalıdır.
7. Onlay restorasyonlar için ise tüberkül tepesi ile ile kavite tabanında ise en az 1,5-2 mm lik derinlik sağlanmalıdır.
8. Fissurun en derin noktansından en az 1,5 mm indirgeme gereklidir.
9. Kavite yeterli boyutlar açısından kontrol edilmelidir. Adeziv sistemlerin gelişmesiyle birlikte kavite tabanına kaide yerleştirme gerekliliği ortadan kalkmış ve kesim derinliğinin belirli bir kalınlıkta kalması sağlanmıştır.
10. Preparasyonun simantasyonu öncesi elde yapılacak olan aşındırmalar da minimum kalınlığın altına inilmemesine dikkat edilmelidir. Başarı için materyaller için gerekli minimum kalınlık dikkate alınmalıdır.

## 3. Anterior ve Posterior Kronlar

Anterior dişler için insizal yüzeyde minimum 1,5 mm lik bir indirgeme sağlanmalıdır ve sirkuler kesim ise en az 1 mm olmalıdır. Premolar ve molar dişler için fissurun en derin noktasında en az 1,5 mm lik bir kesim tüberkül tepesinde ise en az 2 mm lik bir kesim yapılmalıdır. Sirkuler duvarlar en az 1- 1,5 mm ve basamak bölgesinde en az 0,8 mm lik kesim derinliği gerekir. Milleme işleminden önce materyal kalınlığı 3 boyutlu tasarım yazılımından kontrol edilmelidir. Başarı için materyallerin sahip olmasın gereken minimum kalınlık dikkate alınmalıdır. Gerekli görüldüğü durumlarda ise preparasyon düzeltilmelidir.

## HASTA BAŞI CAD/CAM SİSTEMLERİNDE KULLANILABİLEN MATERYALLER ve ÖZELLİKLERİ

CAD/CAM uygulamalarının başarısında CAD/CAM materyalleri anahtar rol oynamaktadır. CAD/CAM restorasyonların uzun dönem başarısı için ideal bir hasta başı (chair-side) materyalin mükemmel işlenebilirlik, kısa üretim zamanı, detayları iyi yansıtabilme, estetik ve dayanabilirlik gibi özelliklere sahip olmalıdır. Ayrıca hasta başı CAD/CAM materyalleri için minimal bitirme işlemi süresi önemli bir özelliktir.

İlk jenerasyon materyaller feldspatik seramik materyallerdir ve bu materyaller adeziv simantasyon ile sadece inley ve onley restorasyonların kullanımına uygundur (13,14).

Daha sonra ise geliştirilen silika içerikli (lösitle güçlendirilmiş ve lityum disilikat) veya silika içerikli olmayan (alumina veya zirkonya) seramik materyaller kullanılmaya başlanmıştır. (15)

### 1. Cam Seramik Bloklar

Camsı matriks, seramiğin estetik özelliklerini tanımlar. Cam oranı ne kadar yüksekse, translüsensi de o kadar büyüktür ve bu durum mine ve dentinin optik özelliklerini taklit etmek için en iyi yoldur. Bu cam matriks, ışık geçirgenliği için ışığın derinlemesine difüzyonuna izin verir. Mekanik özellikler kırılgan cam fazıyla azalır, ancak dolgu içeriği ile birlikte artar. Cam matriksin içinde doldurucu maddelerin yapısı mikro kırılmaların gelişmesini engelleyecektir. (8,16)

Hasta başı CAD/CAM materyallerdeki gelişmelerle birlikte materyallerin etkinlik, ekonomi, estetik ve güvenirliliği artmaktadır. Güçlendirilmiş cam seramikler kadar güçlü olmasa da cam seramik materyaller hasta başı sistemler için uygun materyallerdir ve sadece parlatma işlemi gerektirirler. Adeziv simantasyonla birlikte bu materyaller uzun dönem klinik başarıya sahiptir. Bu materyaller için ise en büyük kaygı monokromatik görünümleridir (**IPS Empress CAD, Vita Mark II ve Cerec Blocs**)

Polikromatik cam seramik bloklar ise **Cerec Blocs PC, Vitablocs Triluxe IPS Empress CAD Multi**'dir. Polikromatik bloklar servikal (yüksek kroma düşük translusensi), body (orta derece kroma ve translusensi) ve insizal (düşük kroma, yüksek translusensi) olarak üç bölüme ayrılmıştır. Bu materyallerle doğal diş görünümünü taklit eden ileri düzeyde estetik restorasyonlar elde etmek mümkündür ve bloklar milleme işleminden sonra sadace parlatma işlemi gerektirir ancak gerekli görüldüğünde fırınlanabilir.

Silika içerikli seramik bloklar ise **Cerec Blocs C**'ın ve **Vitablocs Real life**'dır. Özellikle anterior restorasyonlar için kullanılan bu materyaller dentin kor üzerine tabakalanmış translusent mine tabakası içerecek şekilde dizayn edilen translusensi, kroma ve parlaklık açısından doğal dişi taklit edebilen ve doğal diş yapısına benzer restorasyonların üretimini mümkün kılan materyallerdir. Restorasyonun rengi belirlendikten sonra restorasyon dizayn programı sayesinde blok içerisine doğru konumda yerleştirilerek restorasyon elde edilir (8,17).

## 2. Güçlendirilmiş Cam Seramik Bloklar

**Lösit ile güçlendirilmiş cam seramikler** Lösit kristalleri ilave edilmiş parçacıklarla dolu camlardır. Mikro yapıları, cam matrikse katılan doldurucu maddelerinin varlığıyla farklılık gösterir. Dental seramiklerde kullanılan ilk dolgu maddeleri, lösit adı verilen kristalli mineral parçacıklardır (8).

Dental seramikleri için doldurucu madde olarak lösit kullanmanın iki temel faydası vardır; İlki; ışığın kırılma indeksi feldspatik camlara çok yakındır; ki bu translüsensiyi korumak için önemli bir eşleşmedir. İkincisi, lösit çok daha hızlı bir oranda aşındırılır asitle pürüzlendirilir ve bu sayede 'selektif aşındırma' denilen olay yaşanır. Bu durum, rezin içerikli simanların materyalin içine girmesine izin verir iyi bir mikromekanik bağ oluşturulur.

Feldspatik ve lösit ile güçlendirilmiş seramiklerin camsı fazı önemli bir orandadır (% 55 ila 70). Bu da önemli bir translüsensi ve böylece diğer seramiklerden üstün estetik özellikler kazandırır. Mine ve dentinin optik özelliklerini en iyi taklit eden dental seramiklerdir. Ancak, bu özellikler restore edilen destek dişlerin bazı durumlarda renk maskelemesini gerçekleştiremeyebilir. Hasta başı CAD/CAM bloklarının en önemli estetik özelliklerine sahip olan bu seramikler, yüksek estetik sonuçları olan protetik restorasyonlarının gerçekleştirilmesi için önerilmektedir. Bu materyaller ile parsiyel restorasyonlar tam kron ve kavite restorasyonları yapılabilir (8,18,19).

**Lityum disilikat seramik bloklar;** Lösit ile güçlendirilmiş seramikler ile aynı iki fazlı yapıya sahiptirler. Bununla birlikte, kristal fazın oranı artar. Cam matriks, hacmin % 30'una indirgenmiştir. Seramik yapı oluşturulduktan sonra doldurucu madde parçacıkları cam nesnenin içinde büyütülür. Kazıma işleminden sonra özel bir ısıl işlem uygulanır ve bu da cam matriks içinde kristalitlerin çökelmesine ve büyümesine neden olur. Bloklar pre-kristalize edilmiş metasilikat fazında kazınırlar. Nihai bir kristalizasyon fırınlaması metasilikat kristallerini çözer, disilikat kristaller retiküle edilmiş bir büyüme geçirir ve bu da seramik gövdesini bir araya getiren bir tür ağ oluşturur. Bu materyal önemli klinik deneyime sahiptir.

Bu tip seramikler şu şekilde doldurulabilir;

- • Lityum disilikat
- • Lityum silikat ve zirkonyum dioksit

Lityum disilikat ile güçlendirilmiş seramikler iyi optik özelliklere ve çeşitli seviyelerde translüsensiye, farklı renk tonlarına ve gelişmiş bir bükülme dayanımına sahiptir. Güçleri ve yapısı iyi bir direnç sağlar, bunu ilk kırıklardan kaçınarak değil, kırılmanın yayılmasını önleyerek yapar. Tam bir kırılma elde etmek için geleneksel bir seramiğe kıyasla kırılması daha zordur. Mine ile bağlandıklarında, mekanik dirençleri oldukça yüksektir, zirkonyanın bükülme dayanımının yaklaşık % 70'ine ulaşırlar. Yaklaşık olarak 360 MPa esneklik direncine sahip opak bir kor yapı üzerine 95 MPa esneklik direncine sahip bir tabakalama porselen tabakası ile kombine üretilen tam seramik sistemler olarak üretilmiştir. Kor yapının translusensinin artırılması ile materyal monolitik olarak kullanılabilmiştir.

Esneklik direni, 360-400 MPa arasında olan materyal düşük kalınlıklarda bile yeterli direnci gösterebilmektedir. Böylece minimal invaziv veya preparasyon gerektirmeyen veneer restorasyonlar üretebilmek bu materyallerle mümkün hale gelmiştir (20,21). Ivoclar Vivadent tarafından üretilen **IPS e-max CAD** blokları diğer materyallerden farklı olarak posterior kronlarda ve abutment materyali olarak kullanılabilmektedir. Blokların yeni boyutlarıda mevcuttur. C16 büyük anterior dişlerde, B32 ise üç üyeli anterior ve premolar bölgedeki köprüler için kullanılabilir. Presleme tekniğinde olduğu gibi bu materyallerin ikinci premoların distaline uzanan üç üyeli köprülerde kullanımı önerilmemektedir. Abutment üretimi için ise fabrike olarak ortasında titanyum altyapının girişinin sağlandığı bir boşlukla üretilen bloklar mevcuttur. Böylece titantum taban millenen bloğa simante edilebilmektedir. Yine bu blokla titanyum tabanın üzerine tek parça üst yapıda tasarlanabilmektedir. Abutment dizaynı için önerilen zayıflamayı önlemek için boşluğun abutmentin merkezine gelecek şekilde tasarlanmasıdır. Abutment materyali olarak uzun dönem klinik çalışmalar mevcut değildir (22-26).

**Zirkonyum ile güçlendirilmiş silikat seramik bloklar;** Zirkonyum oksit ve lityum silikat cam seramikleri (ZLS) pre-kristalize (işlenmesi kolay ve farklı bir ara renkle) veya tamamen kristalize edilmiş (daha zor işleme, ancak son renk tonu ile) olarak mevcuttur. Seramiklerin cam fazında % 10 oranında çözünmüş zirkonyum dioksit ve çok ince lityum metasilikat ve lityum disilikat kristalleri içerirler (ortalama boyut: 0,5–0,7 µm). Oluşan kristaller lityum disilikat kristalitlerden 4 ila 8 kat daha küçüktür. Bu çift mikro yapı iki aşamalı bir süreçte elde edilir. Malzeme, sadece lityum metasilikat kristalleri içeren, pre-kristalize edilmiş olarak hazırlanır. Pre-kristalize edilmiş malzemenin işlenmesi kolaydır. Su soğutmalı kazıma işleminin ve restorasyonun tamamlanmasının ardından, son çift lityum silikat mikroyapısına 8 dakikada 840 °C'de bir fırınlama işlemi ile ulaşılır. Tamamen kristalize edilmiş halde, fırınlama işlemi gerekli değildir. ZLS daha yeni, ancak klinik olarak kanıtlanmış lityum disilikat cam seramikler ile karşılaştırılabilir özelliklere sahiptir (8,22-26).

Bükülme direnci 360-400 MPa arasında değişen lityum disilikat seramiklere karşın Vita ve Dentsplay firması tarafından yeni geliştirilen bloklar **Vita Suprinity, Suprinity FC ve Dentsplay Celtra Duo**'dur. Genel olarak zirkonyumla güçlendirilmiş lityum silikat seramikler ağırlık olarak %10 yüksek derecede dağınık zirkonya partikülleri içermektedir. Yüksek orandaki cam yapı sayesinde istenilen düzeyde transulesensi ve opalusens sağlamak bu materyallerle mümkündür. Zirkonya, seramiklerin çekirdeklenme reaksiyonu için termodinamik başlatıcı ajan olarak yapıya dahil edilmiştir. Böylece 500-800 nm büyüklüğünde düzgün şekillenmiş alt yapı oluşturulmuştur. Güçlendirilmiş Lityum silikat seramikler kırılgan bir mikroyapıya sahip olsalar da, kenar bölgelerde iyi stabilite ve üretim kolaylığı sağlarlar. Kristalize olduklarında 420 MPa değerinde esneklik direncine sahiptirler.

Silikat ya da lityum disilikat seramikler için yapılacak tam kron bir restorasyon için ise minimum kalınlık 1,5 mm fissürlerde, 1,5 mm tüberküllerde, basamak bölgesinde (shoulder ya da chamfer) 1,0 mm, veneer restorasyonlar için 0,2-0,3 mm, servikal ve insizal için 0,5-0,7 mm olmalıdır (27).

## 3. Hibrit Seramik Bloklar

**Lava paradigm** Lava Z 100 kompozit materyalinden 1992 yılında üretilmiş bir bloktur. Yapılan klinik çalışmalarda % 82 başarı oranına sahiptir. Zirkonyum ve silika doldurucu içeren % 85 ağırlığında polimer bir matriksten oluşmaktadır. Materyalin esneklik direnci 150 MPa'dır. İnley onlay ve tam kronlar için endikedir. Rutin olarak kullanılmamaktadır.

Üretici firma tarafından hibrid seramik olarak tanımlanan **Vita Enamic** polimerle güçlendirilmiş seramik bir materyaldir. Materyalin esas yapısını gözenekli bir yapıya sahip seramik ağ oluşturur. Yaklaşık kütlenin % 86'sıdır ve bu gözenekli yapıya polimer bir ağla infiltre edilerek yapı güçlendirilmiştir. İki yapıda birbirine tam olarak penetre olmuştur. Bükülme direnci yaklaşık olarak 150 MPa'dır. Hibrid yapısı nedeniyle konvansiyonel seramiklere göre kenar yüzeylerde daha stabildir. Kazıma işleminden sonra herhangi bir fırınlama işlemi gerektirmez ve özel olarak üretilmiş olan cilama setleri ile bitirme işlemi yapılır. Materyal inley-onlay parsiyel kronlar ve tam kronlar için endikedir. Blok adeziv simantasyona uygundur. 60 saniye asitleme işlemi ve 60 saniye silanizasyon işlemi ile simantasyon yapılabilir. Ayrıca blok için T (translusent) ve HT (yüksek translusent) seçenekleri mevcuttur. Materyal için uzun dönem klinik çalışmalar mevcut değildir.

**Lava ultimate** kompozit esaslı bir materyaldir. Materyal ağırlığının % 80'ini oluşturan birbiri içine geçmiş polimerik matriks içine yerleştirilmiş seramik partiküllerinden oluşmaktadır. Üretici firma seramik partiküllerinin nano ölçekte zirkonyum (4-11 nm) ve silika (20 nm) demetlerinden oluştuğunu belirtmiştir. Materyalin esneklik direnci 200 MPa'dır. Polimer yapısı sebebiyle fırınlanamaz. Silika seramiklere kıyasla dahi iyi bir kenar stabilitesi sağlarlar. İnce kalınlıklarda dâhil yeterli direnci göstermekle birlikte okluzal veneerler gibi preparasyon yapılmayan restorasyonlar için kullanılabilir. Fakat minimum materyal kalınlığı üretici firma tarafından konvesiyonel silika seramiklerle aynıdır. Bu sebeple preparasyon yapılmayan restorasyonlar için önerilmez. Materyal adeziv simantasyona uygudur. 20-50 µm partikül boyutunda aliminyum oksit tozlarıyla kumlandıktan sonra dikkatli şekilde alkol banyosu, kurulama ve silanizasyon işleminden sonra simantasyon yapılabilir. Restorasyonlara ayrıca kompozit materyallerle ek yapılabilmektedir (28). Bu materyal üretici firmanın önerileri doğrultusunda kron restorasyonları için uygun değildir (8). Materyalin öncüsü olan Paradigm MZ 100 için yapılan üç yıllık klinik çalışmalar, materyalin silika seramiklerlerle benzer başarı oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (29). Lava ultimate için ise uzun dönem klinik çalışmalar mevcut değildir.

## 4. Zirkonyum Oksit ve Alüminyum Oksit Seramik Bloklar

**Incoriz ZI** zirkonyum oksit seramik, **In-ceram YZ** ise yitriumla kısmen stabilize zirkonyum dioksit seramiktir. Materyaller parsiyel olarak sinterlenmiş şekilde üretilmiştir. Kazıma işleminden sonra sinterleme işlemi gerekmektedir. Materyaller yüksek esneklik direncine (900 MPa) sahiptir. Alt yapı materyali olarak kullanılmaktadır. Incoris ZI ile herhangi bir veneering porseleni kullanılabilir. In-ceram YZ ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda vita VM 9 porseleni

kullanılır. Materyal anterior ve posterior kronlarda, maksimum iki gövde içeren köprülerde, teleskop kron uygulamalarında ve bir premolar boyutunda kanat içeren restorasyonlarda kullanılabilmektedir.

**In-ceram AL** alüminyum oksit seramik bloklardır. Materyal parsiyel olarak sinterlenmiş şekilde üretilmiştir ve sinterleme işlemi gerektirir. Sinterleme işleminden sonra büzülme meydana gelmektedir. In-ceram YZ ye göre daha translusent olmakla birlikte esneklik direnci yaklaşık olarak 500 MPa'dır. Teleskop kronlar, anterior posterior kronlar ve 1 üyeden daha fazla gövdesi olmayan köprü uygulamalarında kullanılabilmektedir.

**Ips e-max ZirCAD** yüksek esneklik direncine sahip (≥900 MPa) tipik bir zirkonyum oksit seramiktir. Alt yapı materyali olarak kullanılır. Blok parsiyel olarak sinterlenmiş şekilde kazındıktan sonra sinterleme işlemi gerektirir. Sinterleme işleminde materyalde büzülme oluşur. Layering ya da pressing işlemi ile üst yapı hazırlanır. Layering porseleni olarak IPS e-max Ceram layering seramik, preslenebilir seramik olarak ise pressed IPS e-max ZirPress kullanılabilir. Blok anterior ve posterior çok üyeli köprülerde, implant üstü kron ya da köprülerde ve inley restorasyonlarında endikedir.

## 5. İnfiltre Seramik Bloklar

İnfiltre seramikler interpenetre faz bileşikleri olarak adlandırılmaktadır. Pöroz yapıdaki Vita In-Ceram materyaller alt yapı üretilmek üzere millenmektedir. Daha sonra kazınan blok, fırınlanarak yaklaşık olarak 100 kat daha güçlü alt yapı elde edilir ve veneering porseleni ile restorasyon tamamlanır. Bu materyaller içeriklerine göre farklı mekanik ve fiziksel özellikler sergilerler. Ağzın değişik bölgeleri için dizayn edilmiş üç tip blok mevcuttur. **Vita In-Ceram Spinel** en translusent blok olup, yaklaşık bükülme direnci 350 MPa'dır ve anterior kronlar için endikedir. **Vita In-Ceram Alumina** orta derecede translusensiye sahip olup bükülme direnci 450-600 MPa'dır ve anterior köprüler ve anterior, posterior kronlar için endikedir. **Vita In-Ceram Zirconia** ise düşük translusensiye sahip olup bükülme direnci 700 MPa'dır ve üç üyeli anterior ve posterior köprüler ve kronlar için endikedir.

## 6. Polimer Bloklar

**Cerec Incoris model** poliüretan içerikli model üretimi için tasarlanmış bloklardır. **Vita Temp. Monocolor** ve **Vita temp. Multicolor** mikro doldurucularla güçlendirilmiş poliakrilik rezin materyallerdir. Materyalin esneklik direnci 80 MPa'dır ve geçici restorasyonlar ile diagnostik restorasyonlar için kullanılmaktadır. Materyal metil-metakrilat içermez ve ginvgival dokuda iritasyon oluşturmaz. **Cad- Waxx** ve **İvoclar Ips acryl Cad** metal kron ya da köprülerin alt yapılarının dökümü ya da preslenebilir sistemler için üst yapı modelaj materyali olarak kullanılan akrilik materyallerdir. Modelaj mumuna göre daha rijit ve dirençli materyallerdir. Diğer bir avantajı ise materyal kalınlığının homojen ve minimum şekilde tasarlanabilmesidir. Materyal modelaj mumu yerine kullanılabildiği gibi, üretilecek olan final restorasyonun dizayn ve herhangi bir olumsuzluk açısından kontrolü içinde kullanılabilir. **Telio cad** ve **Merz dental artbloc** geçiçi restoras-

yonlar için üretilmiş monokromatik akrilik (PMMA) bloklardır. Materyaller homojen bir yapıya sahiptir ve uzun dönem geçici restorasyonlar için kullanılabilir. İki gövdeli anterior ve posterior köprüler ve kronlar için kullanılabilir. Esneklik dirençleri 90 MPa'dır.

## 7. Kıymetsiz Metal Alaşım Bloklar

Sabit protezlerde kazınabilir metaller arasında esas olanlar kobalt-krom alaşımları (Co-Cr) ve titanyumdur. Maliyet dahil çeşitli nedenlerle, değerli metal alaşımları kazıma işlemi için kullanılmaz. Mevcut bloklar, hızlı işleme ve kazıma frezlerinin düşük hasar kaybı için çok yumuşak olarak pre-sinterize bir formdadır. Bu bloklar, katı ancak hassas ve yumuşak bir malzeme elde etmek için izostatik basınçla metal tozu sıkıştırması ile oluşturulmaktadır. Hazırlanan protetik parçanın gerekli mekanik özelliklerini elde etmek için son işlem gereklidir. Sinterleme adı verilen bu işlem, harici basınç uygulanarak veya uygulanmadan yapılan bir ısıl işlemdir. Sinterleme,her bir partikül veya bir gözenekli cisim azami kompaktlık durumuna doğru hareket etme anlamında bazı özelliklerinde değişiklik yapar.

Millenebilir Co-Cr alaşımları, kayıp mum tekniği ile oluşturulan ve Co-Cr alaşımlarından elde edilen vakalar için aynı endikasyonlara sahiptir. Ayrıca üreticiler henüz implant komponentlerinin (abutment) elde edilmesi ile ilgili bilimsel kanıtlar gösterememektedir.

Malzemeyi seçerken, özellikle ağızda hâlihazırda bulunan metal restorasyonlarda, çeşitli metaller arasındaki elektrokimyasal korozyon olayları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bloklar ile metal alt yapılar ve metal-seramik restorasyonlar üretilebilir. Bununla birlikte, seramik kron ptotezleri için dental teknisyenlerin müdahalesi düşünüldüğünde hasta başı CAD/CAM sistemi kapsamı dışında tutulabilir.

Amann Girrbach, kuru öğütme ile şekillendirilmiş pre-sinterize Co-Cr'den yapılmış **Sintron** isimli bir bloğu pazarlamaktadır. Bloğun su spreyi ile işlenmesi, su ile temas ettiğinde dağıldığı için imkânsızdır. Dentsply çok uzun olmayan bir süre önce **Crypton** adında bir blok üretmiştir. Bu blokta Sintron'un aksine, öğütme işlemi, havada asılı kalan Co-Cr mikro partiküllerinin toksisitesini önlemek için kapalı bir devrede bir su ve yağ spreyi gerektirir (8).

**InCoris CC** presinterize Co-Cr içerikli Cerec MC XL ile ıslak milleme işlemiyle işlenebilen bir bloktur. Pre-sinterize zirkonya bloklarda olduğu gibi materyal final boyutlarına göre daha büyük millenip bir inert gaz atmosferinde (argon) sinterlenerek orijinal boyutlarında hazırlanır. 4 üyeli köprülerin üretimi için uygun materyallerdir.

## 8. Translusent Zirkonyum Oksit Seramik Bloklar

**InCoris TZI** parsiyel sinterlenmiş translusent zirkonyum seramik bloktur. Kazıma işleminden sonra materyal için sinterleme işlemi zorunludur. Sinterleme işlemini takiben materyale % 30'luk bir büzülme meydana gelmektedir. Monolitik kullanılabilmekle birlikte, tam kron ve 9 üyeye kadar köprülerin yapımını ola-

naklı kılmaktadır. Farklı boyutlarda mevcut olmakla birlikle en uzun blok 55 mm uzunluğundadır ve sinterleme işleminden sonra %30'luk bir büzülmeye uğrar. Incoris hasta başı uygulamalar için kullanılabilen enteresan bir materyaldir. Hızlı sinterleme fırınları ile (inFire HTC speed) sinterlenebilmektedirler. Zirkonya için 60 dakikalık hızlı sinterleme programı ve 10 dakikalık süper-hızlı-sinterleme opsiyonları mevcuttur. Materyal içeriği ve fırınlama sıcaklığı gibi etkileri materyalin fiziksel özelliklerini etkilemektedir (30,31).

## RETORASYON TİPLERİ VE KULLANILAN MATERYALLERİN KLİNİK BAŞARILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta başı (Chair-side) CAD/CAM sistemleri ile yapılan restorasyonlar için uzun dönem sonuçları başarılı birçok materyal seçeneği mevcuttur. Bu materyaller estetik ve yüksek dirençli seramikler, geçici ve daimi restorasyonlar için kullanılabilen kompozit rezinler ve kullanımı ve cilalama işlemleri kolay olan nanoseramiklerdir. Her bir materyal farklı klinik uygulamalar için üretilmiş olup farklı özelliklere sahiptirler. Chair-side CAD/CAM sistemleri ile yapılan restorasyonlar diğer yöntemlerle (layering veya veneering) yapılan restorasyonlara göre daha homojen yapıya sahip olup, yapılarında pöroz ya da boşluk içermezler. Bu materyaller maksimum fiziksel özellikleri sergileyebilirler ancak yapılan milleme işlemi diğer yöntemlere göre materyalin özelliklerini minimal düzeyde de olsa etkiler (15). Restorasyon tipi göz önüne alındığında, en düşük başarı oranı endokronlarda gözlemlenmiştir (32).

Preparasyon kalitesi marjinal uyumu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalar, preparasyon dizayn ve hatalarının restorasyonun başarısını etkilediğini göstermiştir. En çok yapılan hatalar ise marjin kenarlarında bırakılan sivri yüzeylerdir. Kazıma sistemlerinin frez çap ve genişlikleri bu sivri noktaları taklit edebilecek düzeyde değildir ve restorasyon uyumu bozulur (33). Buna rağmen konvansiyonel yöntemlerle yapılan tam seramik restorasyonlar ve chair-side sistemlerle yapılan tam seramik restorasyonları marjinal uyumları arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Teorik olarak 25-40 µm'luk bir siman aralığı başarı için gerekli faktör olarak görülse de rezin esaslı simanlarla yapıştırılan restorasyonlarda 120 µm'luk bir marjinal açıklık klinik olarak kabul edilmektedir ve 160 µm'luk marjinal açıklığa sahip restorasyonların bile uzun dönem başarılı olabileceği belirtilmiştir (34).

En eski chair-side materyal olan Vitablock Mark II ile yapılan bir çok klinik çalışma mevcuttur. 794 hastaya uygulanan 2328 inley ve onley restorasyonların klinik başarısının 9 yıllık takibi sonucunda ilk 5 yıllık periyotta başarı oranı % 97,4 ve 9 yıllık takipte başarı oranı % 95,5 olarak tespit edilmiş, 35 restorasyonda başarısızlık görülmüştür (35).

108 hastada uygulanan 200 restorasyonun 10 yıllık takibi sonucunda başarı oranı % 90,4 olarak tespit edilmiştir (36).

1011 restorasyonun 17 yıllık takibi sonucunda başarı oranı % 88,7 olarak gözlenmiştir. 5 yıl sonunda başarı oranı % 95 iken, 7 yıl sonunda bu oran % 91,6,10 yıl sonunda %90 olarak tespit edilmiştir (37).

29 klinik çalışmayı içeren sistemik bir derlemede ise hastalara 2862 inley restorasyonu uygulanmış ve 4 yıllık takip sonucu başarı oranı % 97,4 olarak tespit edilmiştir. Bu restorasyonlarda esas başarısızlık sebebinin ise restorasyonlarda meydana gelen kırıklar olduğu, daha nadir olarak da kök kırıkları, desimantasyon ve postoperatif hassasiyet olduğu belirtilmiştir (38).

Lösitle güçlendirilmiş seramik bloklarla üretilen restorasyonların klinik başarılarıyla ilgili az sayıda literatür mevcuttur. Molar dişler üzerine uygulanan onlay restorasyonların 3 yıllık takibi sonucu başarı oranı % 97 olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre okluzal marjindeki siman aşınmasının başarı için kritik bir faktör olduğu belirtilmiştir (39).

3 yıllık takip sonucunda simantasyon için kullanılan simanın (self etching ya da self adeziv) klinik başarı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (40).

IPS Empress restorasyonların klinik başarısının değerlendirildiği 6 klinik çalışmada inley-onlay restorasyonların uzun dönem, 4,5 yıllık takipte başarı oranı % 96, 7 yıllık takipte ise başarı oranı % 91 olarak tespit edilmiştir. 3 klinik çalışmada ise IPS Empress tam kron restorasyonların 3-3,5 yıllık takip sonucu başarı oranı % 92-99 olarak tespit edilmiş ve esas başarısızlık nedeninin restorasyonda meydana gelen kırıklar olduğu belirtilmiştir (41).

Lityum-disilikat (**e-max CAD**) seramiklerle yapılan bir çalışmada ise 34 hasta da 41 tam kron restorasyonlar değerlendirilmiştir. 2 yıllık takip sonucunda 1 restorasyonda sekonder çürük ve 2 restorasyonda dişlere kanal tedavisi uygulanmıştır (42). Yine lityum-disilikat seramik kullanılarak yapılan 100 restorasyonun 4 yıllık takibi sonucu restorasyonlarda herhangi bir başarısızlık tespit edilmemiştir (15).

Hibrit seramik restorasyonların uzun dönem klinik başarısını inceleyen bir çalışmada ise 40 adet Paradigm MZ100 ve Vitablocks Mark II ile yapılan inley restorasyonların 10 yıllık takip sonucu sadece Vitablocks Mark II kullanılan bir hasta da iki hafta içinde geçen postoperatif hassasiyet gözlemlenmiştir. Hibrit kompozitlerle yapılan restorasyonlarda anlamlı renk değişikliği meydana geldiği tespit edilmemiştir. Seramik 5 restorasyonda ise kırık tespit edilmiştir. Güncel birçok materyalle ilgili uzun dönem klinik takip çalışması ise mevcut değildir (40).

Bu bölümün sonunda güncel olarak kullanılan hasta başı CAD/CAM materyallerinin endikasyonları, mikro yapıları, optik özellikleri ve üretici firmalar ile ilgili bilgiler tablo 1 ve tablo 2 de gösterilmektedir (8).

## SONUÇ

Dijital diş hekimliğinde sürekli olarak yeni materyaller ve üretim teknikleri geliştirilmektedir. Bu materyallerin fonksiyonel ve estetik özelliklerinin maksimum düzeyde kullanılabildiği en doğru restorasyon tipi ve üretim prosedürünü takip edebilmek hekimler için zorlu bir süreçtir. Hızla gelişen yeni üretim teknikleri ve materyallerin dijital diş hekimliğine entegre olduğu günümüzde, hekimler hastalar için yüksek kaliteli ve uzun dönem kullanılabilir restorasyonların üretilebileceği doğru tedavi ve iletişim basamaklarını takip ettiğinden emin olmalı ve bilgilerini sürekli güncellemelidir.

Tablo 1: Hasta başı CAD/CAM seramik materyallerinin karakteristik özellikleri

| | Feldspatik ve lösit ile güçlendirilmiş seramikler | Lityum disilikat ve zirkonyum oksit ve lityum silikat ile güçlendirilmiş seramikler | Zirkonya |
|---|---|---|---|
| **Mikro yapısı** | Cam matriks + kristal doldurucular (Feldspar – lösit) | Glassy matriks + lityum disilikat zirkonyum oksit ve lityum silikat | Polikristalin |
| **Bükülme dayanımı** | Düşük (160 MPa yapıştırmadan önce) | Yüksek (370 – 420 MPa yapıştırmadan önce) | Çok yüksek (800- 1200 MPa) |
| **Optik özellikleri** | Mükemmel | İyi | Orta - zayıf |
| **Yapıştırılma özelliği** | Mükemmel | Mükemmel | Orta - zayıf |
| **Endikasyonları** | Veneer<br>İnlay<br>Onlay<br>Overlay<br>Kron<br>Endokron<br>Black V kavite | Inlay<br>Onlay / Overlay<br>Veneer<br>Kron<br>Endokron<br>Black V kavite<br>Anterior köprü (az üyeli)<br>Bireysel Abutment | Kron<br>Köprü |
| **Avantajları** | Klinik deneyim (uzun süreli kullanım)<br>Estetik<br>Geniş renk seçeneği<br>Işık geçirgenliği (Tranlüsensi) | Klinik deneyim (uzun süreli kullanım)<br>Estetik<br>Geniş renk seçeneği<br>Işık geçirgenliği (Tranlüsensi)<br>Mekanik direnci | Mekanik direnci |
| **Dezavantajları** | Kısmen kırılganlık<br>Işık geçirgenliği (Tranlüsensi) | Geleneksel feldspatiklere göre daha az ışık geçirgenliği | Estetik<br>Işık geçirgenliği<br>Uygulaması |
| **Ulaşılabilir bloklar** | Mark II (Vita)<br>Triluxe / Triluxe Forte (Vita)<br>Real Life (Vita)<br>Cerec bloc / Cerec PC (Sirona)<br>Empress CAD (Ivoclar-Vivadent) | e.max CAD (Ivoclar-Vivadent)<br>Suprinity/ Suprinity FC (Vita)<br>Celtra (Dentsply) | Bruxzir (Bruxzir)<br>YZ HT (Vita) |

Tablo 1: Hasta başı CAD/CAM rezin materyallerinin karakteristik özellikleri

| | PMMA | Rezin Kompozit | Nanoseramik | PICN |
|---|---|---|---|---|
| **Mikro yapısı** | Rezin polimer | İnorganik dolduruculu rezin matriks | Nanoseramik dolduruculu rezin matriks | Seramik ağsı yapıya polimer infiltresi |
| **Bükülme dayanımı** | Çok zayıf | Zayıf | Zayıf | Zayıf |
| **Optik özellikleri** | Zayıf | Zayıf | Orta | Orta |
| **Yapıştırılma özelliği** | Mükemmel | Mükemmel | Mükemmel | Mükemmel |
| **Endikasyonları** | Geçici restorasyonlar:<br>Inlay<br>Onlay<br>Veneer<br>Kron<br>Köprü (az üyeli) | Geçici restorasyonlar:<br>Inlay<br>Onlay<br>Veneer<br>Kron<br>Köprü (az üyeli) | Inlay<br>Onlay<br>Overlay<br>Veneer<br>Kron (Lava Ultimate hariç)<br>Köprü (az üyeli) | Inlay<br>Onlay<br>Overlay<br>Kron |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Avantajları** | Hızlı uygulanabilirlik Hızlı milleme Direkt kompozit tamiri | Hızlı uygulanabilirlik Hızlı milleme Direkt kompozit tamiri | Hızlı uygulanabilirlik Hızlı milleme Direkt kompozit tamiri İyi mekanik özellikler | Hızlı uygulanabilirlik Hızlı milleme İyi mekanik özellikler |
| **Dezavantajları** | Estetik | Estetik | Sürdürülebilirlik Estetik (+/-) | Sürdürülebilirlik Estetik |
| **Ulaşılabilir bloklar** | Telio CAD (Ivoclar-Vivadent) Sinergia block tempo Multi (Nobil Metal) Sintodent (Sentis) | CAD Temp mono/ multicolor (Vita) | Ultimate (Lava) Cerasmart (GC) Ambarino High class (Creamed) Shofu block HC (Shofu) | Enamic (Vita) |

## KAYNAKLAR


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

**2**. Duret F, Preston JD. CAD/CAM imaging in dentistry. Curr OpinDent 1991;1(2):150-154.

**3**. Andersson M, Ogden A. A new all ceramic crown: a densely sintered, high purity alumina coping with porcelain. Acta Odontol Scand .1993;51(1):59-64.

**4**. Andersson M, Carlsson L, Persson M, Bergmann B. Accuracy of machine milling and spark erosion with a CAD/CAM system.J Prosthet Dent 1996;76(2):187-193.

**5.** Li RW, Chow TW, Matinlinna JP. Ceramic dental biomaterials and CAD/CAM technology: state of the art. J Prosthodont Res 2014;58:208-16.

**6.** Nguyen JF, Migonney V, Ruse ND, Sadoun M. Resin composite blocks via high-pressure high-temperature polymerization. Dent Mater 2012;28:529-34.

**7.** Ruse ND, Sadoun MJ. Resin-composite blocks for dental CAD/CAM applications. J Dent Res 2014;93:1232-4.

**8.** Lambert H, Durand JC, Jacquot B, Fages M. Dental biomaterials for chairside CAD/CAM:State of the art. J Adv Prosthodont 2017;9:486-95.)

**9.** Fasbinder DJ. Clinical performance of chairside CAD/CAM restorations. JADA 2006;**137**(Suppl):22-31.

**10.** Mormann WH, Brandestıini M. (2006). The fundemental inventive principles of CEREC CAD/CAM. In: Mörman WH. State of the art of CAD/CAM restorations. 20 years of CEREC.New Malden: Quintessence Publishing Co. Ltd. 1-9.

**11**. Mormann WH. The evolution of the CEREC system. J Am Dent Assoc 2006;**137**(suppl):7-13.

**12.** Gart C, Zamanian K. On the rise: U.S. dental CAD/CAM markets to experience rapid growth through. J Dent Technol 2009;26(4):8-10.

**13.** Seghi RR, Sorensen JA. Relative flexural strength of six new ceramic materials. Int J Prosthodont 1995;8(3):239-246.

**14.** Mclaren E, Giordano R. Zirconia-based ceramics: material properties, esthetics, and layering techniques of a new veneering porcelain, VM9, high-alumina frameworks. Quintessence Dent Technol 2005;28:1-12.

**15.** Fasbinder DJ. Chairside CAD/CAM: an overview of restorative material options. Compend ContinEduc Dent 2012;33(1):52-58.

**16.** Kelly JR. Dental ceramics: what is this stuff anyway? J Am Dent Assoc 2008;139:4-7.

**17.** Ahlers MO, Blunck U, Hajto J, Probster L, Frankenberger R. Guidelines for the preparation of CAD/CAM ceramic inlays and partial crowns. Int J Comput Dent 2009;12(4):309-325.

**18.** Kelly JR. Dental ceramics: current thinking and trends. Dent Clin North Am 2004;48:513-30.

**19.** Kelly JR, Benetti P. Ceramic materials in dentistry: historical evolution and current practice. Aust Dent J 2011;56:84-96.

**20.** Giordano R, Mclaren EA. Ceramics overview: classification by microstructure and processing methods. Compend Contin Educ Dent 2010;31(9):682-688.

**21**. Mclaren, EA, Whiteman YY. Ceramics: rationale for material selection. Compend Contin Educ Dent 2010;31(9):666-672.

**22.** Ma L, Guess PC, Zhang Y. Load-bearing properties of minimal-invasive monolithic lithium disilicate and zirconia occlusal onlays: finite element and theoretical analyses. Dent Mater 2013;29:742-51.

**23.** Pieger S, Salman A, Bidra AS. Clinical outcomes of lithium disilicate single crowns and partial fixed dental prostheses: a systematic review. J Prosthet Dent 2014;112:22-30.

**24.** Nawafleh N, Hatamleh M, Elshiyab S, Mack F. Lithium disilicate restorations fatigue testing parameters: A systematic review. J Prosthodont 2016;25:116-26.

**25**. Rinke S, Rödiger M, Ziebolz D, Schmidt AK. Fabrication of Zirconia-Reinforced Lithium Silicate Ceramic Restorations Using a Complete Digital Workflow. Case Rep Dent 2015;2015:162178.

**26.** Denry I, Kelly JR. Emerging ceramic-based materials for dentistry. J Dent Res 2014;93:1235-42.

**27.** Zimmermann M, Mehl A, Reich S. New CAD/CAM materials and blocks for chairside procedures. Int J Comput Dent 2013;16(2):173-181.

**28.** Koller M, Arnetzl GV, Holly L. Lava ultimate resin nano ceramic for CAD/CAM: customization case study. Int J Comput Dent 2012;15(2):159-164.

**29.** Fasbinder DJ, Dennıson JB, Heys DR, Lampe K. The Clinical performance of CAD/CAM-generated composite inlays. JADA 2005;136(12):1714-1723.

**30.** Denry I, Kelly JR. State of the art of zirconia for dental applications. Dent Mater 2008;24(3):299-3007.

**31.** Kollmuss M, Jakob FM, Kirchner HG, Ilie N, Hickel R, Huth, KC. Comparison of biogenerically reconstructed and waxed-up complete occlusal surfaces with respect to the original tooth morphology. Clin Oral Invest 2013;17(3): 851-857.

**32.** Bindl A, Richter B, Mormann WH. Survival of ceramic computer-aided design/manifacturing crowns bonded to preparations with reduced macroretention geometry. Int J Prosthodont 2005;18(3):219-224.

**33**. Renne W, Mcgill ST, Forshee KV, Defee MR, Mennito SA. Predicting marginal fit of CAD/CAM crowns based on the presence or absence of common preparation errors. J Prosthet Dent 2012;108(5):310-315.

**34.** Harsono M, Simon JF, Stein JM, Kugel G. Evolution of chairside CAD/CAM dentistry.Tex Dent J 2012;130(3): 238-244.

**35.** Posselt, A, Kerschbaum T. Longevity of 2328 chairside Cerec inlays and onlays. Int J Comput Dent 2003;6(3):231-248.

**36.** Otto T, De Nisco S. Computer-aided direct ceramic restorations: a 10 year prospective clinical study of Cerec CAD/CAM inlay and onlays. Int J Prosthodont 2002;15(2):122-128.

**37.** Reiss B. Clinical results of Cerec inlays in a dental practice over a period of 18 years. Int J Comput Dent 2006;9(1):11-12

**38.** Martin N, Jedynakiewicz NM. Clinical performance of Cerec ceramic inlays: a systematic review. Dent Mater 1999;15(1):54-61.

**39.** Guess PC, Strub JR. All-ceramic partial coverage restorations-midterm results of a 5 year prospective clinical split-mouth study. J Dent 2009;37(8): 627-637.

**40.** Fasbinder DJ, Dennison JB, Heys D. Clinical evaluation of CAD/CAM- generated composite inlays: ten-year report. J Dent Res 2011;90 Abstract 0378.

**41.** El-Mowafy O, Brochu JF. Longevity and clinical performance of IPS-Empress ceramic retorations-a literature review. J Can Dent Assoc 2002;68(4):233-237.

**42.** Reich S, Fischer S, Sobotta B. A preliminary study on the short-term efficacy of chairside. Computer-aided design computer-asisted manufacturing-generated posterior lithium disilicate crowns. Int J Prosthodont 2010;23(3):214-216.

CHAPTER 21

# BİTKİSEL İLAÇLARA GENEL YAKLAŞIM VE "FİTOTERAPİ"

**Hüseyin GÜNGÖR[1], Tuğba DEMİR[2]**

## Giriş

"Fito-" ön eki bitki; "terapi" terimi ise tedavi anlamına gelmektedir. Dolayısıyla "Fitoterapi" terimi kısaca "bitkilerle yapılan tedavi" olarak tanımlanmaktadır. Bitkilerin (tıbbi ve aromatik bitkiler) çeşitli kısımlarını, salgıladığı reçine, balzam, zamk gibi eksüdatları, ekstraktları, mumlar, uçucu ve sabit yağları, mantarları, alg ve likenleri kullanarak çeşitli formlarda hazırlanan bitkisel preparatlarla hastalıklardan korunma ve sağaltım amacıyla fitoterapiden faydalanılmaktadır. Fitoterapinin temeli bilimsel araştırmalara ve klinik çalışmalara dayanmaktadır.

İnsanlar tarih boyunca, doğadaki bitkileri farklı işlemlerden geçirmiş ve birçok hastalık için tedavi amacıyla kullanmışlardır. Fakat özellikle son zamanlarda insanların doğal ve sağlıklı yaşam arzusu ile birlikte yaşlanmayı geciktirme eğilimleri doğrultusunda daha çok bitkisel ürünlerin, gıda takviyelerinin, tıbbi çayların ve bitkisel ilaçların kullanımında artış görülmektedir.

Bilim ve teknolojinin gelişmesi sonucu sentetik ilaçlar doğal ilaçların yerini almış, bilge kişilerin yıllardan beri gelen birikimleriyle kullanılan tıbbi bitkiler kocakarı ilaçları olarak tanımlanmıştır.

AB ülkeleri ve ABD' de bitkisel ürünlerin ilaç gibi kullanılmaya başlanması, bu ürünlerin analiz ve kontrollerinin ilaç gibi yapılamadığı gerçeğini ortaya çıkarmış ve bitkisel ürünler ilaç dışında farklı bir kategoride değerlendirilmeye başlanmıştır (nutrasötik, gıda takviyesi). Bitkisel ürünlerin aslında ilaç olarak ele alınması yerinde olacaktır. Standardize edilerek üretilmiş bitkisel ilaçlar ancak uygun dozda ve doğru zamanda kullanıldıklarında istenilen etkiyi gösterebilmektedirler.

## Bitkisel İlaçlara Artan İlgi

II. Dünya savaşından sonra kimya endüstrisindeki gelişme ilaç sektörüne de yansımış, antibiyotikler, kortikosteroitler ile ivme kazanmış ve sentetik ilaçların keşfedilerek pazara sürülmesi ile büyük bir aşama kaydetmiştir.

Gelişen modern tedavi kavramı içerisinde öne çıkan hususlardan biri, etkili bir tedavi için gerekli olan dozun devamlılığının sağlanabilmesidir.

Birçok nedene (yetiştirildiği yer, iklim, yetiştirme ve işleme şekli gibi) bağlı olarak bitkisel ilaçların bileşimi değiştiği için etkinliğinin devamlılığı da sağlanamamaktaydı. Bu dönemlerde, tedavide kullanılmak üzere bitkilerden izole edilebilen bitki bileşenlerinin büyük bir çoğunluğu, o zamanların mevcut fitokimyasal teknikleri ile nispeten basit bir şekilde tuz-baz değişimi ile diğer bitki bileşenle-

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji, Sivas
2 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi, Sivas

rinden ayrıştırılabilen alkaloid yapısında olmuştur (atropin, morfin, papaverin, efedrin, kafein vd.). Eski hekimler için bitkinin tek etkili bileşeni alkaloidlerdi: (bitkinin alkoloidi). Etken maddenin amaçlanan miktarda verilebilmesi ve kontrollü bir biyolojik cevap sağlanabilmesi bakımından da avantaj sağlıyordu. 1980' li yılların ikinci yarısından itibaren, geliştirilen fitokimyasal ayrıştırma ve analiz teknikleri ile bitkilerin bileşimleri çözümlenmeye başlanmış, biyolojik yöntemlerdeki (mikrobiyolojik, biyokimyasal, in vitro, in vivo) gelişmeler ile bitki özütleri ve bileşenlerinin etkinliği araştırılabilmiştir. Fitokimyasal ve biyolojik yöntemlerdeki bu gelişmeler geleneksel halk ilaçlarına olan ilgiyi de artırmıştır.

Hastalıkların etiyolojisi ile ilgili bilgiler arttıkça bitkisel ilaçların olası etkileri daha detaylı ve etkili bir şekilde araştırılmaya ve tartışılmaya başlanmıştır. Ayrıca bitkisel ilaçların patojenler üzerindeki etkisini araştıran yöntemler ile fitokimyasal teknikler kombine edilerek bitkisel ilaçlardaki etkili bileşenler de tanımlanabilmektedir.

## Biyolojik Aktivite Yönlendirmeli Fraksiyonlama-BAYF

BAYF çalışmaları bitkilerdeki etkin bileşenlerin diğer bileşenlerden yarılması ile etkinin azaldığı ya da tamamen etkisiz hale geldiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bitkiden ayrıştırılan etkin maddenin tek başına uygulanması ile bitki özütü uygulandığında görülmeyen bazı yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, bazı durumlarda etkili maddelerin tek başına uygulanması yerine karışım halinde, yani ya ham bitki özütü ya da kısmen saflaştırılmış fraksiyon halinde uygulanması tercih edilmektedir. Örneğin laden (*Cistus laurifolius*) üzerinde yürütülen bilimsel çalışmalarda çok sayıda biyolojik etkisi (antienflamatuar, aneljezik, antiülser, anti-Helicobacter, antihepatotoksik, antioksidan, antidiyabetik, antimikrobiyal, antikolinerjik, antihipertansif, immünomodülatör) ortaya konulmuştur. Dünyada yaklaşık bir milyon bitki türü varlığı tespit edilmiş olup bunlarında beşyüzbini tanımlanmıştır.

Her bir bitki taksonu içerisinde ortalama 100 bileşen bulunduğunu varsayarsak, bu bileşenlerin her birinin biyolojik etkilerinin ve etkileşimlerinin araştırılması, farmakokinetik, ve farmakodinamik karakteristiklerinin çözümlenmesi için uzun yıllar araştırılması gerekmektedir.

## Gıda Takviyeleri ve Bitkisel İlaçlara Genel Bakış

Dünya Sağlık Örgütü, dünya nüfusunun büyük bir bölümünün sağaltım veya koruyucu amaçla "geleneksel tıp" tan faydalandığını ve bu amaçla yararlanılan yaklaşık 70.000 bitki türü olduğunu bildirmektedir.

DSÖ'nün 21.000 bitki türünün ilaç hazırlamaya uygun olduğu bildirmiştir. hastalıkların tedavisinde özellikle Uzakdoğu ülkelerinde Tıbbi bitkilerin yaygın olarak kullanıldığı ancak teknoloji ve yaşam şartlarının gelişmesi ile birlikte batı ülkelerinde de tıbbi bitkilerden kullanımında artış olduğu görülmektedir. Fitoterapi ve doğal ilaçlarla tedavinin önemi benimsenmiş ve bu doğrultuda son zamanlarda bir yönelme olmuştur. Kişilerin sağlıklarını korumada daha aktif rol alma isteği, Kullandıkları ilaçların birden çok yan ve toksik oluşturması, uygulanan tedavilerden sonuç alınamaması, ayrıca tedaviden memnun kalamama, me-

dikal tedavinin yan etkilerini azaltma ve daha kaliteli bir yaşam isteği gibi faktörler insanları doğala yakınlaştırmıştır.

Besin desteği olarak tanımlanan bitkisel ürünlerin tüketilmesinde zayıflama isteği, yorgunluk hissinin giderilmesi ve zinde bir vücuda sahip olma gibi nedenler başta gelmektedir. Bunu stres, menopoz, bağışıklık sistemini güçlendirme, cilt ve saç bakımı gibi nedenler takip etmektedir. Ancak son yıllarda özellikle afrodizyak etkili olduğu iddia edilen ürünlerin satış değerlerinin ilk sıralara kadar yükseldiği görülmektedir.

## Fitoterapi ve Bitkisel Ürünler

Çağdaş fitoterapi kavramı uzun yıllardır bilimsel bulgularla bütünleşmiş ve gün geçtikçe popülarite kazanmış bir terimdir. "koruyucu ve tedavi amacı ile tıbbi bitkilerden ve etken maddeyi taşıyan kısımlarından veya belli işlemlerle elde edilen standardize farmasötik ilaç şekillerini (toz, tablet, süspansiyon, enva vb.) kullanmak" olarak tanımlanmış ve AB üyesi ülkelerde kabul görmüştür. Bitkisel ürün pazarında yer alan ürünler endüstriyel olarak piyasada ham droglar, çaylar, farmasötik formülasyonlu ürünler olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

Günümüzde bitkisel alternatif ürün sektöründe farmasötik formülasyonlu ürünler büyük bir paya sahipken, üzerinde en çok tartışılan ve araştırılan grup olduğu kabul edilmektedirler.

Bitkisel ürünlerde temel sorunlar, bitkilerden tedavi amacıyla ürün hazırlanırken dikkat edilmesi gereken bazı faktörler (tür farkı, yetişme koşulları, üretim yöntemi, çevresel faktörler, saklama koşulları, isim ve bitki karışıklıkları) bulunmaktadır.

## Bitkisel Ürün Piyasasına Genel Bakış

Gıda olarak tüketilen bitkiler arasında yer alan sarımsak, enginar, ısırgan, nar gibi bazı bitkiler bu grup içerisinde biraz daha öne çıkmaktadırlar. Sağlığı koruyucu veya hastalık riskini azaltıcı etki gösteren bu tip gıdalar artık "işlevsel gıdalar" olarak tanımlanmaktadır. Ancak son dönemlerde bitkisel drogların kimi zaman yalın veya birkaç drog bir arada olacak şekilde bazı besin bileşenleri ile birlikte tablet, kapsül, şurup gibi farmasötik formlar halinde hazırlanarak "Gıda Takviyesi" adı altında topluma sunulmaları olaya bambaşka bir boyut katmıştır. "Besin Destekleri Sağlık ve Eğitim Yasası" (DSHEA)-1994 ile belirtilen tanıma göre; Gıda takviyeleri: "Diyeti desteklemek için kullanılan bir veya birden fazla besin ögesini vitaminleri, mineralleri, aminoasitleri ve bitkisel drogları içeren oral yolla alınmak için hazırlanmış ürünlerdir".

ABD' de gıda takviyesi üreten ve sektörde satışa sunması için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'dan izin alması gerekmemektedir. Üreticinin ürününü pazarda satışa sunması tamamen kendilerinin sorumluluğu altındadır. Dolayısıyla, bizim ülkemizde satışa sunulan ABD kaynaklı bazı bitkisel ürünlerin "FDA onaylı" olarak tanıtılması da doğru bir yaklaşım olmamaktadır. Bitkisel ürünlerin büyük bir bölümü bu konuda eğitim almamış aktarlar ve/veya baharatçılarda ya da internet üzerinden satış aracılığı ile halka sunulmaktadır. Bitkisel ürünlerin

sadece küçük bir bölümü (fitofarmakalar ve fitoterapötikler) bilinçli olarak ve eğitimini almış eczaneler aracılığı ile halka ulaştırılabilmektedir. Özellikle satılan bitkilerin doğruluğu, ürünlerin kalitesi ve satışı gerçekleştiren kişilerin bilgi eksiklikleri nedeniyle aktarılan bilgilerin yanlışlığı çok büyük bir sorun teşkil etmektedir. Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından üretimine ve satışına izin verilen gıda takviyelerinin ambalajlarında herhangi bir endikasyon bilgileri yer almamaktadır. Ancak, üretimini yapan veya satışını gerçekleştiren firmalar tarafından hazırlanan web sayfalarında ve broşürlerde çok sayıda endikasyon bilgisi yer almaktadır. Bu bilgiler dikkatle incelendiğinde yetersiz olduğu ve bilimsel verilerle ilişkilendirilmediği görülmektedir. Ayrıca doz ve kullanılma sıklığı hakkında gelişi güzel önerilerde bulunularak halk sağlığı tehdit edilebilmektedir.

## Bitkisel Ürünler Konusundaki Yasal Uygulamalar

Tıbbi amaçlarla kullanılacak ürünlerin belli başlı özellikleri kompozisyonlarında taşıması gerekmektedir. Bunlar: kalitesi, etkinliği ve güvenliğidir. Bitkisel ekstraktlardan hazırlanan belli bir ürün formülizasyonunun farmako terapide kullanılabilmesinde taşıması gereken bazı önemli hususlar vardır. Bunlar; etkin ve standardize edilen bir ekstrakttan hazırlanmış olma, spesifik etken maddesinin, stabilitenin belirlenmiş olması, farmakolojik ve klinik laboratuvar bulgularına ilaveten toksikolojik verilerin de mutlaka belirlenmiş olması gerekmektedir. Bitkisel ilaçlar ile ilgili yasal uygulama süreci ülkeden ülkeye farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin, AB üyesi olan bazı ülkelerde, bitkisel ürünler direkt bitkisel ilaç konseptinde değerlenebilmekte ve medikal marketlerde gerektiğinde reçeteli veya reçetesiz preparat olarak satışa sunulmaktadır. Ülkemizde ise bitkisel ürünlerin hazırlanıp ve piyasaya sunulmasına ilişkin gerekli izin ve değerlendirmeler Sağlık Bakanlığı ve Tarım ve Orman Bakanlığı'nın belirlediği mevzuatlara göre yürütülmektedir. Ülkemizde gıda takviyesi Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından değerlendirilmektedir. Bu bakanlıkça yürürlükte olan ve belirlenen esaslar çerçevesinde üretici veya ithalatçılar başvuru sistemi üzerinden belirli zamanda aldıkları izinlerle ürettikleri, ithal edebildikleri gıda takviyelerini ilgili bakanlık izniyle piyasaya sürebilmektedirler.

## Tıbbi Bitkiler ve Tıbbi Botanik

Dünya Sağlık Örgütü tıbbi bitkileri; bir veya birden fazla kısımlarıyla hastalıkları önleyici/tedavi edici herhangi bir kimyasal sentez reaksiyonunun ön maddesi olarak bulunabilen bitki çeşitleri" olarak tanımlamaktadır. ABD' da Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından, yapılan araştırmalarda tanımlanan ilaçların %40' ının bitkisel kökenli olması Almanya' da reçete ile satılan ilaçların arasında *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) preparatının ilk sıralarda yer alması halk tarafından bitkisel tıbba güvenildiğini göstermektir. Günümüzde etken maddeleri standardize edilmiş, ambalajlı, etiket içeriği ve son kullanma tarihi belirlenmiş bir ilaç için kontrol edilen tüm bilgilerin kayıtlı olduğu ürünler piyasada yer almaya başlamıştır.

Ülkemizde ise alternatif tedaviden faydalanan birçok hasta bitkisel ilaç karışımını, aktarlardan aldığı bitkiden veya kısımlarını kendi belirlediği veya aktardan öğrendiği reçete ile hazırlamaktadır. Bu çerçevede herhangi bir doktora veya uzmana danışılmadığı görülmektedir. Paracelsus ifadesi net olarak 'her madde zehirdir, zehir olmayan hiçbir madde yoktur. Zehirle ilacı ayıran dozudur.' Pek çok bitki

yüksek derecede toksisite içermekte ve diğer tamamlayıcı tedavi yöntemleri içinde bitki kökenli alternatif tıbbın yan etkisi ve toksisitesi risk taşımaktadır. Bitkisel kökenli ürün karışımları ve medikal bitkiler uygun dozda ve belirlenen sürelerde kullanıma uyulmadığında ciddi toksik reaksiyonlar gösterebilmektedirler.

## İlaç Etkin Madde Grupları/Etkin Maddeler

Tıbbi bir bitkide etkin maddelerin bileşimi bitkinin kullanılan kısmına (kök, yaprak gibi), yetiştiği toprağın tipine, toplandığı zamana göre önemli ölçüde değişir; Örneğin; Kediotu bitkisindeki (*Valeriana officinalis*) valeryanik asit miktarı toplandığı zamana göre önemli ölçüde değişir. Bitkisel maddenin etkisi kullanılan ektraksiyon yöntemine göre değişebilmektedir. Örneğin; Yaraotu bitkisi (*Centella asiatica*) birçok rahatsızlıkta kullanılır; daha ziyade asiatikosid gibi triterpenoid içeren kuru özütü kronik damar yetmezliğinde, toz halde bitki MSS'ne yönelik etkisi için kullanılmaktadır.

## Bitkisel Drogların Hazırlanması

Bitkisel droglar (çiçek, dal ucu, kabuk, kök, meyve, meyve kabuğu, odun, sap, soğan, tohum, yaprak, yumru gibi) ilaç veya sağaltım için kullanılmadan önce, uygun zamanda toplanır, kurutulur ve saklanır.

Toplama, Yapraklar bitkiler çiçek açmaya başladığında, çiçekler tamamen açılmadan önce veya tomurcuk halindeyken, toprakaltı kısmı bitkinin topraküstü kısmı kuruduktan sonra, kabuklar bitkinin yaprakları döküldükten sonra, tohum ve meyveler ise genellikle olgunlaştıktan sonra toplanır.

Kurutma, Bitkisel droglar uygun metotlarla kurutulduktan sonra saklanır. Kurutma işleminin 35-50 °C arasında yapılması önerilir. Kurutma güneşte, gölgede, camekanda ve sıcak hava akımı ile yapılabilir. Kurutma işlemi sonunda droglar nem içeriğinin %70-90'ını kaybeder. Kurutma dolabı, kurutma odası, kurutma tüneli gibi yerlerde sıcak hava akımı ile kurutma en uygun ve kaliteli drog elde etme yöntemidir.

Saklama, Uygun şekilde kurutulan bitkisel maddelerin ışık, ısı ve rutubetten korunarak saklanmasıdır. Uygun kaplara (cam kavanoz, teneke kutu, kağıt kutu, kese kağıdı, bez torba, çuval gibi) konulmuş droglar genellikle kuru (nispi nem ≤ %30), karanlık, serin (10 °C) ve parazit (sinek, fare, sıçan gibi) girişi engellenmiş yerlerde saklanır. Droglar genellikle bu şekilde 1 yıl süreyle tutulabilir.

Etkin Maddelerin Elde Edilmesi İşlemleri

Bitkiler veya bitki kısımları (kök, meyve, tohum, çiçek, kabuk gibi) ya doğrudan ya da bazı işlemlere (damıtma, dekoksiyon, infüzyon, özütleme, sıkma gibi) tabi tutularak hazırlanan şekillerde (sabit yağ, uçucu yağ, lateks, toz, tentür gibi) kullanılırlar.

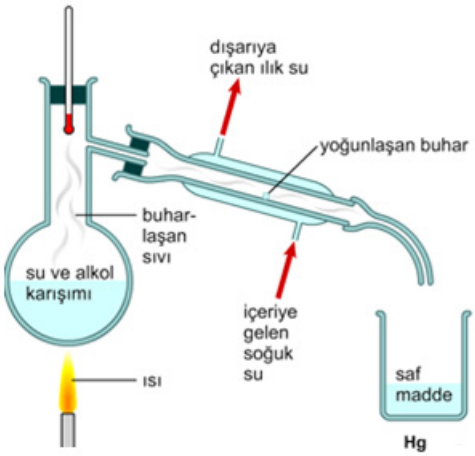
Bitkilerin çeşitli şekillerde hazırlanması ve kullanılmasında amaç; bitkisel maddeyi hastaya verilebilir şekle sokmak, etkin madde miktarını artırmak, zehirli/zararlı olabilecek maddeleri azaltmak; böylece istenen yararı artırmak, istenmeyen etkileri azaltmaktır.

Bazı bitkilerdeki etkili maddelerin diğer maddelerden ayrılması ile etkisi azalmakta veya kaybolabilmektedir. Bitkiden saf halde ayrılan etkili maddenin

kullanılması ile bitki özütünün kullanılması sırasında görülmeyen yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple, etkili maddelerin tek başına kullanılması yerine bitki özütü (sulu- veya alkolik-özüt) veya kısmen saflaştırılmış özüt halinde kullanılması tercih edilmektedir. Bitkilerin veya bitki kısımlarından bitkisel maddeler genellikle damıtma ve ektraksiyon yöntemleri ile elde edilirler. Bitkisel maddelerden bazıları (uçucu maddeler, özsu, yağlı özüt gibi) taze bitki kısımlarından, çoğu da genellikle kuru bitki kısımlarından hazırlanırlar.

Damıtma İşlemleri

Taze veya kuru bitki kısımlarının kuru veya yaş damıtma (su, su-buharı, su-su buharı damıtma gibi) yöntemleri ile damıtılması, böylece etkin kısımlarının ayrılması işlemidir. Normal ve ısı yardımıyla uçabilen maddeler (uçucu yağlar, hardal yağı gibi) bu yöntemle elde edilirler. Damıtma işleminden sonra ayırma, süzme ve kurutma (yağdaki suyun uzaklaştırılması) işlemleri yapılır.




**Şekil 1**. Damıtma süreci

Katı-sıvı ekstraksiyon

Bitkilerden veya bitki kısımlarından etkin maddelerin elde edilmesinde, ekstraksiyon doğrudan bir işlem olması yanında, dekoksiyon, digesyon, infüzyon, maserasyon, tüketme gibi ekstraksiyon işlemleri de söz konusudur (dekokte, digeste, maşere, özüt gibi).

Dekoksiyon (sıcak özütleme): Bitki kısımlarına ( genellikle kök, gövde, kabuk gibi sert kısımlar) soğuk su dökülüp, su banyosunda (20-100 °C) sık sık karıştırılarak 10-60 dk tutulması, buradan alınıp bir süre beklenmesi ve sıcak olarak süzülmesi ile yapılan işlemdir; Elde edilen sıvıya dekokte adı verilmektedir.

Digesyon: Bitki ksımlarına 35-40 °C sıcaklıkta çözücü dökülerek, 12-24 saat süreyle temasta tutulması, sonra süzülmesi ile yapılan işlemdir; elde edilen sıvıya digeste adı verilmektedir. Çözücü olarak genellikle uçucu maddeler (etanol, metanol gibi) kullanılmaktadır. Digesyon işlemi dik soğutucu takılı cam balonda yapılır.

Enva (Species): Çeşitli bitki kısımlarının (çiçek, yaprak, dal gibi) birbiriyle

veya diğer maddelerle karıştırılması işlemidir. Enva ilaç şekli, genellikle infüzyon ve dekoksiyon şeklinde kullanılır.

İnfüzyon (Demleme; bitki çayı): Bitki kısımlarına (çiçek, kabuk, kök, meyve, odun, yaprak gibi) kaynar su dökülür; kapalı kapta ve su banyosunda, sık sık karıştırılarak 5-15 dk tutulur; ağzı kapalı halde soğutulduktan sonra (genellikle 15-30 dk) tülbent veya süzgeçten süzülüp kullanılmaktadır (ıhlamur çiçeği, kekik, nane yaprağı, papatya çiçeği, tarçın kabuğu gibi).

Maserasyon (Islatma; soğuk ekstraksiyon): Bitki kısımlarının normal sıcaklıktaki (15-20 °C) çözücülerde (genelde su) değişik süreyle (30dk-24 saat, bazen 5-10 gün) temasta tutulması sonucu çözünen kısımlarının süzülerek ayrılması işlemidir; elde edilen sıvıya masere adı verilir.

Özütleme (ekstraksiyon): Bitkisel droglardaki etkin maddelerin veya etkin madde içeren kısımların su, eter, etil alkol, etilasetat, metil alkol, alkol-su gibi çözücülerle özütlme metodlarından birisi ile (özellikle ıslatma veya tüketme) özütlenmesi; çözücünün belli bir hacme kadar veya ürünün kuruyana kadar uçurulmasıyla elde edilen kuru veya kıvamlı-akışkan ilaç şeklidir.

## Ekstraksiyon İşlemleri

Tüketme (Perkolasyon): Tüketici (perkolatör) adı verilen cihazda, drogun çözücü ile önce ısıtılması, takiben çözücünün belli bir hızda devamlı geçirilerek etkin maddenin tüketilmesi, böylece belli miktarda ürün elde edilmesi şeklinde yapılan özütleme işlemidir; çözücünün geçirilmesinde bazen vakum veya basınç da uygulanır.

Perkolatör: Ağzı kapaklı tabanında elekli gözenek bulunan ve altı musluklu koni şeklinde cam, emaye veya demirden yapılmış alet.

Tıbbi Bitki İlaç Şekilleri: Tıbbi bitkiler veya bitki kısımlarının, genellikle damıtma ve özütleme işlemleriyle hazırlanan şekilleri (çay, dekokte, masere, özsu, özüt, sabit yağ, tentür, uçucu yağ gibi), doğrudan kullanılabilecekleri gibi, kapsül, tablet gibi şekillerde hazırlanarak da kullanılmaktadırlar.

## Referanslar

1. Akkol, E.K., Orhan, I.E., Yeşilada, E. 2012. Anticholinesterase and antioxidant effects of the ethanol extract, ethanol fractions and isolated flavonoids from *Cistus laurifolius L*. leaves. Food Chemistry, 131 (2): 626-631.
2. Ark, M., Üstün, O., Yeşilada, E. 2004. Analgesic activity of *Cistus laurifolius* in mice. Pharmaceutical Biology, 42 (2): 176-178.
3. Enomoto S., Okada Y., Güvenc A., Erdurak C.S., Coşkun M., Okuyama T. 2004. Inhibitory effect of traditional Turkish folk medicines on aldose reductase (AR) and hematological activity, and on AR inhibitory activity of quercetin-3-O-methyl ether isolated from *Cistus laurifolius L*. Biol Pharm Bull. 27(7):1140-3.
4. Güvenç A., Yildiz S., Özkan A.M., Erdurak C.S., Coşkun M., Yilmaz G., Okuyama T., Okada Y. 2005. Antimicrobiological studies on Turkish Cistus species. Pharmaceutical Biology, 43(2): 178-183.

5. Küpeli E., Orhan D.D., Yeşilada E. 2006. Effect of *Cistus laurifolius L*. leaf extracts and flavonoids on acetaminopheninduced hepatotoxicity in mice. J Ethnopharmacol, 103(3):455-60.

6. Küpeli E., Yeşilada E.: Flavonoids with anti-inflammatory and antinociceptive activity from Cistus laurifolius L. Leaves through bioassay-guided procedures. J Ethnopharmacol. 2007; 112(3):524-30.

7. Sadhu S.K., Okuyama E., Fujimoto H., Ishibashi M., Yeşilada E. 2006. Prostaglandin inhibitory and antioxidant components of *Cistus laurifolius*, a Turkish medicinal plant. J Ethnopharmacol, 108(3):371-8.

8. Üstün O., Özçelik B., Akyön Y., Abbasoğlu U., Yeşilada E. 2006. Flavonoids with anti-*Helicobacter pylori* activity from *Cistus laurifolius* leaves. J Ethnopharmacol, 108(3):457-61.

9. Yeşilada, E. 2008. Novel drug leads from Turkish medicinal plants with diverse pharmacological effects. Drugs of the Future, 33 (8): 673-680.

10. Yeşilada E., Gürbüz I., Ergun E. 1997. Effects of Cistus laurifolius L. flowers on gastric and duodenal lesions. J Ethnopharmacol, 55(3):201-11.

11. Yeşilada E., Gürbüz I., Shibata H. 1999. Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-Helicobacter pylori activity. J Ethnopharmacol, 66(3):289-93.

12. Yeşilada E., Üstün O., Sezik E., Takaishi Y., Ono Y., Honda G. 1997. Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines: interleukin-1alpha, interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. J Ethnopharmacol, 58(1):59-73.

13. Başer KHC. 2003. Industrial plants as sources of dietary supplements, In: Maffei M (ed). Dietary Supplements of Plant Origin, Taylor and Francis, 31-42.

14. Commission E Monographs: The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. 1998. Blumenthal, M, Busse WR (eds), 1st ed., American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins, Austin TX.

15. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J (eds), American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins, Austin, TX. ESCOP Monographs. 2003. The Scientific Foundation for Herbal Products, 2nd ed., Thieme, New York.

16. Demirezer LÖ. (ed). 1993. Tedavide Kullanılan Bitkiler, "FFD Monografları". 1. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi.

17. Roberfroid MB. 1999. Concepts in functional foods: The case of inulin and oligofructose. J Nutr, 129: 1398-1401.

18. Hasler CM. 2002. Concepts in functional foods: Benefits, concerns and challenges-A position paper from the American Council on Science and Health. J Nutr, 132: 3772-81.

19. Zeisel SH. 1999. Regulation of "Nutraceuticals". Science, 285: 1853-55.

20. Kalra EK. 2003. Nuraceutical – Definition and introduction. AAPS Pharm Sci, 5: 1-2.

21. Busse W. 2000. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medical products, Drug Inform J, 34: 15-23.

22. Şener B. 2009. Türkiye'de bitkisel ilaçlarla ilgili mevzuatın dünü, bugünü ve geleceği, Modern Fitofarmakoterapi ve Doğal Farmasötikler, 1: 5-13.

CHAPTER 22

# KARACİĞER TRANSPLANTASYONU ÖNCESİ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

**Gökhan POLAT**[1]

Karaciğer transplantasyonu son evre karaciğer yetmezliğinde tek tedavi yöntemidir (Baskiran et al., 2018). Bu cerrahi tedavi ve immunsupresif tedaviler karaciğer yetmezliği olan hastalara transplantasyon sonrası yaşam olanağı sağlamaktadır (Pannu, Maley, & Fishman, 2001).Posttransplantsyon sonrası 5 yıllık yaşam suresi %65-%78 arasında değişmektedir (Pannu et al., 2001).Her yıl yaklaşık 4000 karaciğer nakli gerçekleşmektedir (Pannu et al., 2001). Bu nakiller iki türlü olabilmektedir. Birincisi kadavradan nakil iken , ikincisi ise canlı donorden karaciğer naklinin sağlanmasıdır. Kadavradan karaciğer transplantasyonu oldukça nadirdir (Baskiran et al., 2018).Bu nedenle yaşayan donor'den karaciğer transplantasyonu önemli bir alternatifdir (Baskiran et al., 2018).Fakat bu yöntemde canlı ve sağlıklı bir bireyin karaciğerinin belli bir bölümü hastaya nakil edilir. Bu nedenle sağlıklı bireyin iyi değerlendirilmesi hasta ve donor için çok önemlidir. Biz de bu çalışamamız ile karaciğer donorunun radyolojik olarak nasıl değerlendirilmesi ve nelere dikkat edilmesi gerektiği üzerinde duracağız.

Canlı vericiden cerrahi olarak karaciğer 3 şekilde alınabilir (Cai, Yeh, Westphalen, Roberts, & Wang, 2016). Sol lateral segment , sol lob ve sağ lob nakledilebilir . Sol lateral segment olan Couinaud's segment 2 ve 3 ü veya sol lob olan segment 2,3 ve 4 ün nakli genellikle pediatrik hastalar için kullanılan yöntemlerdir (Cai et al., 2016). Erişkin alıcılar için genellikle sol veya sağ lob graft olarak kullanılabilmektedir (Cai et al., 2016). Bu iki yöntemden de sağ lobun alıcıya nakledildiği yöntem erişkinlerde en çok tercih edilen yöntemdir (Su et al., 2018). Tipik olarak, sağ hepatektomide orta hepatik venin 1cm sağından (Cantlie's line) cerrahi yapılır (Resim 1). Bu hat boyunca vasküler yapılar , biliyer yapılar ve karaciğer volumunun değerlendirilmesi alıcı ve verici için çok önemlidir. Anatomik varyasyonlar, ek patolojiler ve karaciğer volumunun uygunluğu hayati önem taşımaktadır. Bunların değerlendirilmesin radyolojik yöntemler sıkça kullanılmaktadır ve uygunluğaradyolojik yöntemler ile karar verilmektedir. 4 faz Abdominal bilgisayarlı tomografi anjiografi(BTA) ve manyetik rezonans(MR) kolanjiografi vasküler ve biliyer sistemin değerlendirilmesinde kullanılan radyolojik yöntemlerdir (Catalano et al., 2008; Kruskal & Raptopoulos, 2002). Bu radyolojik yöntemlerle 7 radyolojik veri değerlendirilir ve transplantasyon uygunluğuna karar verilir.Bunlar sırasıyla;

**1.**Karaciğer parankiminin değerlendirilmesi

**2.**Karaciğer yağ oranının değerlendirilmesi

**3.**Karaciğer arteryel anatominin değerlendirilmesi

1 Uzm.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Radyoloji A.D. Erzurum

**4.**Karaciğer portal ven anatomisinin değerlendirilmesi

**5**.Karaciğer hepatik ven anatomisinin değerlendirilmesi

**6.**Karaciğer biliyer anatomisinin değerlendirilmesi

**7**.Karaciğer volumunun rezeksiyon hattına göre değerlendirilmesi.

Bu aşamaları incelemeden önce doğru bir Abdominal BT ve MR kolanjiyografinin nasıl çekilmesi gerektiğini değerlendireceğiz.

**Abdominal 4 Faz BT anjiografi;**

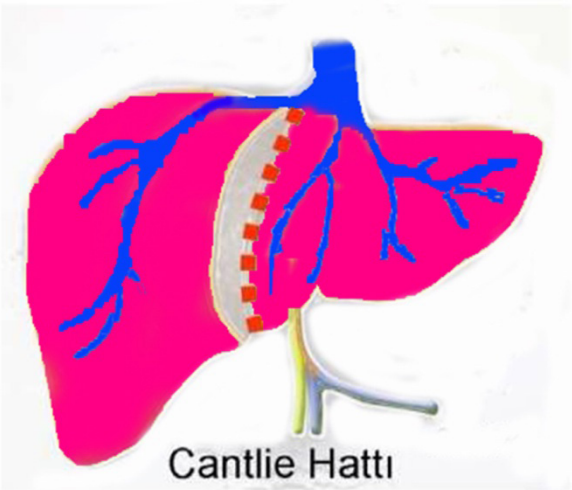
Biz kliniğimizde abdominal BTA çekimini Multidedektör BT(Somatom Definition Flash;Siemens Healthcare,Forchheim, Germany) ile yapmaktayız. Çekimde en az diyafragma düzeyinde karaciğer bitimine kadar kesit alınmalıdır. Kontrastsız faz alındıktan sonra kontrast verilerek sırasıyla arteryel, portal ve venöz fazlarda çekim yapılır. Çekim protokolü Tablo 1'de gösterildi. Bu çekim protokolü hem vasküler anatomiyi değerlendirmeyi sağlar, hemde karaciğer parankiminin değerlendirilmesini sağlamaktadır. BTA çekimi non-invaziv bir yöntemdir ve konvansiyonel anjiografi ile iyi korelasyon göstermektedir. Böylece hem maliyet hemde hasta radyasyon dozu azaltılmış olur (Sahani, D'Souza, et al., 2004; Sahani, Mehta, et al., 2004; Taguchi & Anno, 2000). BTA yüksek uzaysal çözünürlük ile hızlı bir şekilde hastaların değerlendirilmesini sağlar.

**Tablo 1**: Multidedektör CT anjiyografi Protokolü

| Parameter | Hepatik faz | Portal faz | Geç Venöz faz |
|---|---|---|---|
| Genişlik(Range) | Karaciğeri içerecek | Karaciğeri içerecek | Karaciğeri içerecek |
| Kontrast sonrası Tarama zamanı | 25 sn | 50 sn | 80 sn |
| Pitch | 1,0-1,5 | 1,0-1,5 | 1,0-1,5 |
| Kesit Kalınlığı | 1-2mm | 2-5mm | 2-5mm |
| Tüp Voltajı(kVp) | 120-140 | 120-140 | 120-140 |
| Tüp Akımı(mA) | 200-280 | 200-280 | 200-280 |

**MR Kolanjiografi ;**

Biz kliniğimizde Abdominal MR çekimimizi 3- T MR(Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany ) ile yapıyoruz.16 Kanallı vücut koili ile half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE) sekansı ile alınan görüntüler multiplanar/maximum intensity projection(MPR/MIP) yapılarak değerlendirilir.Ayrıca karaciğer spesifik ajanlar ile post kontrast karaciğer biliyer sistemi değerlendirilebilir. 0,25mmol/kg Gd-EOB-DTPA(Primovist, Bayer Schering Pharma, Forchheim, Germany) kontrast madde ve 20ml serum fizyolojik 2ml/sn hızla enjekte edildikten çekime başlanır. Dinamik fazlar ve geç hepato-biliyer fazlarda gradient Echo T1-weighted volumetric interpolated breath-hold examination(VİBE) sekansı ile görüntüler alınır. Biliyer sistemin değerlendirilmesi için 5,10,20,30,60. Dakikalarda görüntüler alınabilir.MR kolanjiografi çekim protokolü Tablo 2'de gösterildi.




**Tablo 2**: MR kolanjiografi protokolü

| Parametre | HASTE | VİBE |
|---|---|---|
| Kontrast sonrası çekim zamanı | none | 5-60dk. |
| Repetition time(msec) | 2000 | 3,89 |
| Echo time(msec) | 698 | 1,83 |
| Flip angle(degree) | 15 | 15 |
| Field of view(mm) | 400 | 400 |
| Effective section thickness(mm) | 60 | 2,4 |
| Orientation | Koronal Oblik | Aksiyel, Koronal |

### A) **Karaciğer Parankiminin Değerlendirilmesi**

Karaciğer parankiminin verici ve alıcı için sağlıklı olması çok önemlidir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin yanında karaciğer parankiminin radyolojik değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmede karaciğer parankiminde insidental olarak kitle lezyonlar saptanabilmektedir. Özellikle Ortadoğu ve doğu avrupa ülkelerinde yaygın olan hepatic echinococcosis hastalığı gibi patolojiler sık görülebilmektedir (Bhutani & Kajal, 2018). Bu hastalıklar gibi geç bulgu verebilen patolojiler maalesef insidental saptanabilmektedir (Bhutani & Kajal, 2018). Bu nedenle karaciğer parankimi ultrasonografi, BT ve MR görüntüleme ile değerlendirilmeli ve karaciğer parankimini etkileyecek patolojiler ekarte edilmelidir. Yine karaciğer parankiminde düşük risk oluşturan benin fokal patolojiler dışında, yüksek risk oluşturan metastaz ve karaciğer parankim yetersizliği gibi patolojilerde insidental olarak saptanabilmektedir (Gore et al., 2017). Bu nedenle insidental saptanan lezyonlar iyice araştırılmalı ve karaciğer transplantasyonuna kontrendikasyon olup olmadığı incelenmelidir.

## B) Karaciğer Yağ Oranının Değerlendirilmesi

Karaciğer parankim yağlanması genelde benin bir klinik antite olarak düşünülür. Fakat non-alkolik hepatosteatoz progresif fibrotik karaciğer hastalığına neden olabilmektedir (Kruskal & Raptopoulos, 2002). Karaciğer donorlerinin yaklaşık %18'inde karaciğer yağlanması saptanmaktadır (Fulcher, Szucs, Bassignani, & Marcos, 2001). Nonalkolik hepatosteatoz hastalarının yaklaşık %8'inde, hepatosteatoz 10 yıl içerisinde siroz veya karaciğere bağlı ölüme neden olabilmektedir (Falck-Ytter, Younossi, Marchesini, & McCullough, 2001). Şiddetli steatozlu karaciğer transplantasyonlarının %60 dan fazlası primer disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır (Selzner & Clavien, 2001). Bu nedenle transplantasyon donorlerinde %30 düzeyine kadar yağlanma kabul edilebilir sınırlardadır (Marsman et al., 1996). Bu düzeyin üzerinde yüksek riskli kabul edilir. Radyolojik olarak US, kontrastsız BT ve MR ile karaciğer yağlanması değerlendirilebilir.BTA çekimi öncesi kontrastsız alınan BT görüntüleme ile karaciğer yağlanmasını değerlendirebilmekteyiz.Normal karaciğer parankim dansitesi 45-65 Hounsfield unit(HU) arasında ölçülmelidir.Ayrıca karaciğer parankim dansitesi dalaktan en az 8 HU daha fazla ölçülmelidir.Eğer karaciğer parankim dansitesi Dalaktan en az 10 HU daha az ise karaciğer yağlanması düşünülmelidir (Piekarski, Goldberg, Royal, Axel, & Moss, 1980). Karaciğer parankiminde en az 3 yerden ölçüm alınmalıdır ve region of interest(ROI) alanı en az 100mm2 olmalıdır (Mortele, Cantisani, Troisi, de Hemptinne, & Silverman, 2003; Su et al., 2018)(Resim 2). Ayrıca MR'da in-phase ve out-of-phase görüntüler alınarak ve son zamanlarda kullanılmaya başlanılan yağ duyarlı MR ve MR spektroskopi sekansları (multiecho T2 corrected stimulated echo acquisition mode(STEAM)) ile karaciğer yağlanması değerlendirilebilmektedir(Resim 2).

### C) Karaciğer Arteryel Anatominin Değerlendirilmesi

Karaciğerin arteryel anatomisinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir.Bu nedenle Michels arteryel sınıflaması kullanılmaktadır (Michels, 1966)(Resim 3).Bu arteryel varyantlar karaciğer donor adaylarının %45înde görülebilmektedir (Low, Wiebe, Walji, & Bigam, 2008). Bu varyasyonlar cerrahinin kompleksliğini artırmakta ve donor yaşamını etkileyebilmektedir (Low et al., 2008). Bu arteryel yapıların plansız diseksiyonu parankimal iskemi ve biliyer sistemin zarar görmesine neden olmaktadır (Low et al., 2008). Özellikle segment 4 arterinin sağ hepatik arterden beslenmesine dikkat edilmelidir. Bu durum vakaların %11 'inde görülebilmektedir (Sahani, Mehta, et al., 2004). Sağ hepatektomi esnasında bifurkasyon düzeyinde hepatik arter rezeksiyonu yapılırsa segment 4'ün drenajı engellenir(Resim 4).Bu durumda, donorde kalan sol lobun segment 4'ünde iskemi gelişir. Bu durum donor için gereken karaciğer volumun azalmasına neden olur. Bu nedenle Karaciğer arteryel sistemin varyasyonları Michels sınıflamasına göre değerlendirilmeli ve segment 4 arterinin orjini belirlenmelidir.

### D) Karaciğer Portal Ven Anatomisinin Değerlendirilmesi

Normal portal anatomide anaportal ven sağ ve sol lob olarak ikiye ayrılır (Cai et al., 2016).Sağ portal ven dalıda anterior ve posterior olarak ikiye ayrılmaktadır (Cai et al., 2016).Portal ven varyasyonu popülasyonun yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir (Cai et al., 2016).Sağ posterior portal ven ve sağ anterior portal

venin aynı yerden çıktığı trifurkasyon varyasyonu daha sık görülür (Gallego et al., 2002)(Resim 5,6).Sağ anterior portal venin soldan köken aldığı durum ise daha az görülen varyasyonudur (Gallego et al., 2002)(Resim 5,6).Varyasyonların varlığı cerrahi için kontrendikasyon değildir (Catalano et al., 2008). Bu durumların varlığı alternatif cerrahi planların yapılmasını gerektirir.Sağ portal venin ayrım noktasının(anterior-posterior) portal ven bifurkasyonuna uzaklığıda cerrahi planı etkileyen bir başka faktördür. Bu nedenle dallanma noktasının bifurkasyona uzaklığıda güvenilir bir diseksiyon alanı için değerlendirilmelidir.

E) **Karaciğer Hepatik Ven Anatomisinin Değerlendirilmesi**

Sağ lob hepatektomi için orta hepatik ven cerrahi rezeksiyon sınırı belirlemek için kullanılan önemli bir anatomik yapıdır (Low et al., 2008). Bu venin yaklaşık 1cm sağından rezeksiyon yapılır. Bu venin yerleşiminin sağa yakın olması veya erken bifurkasyonu rezeke edilen sağ lobun küçük olmasına neden olur (Kruskal & Raptopoulos, 2002; Marcos, Ham, Fisher, Olzinski, & Posner, 2000). Ayrıca orta hepatik vene açılan büyük segment 8 ve segment 5 venlerinin varlığı durumunda re-anastomoz yapılması gerekmektedir(Resim 7). Böylece graft'in venöz drenajı sağlanarak venöz konjesyon oluşması engellenir (Kruskal & Raptopoulos, 2002; Marcos et al., 2000). Segment 5 ve 8 venleri gibi aksesuar venlerinde çapının 5mm'den fazla olması cerrahi olarak bu venlerinde anastomozunun yapılmasını gerektirir (Kamel, Kruskal, Keogan, et al., 2001; Kamel, Kruskal, Pomfret, et al., 2001). Özellikle sağ aksesuar inferior hepatik ven sık görülebilmektedir.Bu venlerin tanımlanmaması hemoraji riskini artırmaktadır (Kamel, Kruskal, Keogan, et al., 2001; Kamel, Kruskal, Pomfret, et al., 2001). Segment 4 veni genellikle orta hepatik vene dökülür. Fakat Scissoral ven dediğimiz segment 4 veninin direk vena cava inferiora dökülmesinin belirlenmeside önemlidir. Bu ven varlığında orta hepatik venin sol tarafından rezeksiyon yapılabilir.Böylece yetersiz volume sahip sağ hepatektomi vakalarında sağ lob volumu artırılabilir (Baskiran et al., 2018; Catalano et al., 2008; Kruskal & Raptopoulos, 2002)(Resim 8).

F) **Karaciğer Biliyer Anatomisinin Değerlendirilmesi**

Biliyer komplikasyonlar donorlerin yaklaşık %7-10'unda görülebilmektedir(Catalano et al., 2008). Biliyer striktür ve biliyer sızıntı operasyon sonrası morbiditenin en yaygın sebebidir (Catalano et al., 2008). Safra sızıntısı ya anastomoz düzeylerinde yada parankim rezeksiyon yerlerinde olabilir (Catalano et al., 2008). Bu nedenle varyasyonların operasyon öncesi belirlenmesi önemlidir. Biliyer trakt anomalileri populasyonun yaklaşık %40'ında görülür (Low et al., 2008). Biliyer trakt anatomisi Huang sınıflaması ile yapılır (Huang, Cheng, Chen, Chen, & Lee, 1996)(Resim 9).Sağ posterior biliyer drenajın sola döküldüğü varyasyon en yaygın olanıdır (Mortele et al., 2003). Bu varyasyon populasyonun yaklaşık %19'unda görülür. Bir diğer önemli varyasyon ise trifükasyondur (Chen et al., 2003; Mortele et al., 2003). Bu varyasyonda populasyonun %11'inde görülebilir (Chen et al., 2003). Ayrıca hepatik arterde olduğu gibi biliyer sistemde de segment 4 drenajının nereye olduğu çok önemlidir. Çünkü sağ biliyer sisteme dökülen segment 4 drenajı varlığında rezeksiyon sonrası segment 4 drenajı bozulabilmektedir (Catalano et al., 2008; Kruskal & Raptopoulos, 2002; Segedi et al., 2013). Bu nedenle segment 4 biliyer traktının hangi daldan çıktığını söylemek olası komplikasyonlara hazırlanmayı kolaylaştıracaktır.

### G) Karaciğer Volumunun Rezeksiyon Hattına Göre Değerlendirilmesi

Karaciğer volumunun rezeksiyon hattına göre değerlendirilmesi gerekmektedir. Sağlıklı bir bireyde normal karaciğer fonksiyonları için ortalama 1000gr karaciğer dokusu gerekmektedir (Kruskal & Raptopoulos, 2002). Bu değer ise total karaciğer hacminin yaklaşık %30-40'ına denk gelmektedir (Kruskal & Raptopoulos, 2002). Bu nedenle, donorde kalan karaciğer hacmi total karaciğer hacminin %30 ile %40 'ı arasında olmalıdır (Chen et al., 2003; Mortele et al., 2003) (Resim 10).Rezeksiyon hattına genel olarak sağ ve sol lobu ayıran hat diyebiliriz. Bu hat orta hepatik venin sağından geçen ve portal hilus ve vena cava inferioru sağdan teğet geçen bir hattır. Bu hatta Cantlies hattı denir (Mortele et al., 2003). Bu hatta göre ölçümün doğru yapılması operasyon sonrası karaciğer fonksiyonlarının özellikle donor için normal seyretmesi yönünden önemlidir (Kruskal & Raptopoulos, 2002).

Sonuç olarak karaciğer transplantasyonu hem verici hem alıcı için hayati bir cerrahi işlemdir. Bu nedenle sağlıklı bireyin(donorun) korunması ve hasta bireyin (recipient) iyileştirilmesi açısından her adımının incelikle değerlendirilmesi gereken zorlu bir süreçtir. Donor'un radyolojik olarak değerlendirilmesi donor için değil alıcı içinde postoperatif süreçte morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Bu nedenle, radyologların BT anjiografi ve MR kolanjiografi yardımıyla vasküler, biliyer ve parankimal yapıları doğru değerlendirmesi çok önemlidir.

## Kaynaklar


1. Baskiran, A., Kahraman, A. S., Cicek, I. B., Sahin, T., Isik, B., & Yilmaz, S. (2018). Preoperative evaluation of liver volume in living donor liver transplantation. *North Clin Istanb, 5*(1), 1-5. doi:10.14744/nci.2017.14227
2. Bhutani, N., & Kajal, P. (2018). Hepatic echinococcosis: A review. *Ann Med Surg (Lond), 36*, 99-105. doi:10.1016/j.amsu.2018.10.032
3. Cai, L., Yeh, B. M., Westphalen, A. C., Roberts, J. P., & Wang, Z. J. (2016). Adult living donor liver imaging. *Diagnostic and Interventional Radiology, 22*(3), 207-214. doi:10.5152/dir.2016.15323
4. Catalano, O. A., Singh, A. H., Uppot, R. N., Hahn, P. F., Ferrone, C. R., & Sahani, D. V. (2008). Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery. *Radiographics, 28*(2), 359-378. doi:10.1148/rg.282075099
5. Chen, Y. S., Cheng, Y. F., De Villa, V. H., Wang, C. C., Lin, C. C., Huang, T. L., . . . Chen, C. L. (2003). Evaluation of living liver donors. *Transplantation, 75*(3 Suppl), S16-19. doi:10.1097/01.TP.0000046535.49186.EB
6. Falck-Ytter, Y., Younossi, Z. M., Marchesini, G., & McCullough, A. J. (2001). Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis, 21*(1), 17-26.
7. Fulcher, A. S., Szucs, R. A., Bassignani, M. J., & Marcos, A. (2001). Right lobe living donor liver transplantation: preoperative evaluation of the donor with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol, 176*(6), 1483-1491. doi:10.2214/ajr.176.6.1761483
8. Gallego, C., Velasco, M., Marcuello, P., Tejedor, D., De Campo, L., & Friera, A. (2002). Congenital and acquired anomalies of the portal venous system. *Radiographics, 22*(1), 141-159. doi:10.1148/radiographics.22.1.g02ja08141

9. Gore, R. M., Pickhardt, P. J., Mortele, K. J., Fishman, E. K., Horowitz, J. M., Fimmel, C. J., . . . Pandharipande, P. V. (2017). Management of Incidental Liver Lesions on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol, 14*(11), 1429-1437. doi:10.1016/j.jacr.2017.07.018

10. Huang, T. L., Cheng, Y. F., Chen, C. L., Chen, T. Y., & Lee, T. Y. (1996). Variants of the bile ducts: clinical application in the potential donor of living-related hepatic transplantation. *Transplant Proc, 28*(3), 1669-1670.

11. Kamel, I. R., Kruskal, J. B., Keogan, M. T., Goldberg, S. N., Warmbrand, G., & Raptopoulos, V. (2001). Multidetector CT of potential right-lobe liver donors. *AJR Am J Roentgenol, 177*(3), 645-651. doi:10.2214/ajr.177.3.1770645

12. Kamel, I. R., Kruskal, J. B., Pomfret, E. A., Keogan, M. T., Warmbrand, G., & Raptopoulos, V. (2001). Impact of multidetector CT on donor selection and surgical planning before living adult right lobe liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol, 176*(1), 193-200. doi:10.2214/ajr.176.1.1760193

13. Kruskal, J. B., & Raptopoulos, V. (2002). How I do it: pre-operative CT scanning for adult living right lobe liver transplantation. *Eur Radiol, 12*(6), 1423-1431. doi:10.1007/s00330-001-1223-z

14. Low, G., Wiebe, E., Walji, A. H., & Bigam, D. L. (2008). Imaging evaluation of potential donors in living-donor liver transplantation. *Clin Radiol, 63*(2), 136-145. doi:10.1016/j.crad.2007.08.008

15. Marcos, A., Ham, J. M., Fisher, R. A., Olzinski, A. T., & Posner, M. P. (2000). Surgical management of anatomical variations of the right lobe in living donor liver transplantation. *Ann Surg, 231*(6), 824-831.

16. Marsman, W. A., Wiesner, R. H., Rodriguez, L., Batts, K. P., Porayko, M. K., Hay, J. E., . . . Krom, R. A. F. (1996). Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation, 62*(9), 1246-1251. doi:Doi 10.1097/00007890-199611150-00011

17. Michels, N. A. (1966). Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg, 112*(3), 337-347.

18. Mortele, K. J., Cantisani, V., Troisi, R., de Hemptinne, B., & Silverman, S. G. (2003). Preoperative liver donor evaluation: Imaging and pitfalls. *Liver Transpl, 9*(9), S6-14. doi:10.1053/jlts.2003.50199

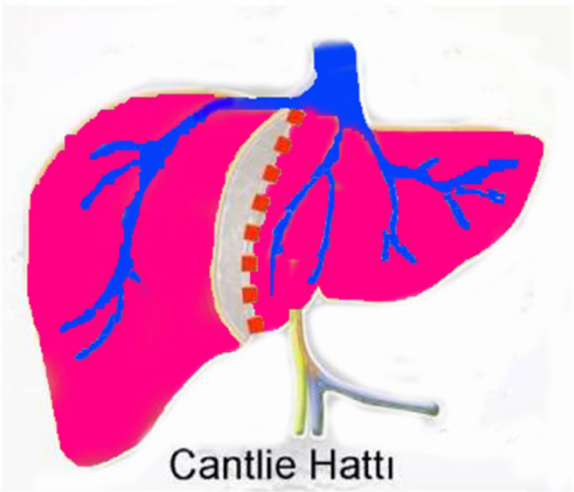
19. Pannu, H. K., Maley, W. R., & Fishman, E. K. (2001). Liver transplantation: Preoperative CT evaluation. *Radiographics, 21*, S133-S146. doi:DOI 10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc03s133

20. Piekarski, J., Goldberg, H. I., Royal, S. A., Axel, L., & Moss, A. A. (1980). Difference between Liver and Spleen Ct Numbers in the Normal Adult - Its Usefulness in Predicting the Presence of Diffuse Liver-Disease. *Radiology, 137*(3), 727-729. doi:DOI 10.1148/radiology.137.3.6934563

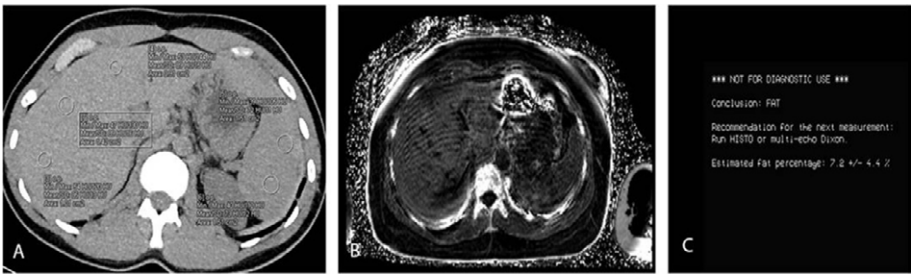
21. Sahani, D., D'Souza, R., Kadavigere, R., Hertl, M., McGowan, J., Saini, S., & Mueller, P. R. (2004). Evaluation of living liver transplant donors: method for precise anatomic definition by using a dedicated contrast-enhanced MR imaging protocol. *Radiographics, 24*(4), 957-967. doi:10.1148/rg.244035186

22. Sahani, D., Mehta, A., Blake, M., Prasad, S., Harris, G., & Saini, S. (2004). Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery. *Radiographics, 24*(5), 1367-1380. doi:10.1148/rg.245035224

23. Segedi, M., Buczkowski, A. K., Scudamore, C. H., Yoshida, E. M., Harris, A. C., DeGirolamo, K., & Chung, S. W. (2013). Biliary and vascular anomalies in living liver donors: the role and accuracy of pre-operative radiological mapping. *HPB (Oxford), 15*(9), 732-739. doi:10.1111/hpb.12042
24. Selzner, M., & Clavien, P. A. (2001). Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis, 21*(1), 105-113. doi:10.1055/s-2001-12933
25. Su, T. C., Hung, S. W., Liu, M. C., Lin, Y. T., Chen, J. H., Cheng, S. B., & Chen, C. C. (2018). Adult-to-adult living donor liver transplantation preoperative survey using MDCT, a single medical center experience in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci, 34*(2), 95-102. doi:10.1016/j.kjms.2017.09.007
26. Taguchi, K., & Anno, H. (2000). High temporal resolution for multislice helical computed tomography. *Med Phys, 27*(5), 861-872. doi:10.1118/1.598951



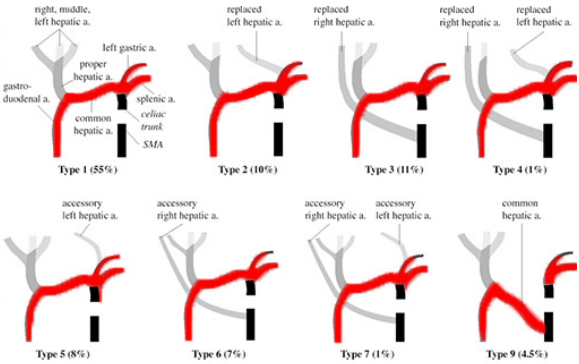

**Resim 1:** Cantlie hattının şematik görünümü



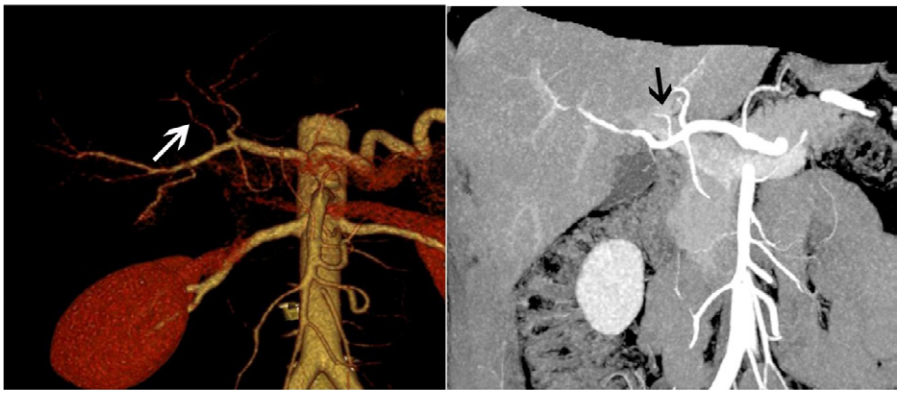

**Resim 2:** Karaciğer parankim yağlanması BT'de(A) 3 ayrı ROI yardımıyla dalak parankimiyle kıyaslanarak değerlendirilebilir.MR'da(B,C) kullanılmaya başlanan yeni sekanslar parankimde yüzde değeri olarak yağ miktarını verebilmektedir.

| Type | Description |
|---|---|
| I | Normal anatomy |
| II | Repl. LHA from LGA |
| III | Repl. RHA from SMA |
| IV | Repl. LHA from LGA and repl. RHA from SMA |
| V | Acc. LHA from LGA |
| VI | Acc. RHA from SMA |
| VII | Acc. LHA from LGA and acc. RHA from SMA |
| VIII | Acc. LHA from LGA and RHA from SMA |
| IX | CHA from SMA |
| X | CHA from LGA |

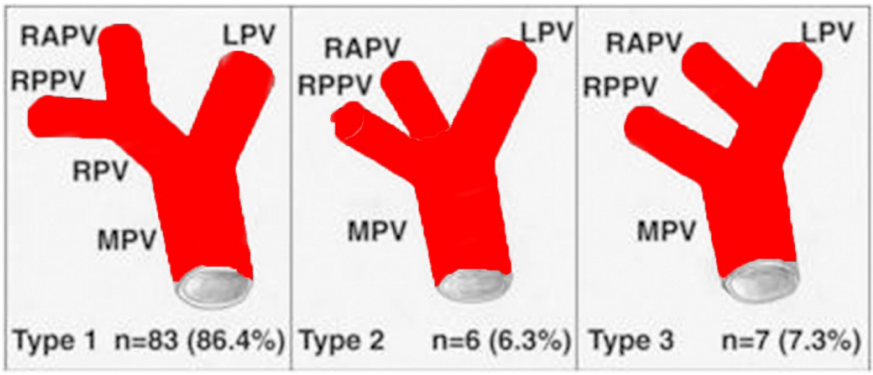
*LHA* left hepatic artery, *LGA* left gastric artery, *RHA* right hepatic artery, *SMA* superior mesenteric artery, *CHA* common hepatic artery, *Repl.* replaced, *Acc.* accessory



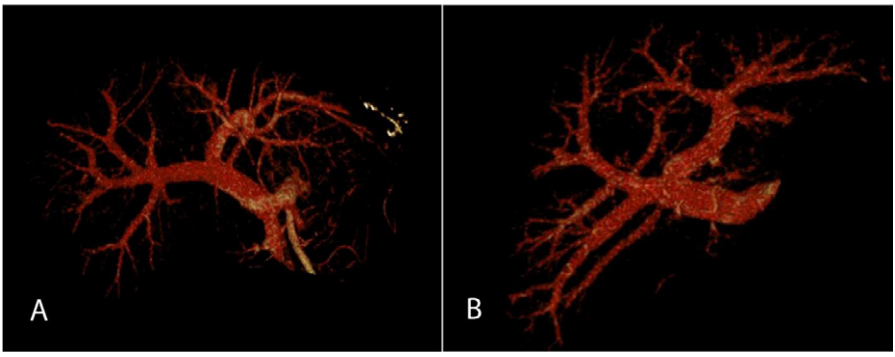

**Resim 3:** Hepatik arter değerlendirmesinde Michels sınıflaması kullanılır.



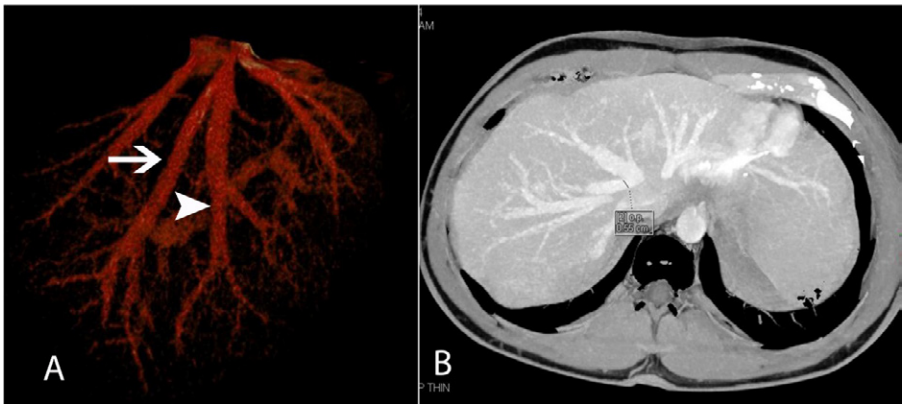
**Resim 4:** Segment 4 arterinin sağ hepatik arter dalından çıktığı görülüyor(Oklar).



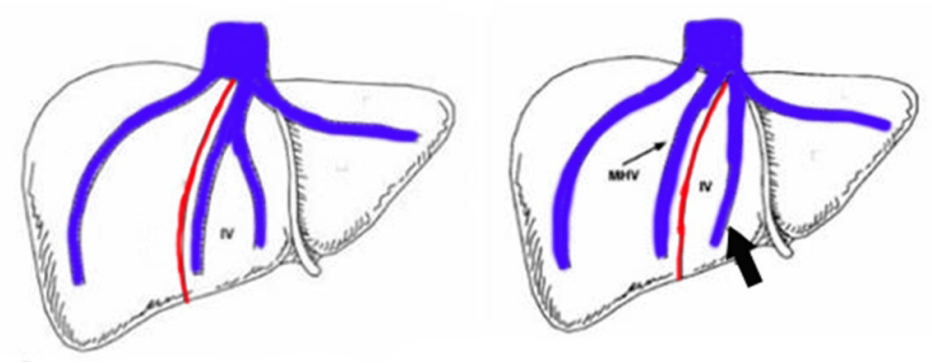

**Resim 5:** Portal ven varyasyonları ve prevelansı



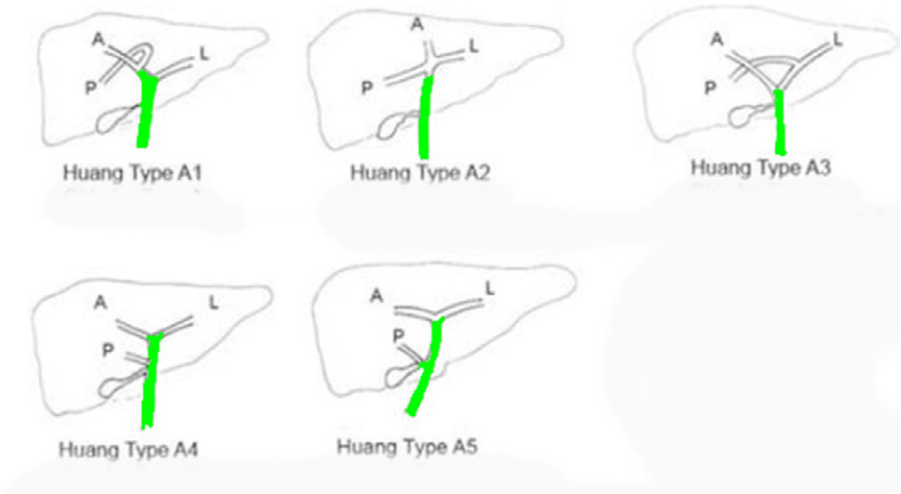

**Resim 6:** Normal portal ven bifurkasyonu(A) ve varyasyon olan trifükasyonun(B) 3-boyutlu görünümü



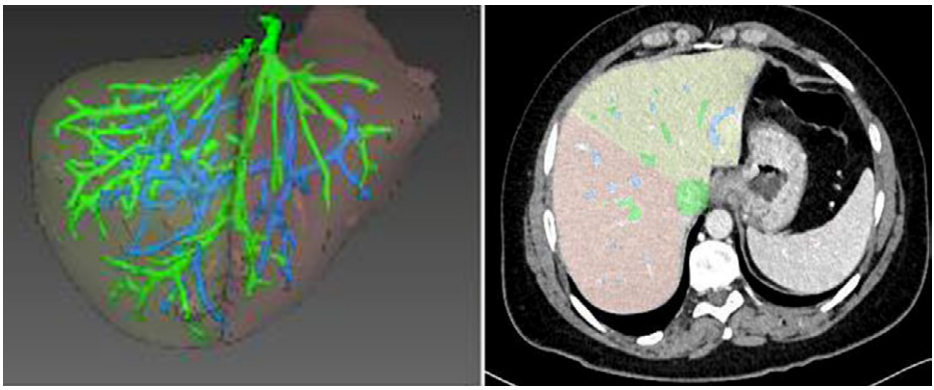

**Resim 7:** Segment 8 veninin(ok) orta hepatik vene(ok başı) açılması normal bir anatomik yapıdır(A).Segment 8 veninin çapının ölçülmesi anastomoz yapılması açısından önemlidir(B).




**Resim 8:**Segment 4 veni(ok) Inferior vena cavaya direk dökülürse(Scissoral ven) rezeksiyon orta hepatik venin solundan yapılabilir(kırmızı hat).




**Resim 9**: Biliyer sistem anatomisinin Huang sınıflamasının şematik görünümü



**Resim 10:** Cantlie hattına göre karaciğer volüm değerlendirmesi

CHAPTER 23

# ATEROSİKLEROZ PATOGENEZİNDE SEROTONİN RESEPTÖRLERİNİN (5-HT7) YERİ VE ÖNEMİ

**İrfan ÇINAR**[1]

## 1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kalp ve damar hastalıklarını içeren genel bir isimlendirme olup mortalite oranları oldukça yüksek sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Dünya sağlık örgütünün 2009 yılında yayınladığı uluslararası KVH istatistiklerine göre; 2005 yılında 17.5 milyon insan KVH nedeniyle ölmüş ve bu durum dünya genelindeki ölümlerin %30'unu oluşturmuştur (1). Bu hastalık günümüzde epidemi boyutlarına ulaşmış olup özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. ABD'de yılda 1.5 milyon insan miyokard infarktüsü geçirmekle birlikte, bunun yaklaşık 500.000'ni ölümle sonuçlanmaktadır (2). Avrupa toplumlarında yapılan bir araştırmada 75 yaş altı kadınlarda görülme sıklığı %38 iken erkeklerde % 37 olduğu görüldüğü bildirilmektedir (3). Ülkemizde 2007 ve 2008 yılları arasında yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre 35 yaş ve üzerindeki 29,5 milyon kişinin 3,1 milyonunda KAH olduğu belirtilmiştir (4). TEKHARF verileri ile bu veriler birlikte değerlendirildiğinde ülkemizdeki tüm ölümlerin % 32'sinin koronor kalp hastalığından, % 36'sının kalp hastalıklarından ve % 45' inin ise kalp damar hastalıklarından meydana geldiği görülmektedir. En sık görülen etiyolojik faktörler arasında ateroskleroz ve hipertansiyon ön plana çıkmaktadır(5). Ateroskleroz gelişmesi ve önlenmesi adına kliniklerde dünden bugüne çeşitli terapötik yaklaşımlar sergilenmektedir. Bunların başında hipolipidemik ilaçlar olmakla birlikte radikal bir tedavi olmaktan çok semptomatik tadavi şeklindedir. Bu durum özellikle ateroskleroz gelişmesinde rolü olan enflamasyonun önlenmesine yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirmeye bilim insanlarını yönlendirmiştir (6).

Son yapılan çalışmalar, bugüne kadar santral etkili olduğu bilinen fakat periferde de önemli fizyopatolojik etkilerinin olduğu yeni yeni ortaya konulan serotonin ve kendi resptörü olan 5-HT7 reseptörlerinin antienflamatuvar etkileri dikkat çekmektedir.

## 2. ATEROSKLEROZ

Aterosikleroz halk arasında damar sertliği ve damar tıkanıklığı olarak bilinen, büyük ve orta çaplı arterlerde enflamatuvar yanıta bağlı endoteliyel disfonksiyonu ile beraber seyreden vasküler bir hastalık olup, mortalite oranı kansere bağlı ölümlerden daha yüksek olduğu bilinmektedir (7). Bu yüksek oranla birlikte hem hastalar hem de devletler içinde maliyet de artmaktadır. Amerika için aterosiklerotik koroner hastalıklara bağlı tedavinin yıllık maaliyeti yaklaşık 100 milyar dolar olduğu bildirilmektedir (8). Aterosikleroz her ne kadar ileri yaşlarda görül-

1

me sıklığı daha fazla olsa da bazı bireylerde ölçülebilir ateroskleroz lezyonlarının 50 yaş altında da görüldüğü bildirilmiştir (9). Hatta aterosiklerotik lezyonların yaşamın çok erken dönemlerinde başladığı bilinmektedir (10). Fetüs döneminde aorta da, 20'li yaşlarda koroner arterlerde, 30'lu yaşlarda ise beyin arterlerinde görülmektedir (11). En sık etkilenen damarlar arasında koroner arterler, internal karotis arterler ve abdominal aort varken bazı arterlerin ise aterosklerozdan çok az veya hiç etkilenmediği bilinmektedir. Örneğin internal mammarrian arter aterosklerozdan çok az etkilenen bir atardamardır (12). Bunun aksine ileri yaştaki insanlarda yaşın ilerlemesine rağmen damarlarda ölçülebilir bir plak oluşmaya bilir ve bu durum insanların kan basıncı, serum lipid düzeyi gibi biyolojik farklılıklarından ve/veya yeme alışkanlığı, fiziksel aktivite, ruhsal durumları ve bireysel farklılıkları gibi kişisel risk faktörlerinden ileri gelmektedir (9).

Ulusal kolesterol eğitim program klavuzuna (NCEP ATP III) göre ateroskleroz risk faktörleri arasında lipide bağlı olanlar; düşük dansisiteli lipoprotein (LDL) trigliserid (TG) yüksekliği ve yüksek dansisiteli lipoprotein düşüklüğü density lipoprotein (HDL) düşüklüğü, lipid dışı risk faktörleri; hipertansiyon, sigara içimi, diyabetes mellitus (DM), obezite, fiziksel inaktivite, aterojenik diyet, trombojenik/ hemostatik durum, yaş, ve cinsiyet sayılabilmektedir (13, 14).

Aterosklerozun patogenezi inflamasyon, oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon ve lokal vasküler hasarı barındırır. Vasküler endotelyal hasarlanma bu sürecin ilk ve en önemli aşamasıdır. Endotelyal hasarlanmadan sonrası bu bölgeye lipid birikimi ile birlikte trombosit ve lökosit adezyonu oluşmaktadır. Adeze olan bu hücreler arter etrafına endotelyal kaynaklı büyüme faktörlerinin salınması ile birlikte düz kas hücrelerinin proliferasyonunu meydana getirmektedir (15). Endotel disfonksiyonuna; mekanik, toksik, metabolik, enfeksiyonlar ve immünolojik olaylar neden olmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotel işlev bozukluğuna sebep olabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, antitrombotik yapısı ile seçici geçirgenliğinin bozulmasıdır. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi, aterosklerotik plağın oluşumunu sağlar. Disfonksiyon, endotelin işlevlerinde bir dengesizlik meydana getirir. Antiproliferasyon ile proproliferasyon, antitrombojenite ile protrombojenite ve gevşeme ile kasılma arasındaki denge bozulur (2). Aktive olan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler, kemokinler salınır. Salgılanan bu çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler, enflamatuvar sitokinleri salgılarlar. Tümör nekroz faktör-α, İnterlökin 1-β gibi sitokinler, endotele daha fazla lökosit ve Low density lipoprotein (LDL) bağlanmasına yol açmanın yanı sıra, protrombojenik bir özellik de katarlar (3). Monositler; endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçerek burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük (foam) hücresine dönüşür ve prokoagülan maddeler olan büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler salgılarlar. Aynı zamanda bu bölgedeki zarar görmüş makrofajlar yakınlarındaki eritrositlerin membranlarınıda parçalayıp hem oksidatif zararlanmaya hemde oluşan ürünlerle kolesterol seviyelerinde artışa sebep olmaktadır (12). Bu hasarlı makrofajlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak lokal vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositleri çağırmasına, hücre dışı matriks yapımına, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna yol açarlar (4).

Bu hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasıyla sınırlıdır. Lipoprotein kaynaklı ve özellikle oksidatif olarak modifiye olmuş lipitlerin intimada birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (16). Bu durum yara dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar ve iyileşme reaksiyonları sürekli travma ile engellendiği zaman yara dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Hipertrofi ise aterosklerotik plakların gerilemek yerine neden büyümeye devam ettiklerini açıklayabilir. Bu süreç, artan oksidatif strese karşı meydana gelen hücresel cevaplarla veya damar üzerine etkili aracı maddelerin salınımlarının bozulması gibi diğer faktörlerle ilişkili olarak meydana gelebilmektedir. Fizyolojik şartlarda endotel hücreleri, dolaşan kan ve vasküler dokunun ara yüzü olarak bilinir ve tüm damarsal yapıların üzerini örterler; ayrıca bu humoral değişikliklerin ilk sensörü olarak kabul edilebilirler. Endotel hücreleri birçok kompleks sistemle ilişkilidir; bunlar arasında endotelin-1 (ET-1), reaktif oksijen radikalleri ROR, anjiyotensin 2 (Ang-2), bradikinin, nitrik oksit (NO), lökosit adezyon molekülleri ve birçok büyüme faktörleri bulunmaktadır (17-20). Endoteliyal hücrelerde oluşabilecek herhangi bir hasarda, bu moleküller arasındaki denge negatif yönde değişerek karşımıza pıhtılaşma sorunlarını ve aterosklerozisi çıkarabilmektedir. Endoteliyal yaralanmalar sonucunda nitrik oksit gibi koruyucu moleküllerin salınımının azalmasıyla, yaralı damar bölgesindeki intima katında trombositler, monositler, nötrofiller, kolesterol gibi adhezif moleküller birikmeye başlarlar. NO, endotel hücrelerinden salgılanır ve arterlerde vasküler tonusu etkiler. Süperoksitle birleşerek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Ayrıca, asidik ortamda NO'den oluşan ara ürünlerde LDL oksidasyonunu hızlandırır (21). Yapılan birçok çalışmada, endotel bağımlı gevşemenin yaşlanmayla birlikte azaldığı bildirilmektedir. Endotel bağımlı gevşemede meydana gelen bozulma, nitrik oksitin bazal ve uyarımla oluşan salınımının azalması ile meydana gelmektedir (22). Nitrik oksit yokluğunda, düz kas hücre aktivasyonu artar ve sonuç olarak hücre proliferasyonu aterosklerozise kadar ilerler (20). Endotel işlevsizliği ile birlikte nitrik oksit miktarında meydana gelen azalma arterlerde, özellikle de koroner arterlerde, damar gerginliğinde artış ve vazospazm oluşumuna neden olur (23-25). Ateroskleroz gelişimini açıklamaya çalışan birçok mekanizma mevcut olup yukarıda en önemli mekanizmaları açıklamaya çalıştık. Temelde ateroskleroz nedeni ne olursa olsun konumuzla ilgili olarak bilmemiz gereken en önemli nokta ateroskleroza bağlı olarak vasküler yapının gevşeme ve kasılmaya gerekli cevabı verememesidir. NO, UT-2, Ang-2, ET-1 gibi vasküler yatakta kasılma ve gevşeme için önemli olan biyolojik maddelerin arasında dengesizlik başlamış olup bu da vasküler yanıtın bozukluğuna neden olmaktadır.

## 3. SEROTONİN (5-HT)

Serotonin (5-HT) 1948 yılında Rapport ve arkadaşları tarafından potent vazokonstriktör bir ajan olarak keşfedilmiştir (26). 10 yıl içerisinde hayvanların merkezi sinir sisteminde varlığı ve nörotransmitter fonksiyonu bulunmuştur. 5-HT ve etkisine aracılık eden reseptörler, santral ve periferal sinir sistemi, barsak, kardiyovasküler sistem ve kanda bulunur (27). 5-HT reseptörleri periferde ve santral sinir sisteminde, trombosit agregasyonu, düz kas kontraksiyonu, ruhsal durum ve algılama gibi birçok fizyolojik süreçte önem taşır. 5-HT reseptörleri 7

alt aileden (5-HT1-7) oluşur (Tablo 1). Bu ailt tipleinin özellikleri ve etkileri kısaca özetlenmiştir (Tablo 2). Normal koşullarda sıçan torasik aortu (28) ve pulmoner arter (29) gibi birçok kan damarında 5-HT aracılı vasküler kontraksiyonlara 5-HT2A reseptörü aracılık eder. 5-HT1B reseptörünün de insan pulmoner (30), koroner (31) ve umbilikal (32) arterinde, sıçan kuyruk arterinde (33) 5-HT-aracılı kontraksiyonlara aracılık ettiği gösterilmiştir. Sıçan torasik aort kontraksiyonlarına 5-HT2A (34) ve 5-HT1B aracılık eder (35). 5-HT2A reseptörü Gq aracılığıyla PLC-β aktivasyonuna (36) ve bunun sonucunda IP3 oluşumu ve hücre içi $Ca^{+2}$ konsantrasyonunun artmasına neden olur. Bu etkilerin sonucunda L-tipi VOCC aktivasyonu (37) ve PKC stimülasyonu gerçekleşir. 5-HT2A reseptörünün PLC dışında fosfolipaz A2 (PLA2) ve fosfolipaz D (PLD) gibi fosfolipidleri aktive ettiği gösterilmiştir (38). Vasküler düz kasta 5-HT2A reseptörünün mitojen ile aktive olan protein kinaz (mitogen-activated protein kinase, MAPK) yolağını da aktive ettiği gösterilmiştir (39). 5-HT7 reseptörü haricinde diğer serotonin reseptörlerinin vasküler yataktaki etkileri gösterilmiş bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada lateral safen vende $5HT_{1B}$, $5HT_{2A}$, $5HT_{2B}$, ve $5HT_7$ reseptörleri gösterilmiş olup bu venin kasılmasında görevlerinin olabileceği gösterilmiştir (40, 41). Bu konu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise vasküler düz kas hücrelerinden eksprese edilen $5HT_7$ reseptörlerinin vazorelaksiyona neden olduğu gösterilmiştir. 5CT ile yapılan (5-HT7 agonisti) bir çalışmada ise bu kontraktil cevap ergovaline ile antagonize edilmiştir (27). Tüm bu çalışmalar vasküler yatakta 5-HT7 reseptörlerinin bulunduğunu ve kontraksiyona cevapta öneminin olduğunu göstermektedir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi aterosklerosiz gelişiminde enflamasyon çok önemli bir ayağı oluşturmaktadır. Serotoninin fare ve insan mast hücrelerinde 5-HT1A reseptörleri aracılığı ile adhezyon ve kemotaksiyi indüklediği bildirilmiştir (42). Başka bir çalışmada Nakamura ve ark. serotoninin kemirgen makrofajlarında, makrofajların anahtar özelliği olan fagositozu arttırdığını göstermiştir (43). Yine, alveolar makrofajların 5-HT2C reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir (44). İmmunomodülatör bir ajan olan serotonin, T-hücresi modülatörü olarak da bilinmektedir. Serotonin T-hücrelerinin proliferasyonunu stimule eder ve burada 5-HT1A reseptörlerinin anahtar rolü vardır (45). Son zamanlarda Leon-Ponte ve ark. kemirgen dalak T- hücrelerinde 5-HT reseptör ekspresyonu üzerine kapsamlı bir araştırma yapmıştır (46). Bu çalışmada naive T-hücrelerinin selektif olarak 5-HT7 reseptör ekspresyonu yaptığı gösterilmiştir. Naive T-hücrelerde 5-HT1B reseptör mRNA'sı bulunmuş olmasına rağmen western blot analizinde sadece 5-HT7 reseptör proteininin varlığı saptanabilmiştir. T-hücrelerin aktivasyonu ile 5-HT7 reseptör ekspresyonu artmıştır (46). Aynı zamanda serotonin sentezinin baskılanması ile bozulan T-hücre proliferasyonu 5-HT7 reseptör agonisti olan AS-19 tedavisi ile geri çevrilmiştir. Böylece serotoninin, en azından naive T-hücrelerinde, 5-HT7 reseptörleri aracılığı ile otokrin bir sinyalizasyon rolü üstlendiği söylenebilir (45). T-hücrelerinin aktivasyonu sonrasında 5-HT1B ve 5-HT2A reseptörlerinin eksprese olduğundan bahsedilmiştir. Yin ve ark. yardımcı CD4+ hücrelerinin proliferasyonunun 5HT1B reseptör antagonistleri ile bozulduğunu göstermiştir (47). Inoue ve ark. ise T-hücrelerinde Concavalin-A ile indüklenen interlökin-2 ve interferon-gamma üretiminin 5-HT2A reseptör agonisti ile arttırıldığını, 5-HT2A reseptör antagonisti ile ise bloklandığını göstermiştir (48). İlginç olarak B-hücrelerinde 5-HT3 ekspresyonunu gösteren birçok çalışma da bu-

lunmaktadır (49, 50). Aynı zamanda immünolojik paterni daha detaylı incelersek 5-HT7 reseptörlerinin monositler (51), T-hücreler (46), timüs, periferal lenfositler, dalak ve mitojenle aktive edilmiş dalak hücreleri (52) gibi hem insan (53) hem sıçan (52, 54) immun cevap hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda serotoninin periferik dokularda mast hücreleri, bazofiller, enterokromafin hücrelerde salıverildiği gösterilmiştir. Böylece ekstrasellüler serotonin seviyesi inflamatuvar şartlarda yükselmektedir (55). Bu nedenle serotonin bir immunomodülatör olarak kabul edilebilir. Soga ve ark. serotoninin monositlerde de 5-HT1 ve/veya 5-HT7 reseptörleri aracılığı ile monositik apoptozisi önlediğini göstermiştir (51) ve Durk ve ark. bunu 5-HT7 reseptör aktivasyonu ile siklik adenozin monofosfat seviyesini ve sitokin üretimini tetikleyerek yapmış olabileceğini öne sürmüştür (56). Bütün bu veriler 5-HT7 reseptörlerinin immün savunma sistemindeki muhtemel rolünü desteklemektedir. Aterosklerosiz gelişimde de tüm bu immün hücrelerin önemli rolleri litaratürde açıklanmıştır (57, 58). Aterosklerosiz gelişimde diğer önemli bir yer ise anjiogenesisdeki defektlerdir. Aterosklerozisde LDL'nin oksidasyonu lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına buda monosit ve T lenfositler için bir reseptör olan vasküler hücre adhezyon molekülünün (VCAM-1) ekspresyonuna yol açar. Bu hücrelerin VCAM-1'e bağlanması monosit ve T lenfositlerin lipid birikim ve modifikasyon bölgelerinde endotel yüzeyine yapışmasına neden olur. Okside kolesterol agregatları kopleman aktivasyonu yoluyla kemotaktik sinyallerin oluşmasına ve mononükleer hücrelerin endotel tabakasının interselüler yarıklarından subendotelyal intimaya göçünü başlatır. İntimada monositler makrofajlara dönüşür ve aterosklerotik lezyonun oluşmasında okside lipoproteinleri içine alma kapasitesinden dolayı kolesterolü biriktirerek lipid dolu köpük hücresine dönüşür (59). Köpük hücresinin büyümesi o bölgeye daha çok inflamatatuvar hücre infiltrasyonunu artırarak lokal neovaskülasyona neden olur(60). Bu neovaskülasyonda ise en önemli temel madde VEGF'dir (61). Yapılan bir çalışmada aterosklerotik ratlara dışardan VEGF verilmesi aterosklerotik plakların büyümesine neden olmuştur (62). Serotoninin endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve tübülogenezinde uyarıcı etki göstermesi (63-65) serotoninin anjiogenezde hayati rol oynadığını düşündürmektedir. Son yıllarda birçok çalışma tümör büyümesinin anjiogeneze bağımlı olduğunu göstermiştir (66, 67). Ancak özellikle aterosklerozisdeki anjiogenez ve serotonin/serotonin reseptörleri arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Histamin ve serotoninin in vitro olarak endotelyal hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve tübül oluşumunu indükleyen anjiogenik faktörler olduğu ve bu etkilerinin spesifik histamin ve serotonin reseptörleri aracılığı ile ortaya konduğu bildirilmiştir (68). Başka bir çalışmada selektif bir 5-HT4 reseptör agonisti olan mosaprid sitratın in vitro anti-anjiogenik aktivitesi araştırılmış ve yeni bir antikanser ajan olabileceği bildirilmiştir (69). Iwabayashi ve ark. da serotoninin diyabetik farelerde 5-HT1B reseptörleri aracılığı ile anjiogenezisi indüklediğini göstermiştir (70). 5-HT3 reseptör antagonisti olan granisetronun da anjiogenez üzerine azaltıcı etkisi gösterilmiş ve böylece kanser tedavisinde umut verici bir ajan olabileceği söylenmiştir (71). Tüm bu bilgiler ışığında serotonin anjiogenezis ve 5-HT7 reseptörlerinin arasında muhtemel bir ilişkinin varlığını söyleyebiliriz.

**Tablo.1.** 5-HT Reseptörleri İşlev ve Reseptör Tipleri

| 5-HT AİLESİ | ETKİSİ | TİPİ | ETKİ MEKANİZMASI |
|---|---|---|---|
| 5-HT1 | İnhibitör | Gi/G0- Protein bağlı | sAMP'nin hücre içi konsantrasyonunun düşürülmesi |
| 5-HT2 | Uyarıcı | Gq11- Protein bağlı | Hücre içi IP3 ve DAG konsantrasyonunun arttırılması |
| 5-HT3 | Uyarıcı | Ligand kapılı $Na^+$ / $K^+$ kanalı | Hücre plazma membranının depolarizasyonu |
| 5-HT4 | Uyarıcı | Gs- Protein bağlı | sAMP'nin hücre içi konsantrasyonunun artırılması |
| 5-HT5 | İnhibitör | Gi/G0- Protein bağlı | sAMP'nin hücre içi konsantrasyonunun düşürülmesi |
| 5-HT6 | Uyarıcı | Gs- Protein bağlı | sAMP'nin hücre içi konsantrasyonunun artırılması |
| 5-HT7 | Uyarıcı | Gs- Protein bağlı | sAMP'nin hücre içi konsantrasyonunun artırılması |

**Tablo 2.** 5-HT Reseptör Ailesi ve Muhtemel Etkileri

| Reseptör | Yer ve Fonksiyonu | Agonist | Antagonist |
|---|---|---|---|
| **5-HT$_{1A}$** | **SSS**: Anksiyete, kaygı-endişe, bağımlılık, iştah, bulantı, içgüdü, hafıza, ruh hali, kusma, ağrı iletimi, solunum, uyku, sosyallik, ısı düzenlemesi, seksüel davranış<br>**KVS**: kan basıncı, kalp atım sayısı, KVS fonksiyon, damar kontriksiyonu, ereksiyon.<br>**Diğe**r: Pupil dilatasyonu | buspiron, dihydroergotamine, eltoprazine, ergotamine, flesinoxan, flibanserin, gepirone, ipsapirone, methysergide, quetiapine, tandospirone, urapidil, yohimbin, ziprasiton | spiperon,alprenolol, asenapin,cyanopindolol, iodocyanopindolol, lekozotan, methiothepin, oxprenolol, pindolol, propanolol |
| **5-HT$_{1B}$** | **SSS:** Saldırganlık, anksiyete, hareket, öğrenme, bağımlılık, hafıza, ruh hali, seksüel davranış<br>**Damarlarda**:Pulmonary vazokontraksiyon, ereksiyon | dihydroergotamin, eletriptan, eltoprazin, ergotamine, methysergid, sumatriptan, zolmitriptan | yohimbin, alprenolol, asenapin, cyanopindolol , iodocyanopindolol, isamoltan, metergolin, methiothepin, oxprenolol, pindolol, propanolol |
| **5-HT$_{1D}$** | **SSS**: hareket, anksiyete<br>**Damarlarda**:serebral vazokontraksiyon | sumatriptan, almotriptan, dihydroergotamin, eletriptan, ergotamin, frovatriptan, methysergid, naratriptan, rizatriptan, yohimbin, zolmitriptan | ketanserin, metergolin, methiothepin, rauwolscin, ritanserin |
| **5-HT$_{1E}$** | **SSS**: hafıza | eletriptan, methysergide, tryptamine | methiothepin |
| **5-HT$_{1F}$** | **SSS**: hareket? Anksiyete?<br>**Damarlarda**: vazokontraksiyon | eletriptan, naratriptan, sumatriptan | methiothepin |

**Tablo 2.2.** (Devamı)

| | | | |
|---|---|---|---|
| **5-HT$_{2A}$** | **SSS**: Anksiyete, kaygı-endişe, bağımlılık, iştah, bulantı, içgüdü, biliş, algı, hafıza, ruh hali, ısı düzenlemesi, seksüel davranış<br><br>**Düz kas**: Kontraksiyon<br>**Damar**:Vazokontraksiyon, Vasodilation<br>**Platelet**: Aggregation | bufotenin, ergonovin, lisurid,LSD (SSS'de), mescalin, myristisin, psilosin, psilocybin, yohimbin | aripiprazol, clozapin, cyproheptadin, eplivanserin, etoperidon, iloperidon, ketanserin, methysergid, mirtazapin, nefazodon, olanzapin, quetiapine, risperidon, ritanserin, trazodon, ziprasiton |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **5-HT$_{2B}$** | **SSS**: Anksiyete, iştah,uyku<br>**Gastrointestinal**: GI motility<br>**Damar**: Vazokontraksiyon<br>**Kardiovascular sistem:** Kardiovaskular fonksiyon | α-metyl-5-HT, fenfluramin, LSD (SSS'de), norfenfluramin | agomelatin, asenapin, ketanserin, LSD (PNS), methysergid, ritanserin, tegaserod, yohimbin |
| **5-HT$_{2C}$** | **SSS**: Anksiyete, iştah, bağımlılık, hareket, Ruh hali, seksüel davranış, uyku, ısı düzenlemesi<br>**Gastrointestinal**: GI motility<br>**Damar**: Vazokontraksiyon, ereksiyon | α-metyl-5-HT, aripiprazol, ergonovin, lorkaserin, LSD (SSS'de) | agomelatin, asenapin, clozapine, cyproheptadin, eltoprazin, etoperidon, fluoxetine, ketanserin, lisuride, LSD (in PNS), methysergide, mianserin, mirtazapin, nefazodon, olanzapin, risperidon, ritanserin, trazodon, ziprasiton |
| **5-HT$_3$ (5-HT$_{3A}$, 5-HT$_{3B}$)** | **SSS, PSS:** anksiyete, bağımlılık, mide bulantısı, kusma, öğrenme, hafıza, nöronal uyarma<br>**Gastrointestinal:** GI kasılması, mide bulantısı, kusma | α-metyl-5-HT, quipazin | alosetron, clozapine, dolasetron, granisetron, memantine, metoclopramide, mianserin, mirtazapine, olanzapine, ondansetron, quetiapine, tropisetron |
| **5-HT$_4$ (5-HT$_{4A-H}$)** | **SSS:**anksiyete, iştah,öğrenme,hafıza, ruh hali,solunum<br>**Gastrointestinal**: GI motility | cisaprid, metoclopramid, mosaprid, prucaloprid, renzaprid, tegaserod, zacoprid | L-lysine, piboserod |
| **5-HT$_5$ (5-HT$_{5A}$ sadece insanda)** | **SSS**: hareket, uyku | ergotamin, valerenic asit | asenapine, dimebolin, methiothepin, ritanserin |
| **5-HT$_6$** | **SSS:** anksiyete, biliş, öğrenme, hafıza, ruh hali | EMD-386.088, EMDT | aripiprazole, asenapine, clozapine, dimebolin, iloperidone, olanzapine |
| **5-HT$_7$** | **SSS**: a nksiyete, hafıza, ruh hali, solunum, uyku, ısı düzenlemesi.<br>**Dama r**: Vazokontraksiyon | 5-carboxytryptam in, LSD | aripiprazole, asenapine, clozapine, i loperidone, ketanser in, metiotepín, olan zapine, ritanserin |

SSS: Santral sinir sistemi; PNS: periferal sinir sistemi ; LSD: lisergik asit diethylamid (lysergide); EMDT: 2-ethyl-5-methoxy- N,N-dimethyltryptamine; GI: gastrointestinal (72-74).

## 3. 5-HT7 RESEPTÖRÜ

5-HT$_7$ reseptörü 1993'te, bağımsız olarak üç laboratuvarda keşfedilmiştir (75-77). 5-HT$_7$ reseptörü başlangıçta 5-HTı reseptörleri için seçici olduğu düşünülen bazı ligandlara olan afinitesine dayanarak bir 5-HTı reseptör alt tipi olarak tanımlanmıştır. Sinyal transdüksiyon metodu üzerine yapılan daha sonraki çalışmalar bu reseptörün önemli ölçüde farklı olduğunu ortaya koymuştur (78). İnsanda 5-HT$_7$ reseptörü 445 amino asitten meydana gelmektedir ve Gs ile adenilil siklazı arttırır. Ayrıca MAP kinazı aktivasyonunu sağlar. $_C$-terminal ucundaki farklılığa bağlı olarak 3 reseptör izoformu (5-HT$_{7A-D}$) belirlenmiştir, ancak bunların hepsi aynı farmakolojik özellikleri sergilemektedir (79). İnsanda üçü 5-HT$_{7a}$, 5-HT$_{7b}$, ve 5- HT$_{7d}$, farede üç 5-HT$_{7a}$, 5-HT$_{7b}$, ve 5-HT$_{7c}$, sıçanda dört altfamilyası 5-HT$_{7a}$, 5-HT$_{7b}$, 5-HT$_{7c}$, ve 5-HT$_{7e}$ belirlenmiştir (80-82). 5-HT$_7$ reseptörleri damardan fazlaca eksprese edilmektedir ve anastezi altındaki hayvanlarda vazodilatasyondan sorumludurlar (83). 5-HT$_7$ reseptör mRNA ekspresyonu, beyinde,

esas olarak hipotalamus, talamus, hipokampus ve korteksde ve periferde, esasen kan damarları ve bağırsaklarda gösterilmiştir. Periferik dokulardaki 5-$HT_7$ reseptörü temel olarak kan damarlarında ve diğer iç organlarda düz kas hücrelerinde (örneğin gastrointestinal sistemde) bulunur. Genel olarak, reseptörler, hem arter hem de venlerde damar gevşetilmesine aracılık ederler. Klozapin, risperidon ve antidepresanlar gibi atipik antipsikotikler, 5-$HT_7$ reseptörleri için yüksek afiniteye sahiptir. Uzun süreli antidepresan tedavisi bu reseptörlerin düzenlenmesini azaltırken, akut stres sayılarını arttırmaktadır (84). 5-$HT_7$ reseptör antagonistleri SSRI'ların etkilerini taklit eder ve depresyon ve uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılabilir. Diğer yeni çalışmalar, 5-$HT_7$ reseptörünün ağırlıklı olarak kardiyovasküler düz kas hücrelerinde gevşemede rol aldıkları gösterilmiştir (85). Yine ileum peristalsis (86), miksasyon refleksi (87) ve yumurtalıkta gevşemeye aracılık etmesinde rol aldığı bildirilmiştir (88). 5-$HT_7$ reseptör mRNA'sının insan ve sıçanlarda immun dokularında (dalak, timus, periferal lenfositler ve mitojenle aktive dalak hücreleri gibi) varlığı gösterilmiştir. Buna ek olarak da 5-$HT_7$ reseptör stimülasyonunun, 5-HT vasıtasıyla T hücrelerinin aktivasyonuna ve fonksiyonlarına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (46).

## 4. 5-HT7 AGONİST (LP44) ve ANTAGONİSTİ (SB269970)

Spesifik agonistler, antagonistler ve nakavt fare kullanılarak, 5-HT7R'lerinin rollerinin tanımlanması amaçlanmıştır. Reseptör dağılım çalışmaları ve farmakolojik araştırmalar, 5 HT7R'nin sirkadyen ritimlerin ve termoregülasyonun kontrolünde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (76, 89). 5-HT7R - / - fareler ve farmakogenetik yöntemler kullanılarak, yapılan çalışmalar öğrenme ve hafızada 5-HT7R'nin rolü olduğunu düşündürmektedir (90). 5-HT7 reseptör antagonistlerinin kolitte ve buna bağlı olarak oluşan immun cevapta rollerini Kim ve arkadaşları çalışarak, inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklarda etkileri olabileceğini öne sürmüşlerdir (91). Selektif 5-HT7R ligandlarının şizofreni, anksiyete, öğrenme bozuklukları, migren, ağrı ve inflamasyonda potansiyel terapötik etkileri gösterilmiştir (92).

Albayrak ve arkadaşları, karagenin ile sıçanlarda oluşturulan pençe ödeminde 5-HT7 reseptör agonist (AS-19) ve antagonistinin (SB269970) etkilerini incelenmiş olup agonist verilen gruplarda antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler olabileceği gözlemlenmiş ve inflamasyonda 5-HT7 reseptörlerinin etkilerine dikkat çekmişlerdir (93). 5-HT7 reseptör agonist (AS-19) ve antagonisti (SB269970) etkilerini Çadırcı ve arkadaşları, sepsis çalışması ile inflamasyonda çalışmış olup agonist kullanımının inflamatuvar cevabı azaltabileceğini belirtmişlerdir (94). Bunlara ek olarak yapılan çalışmada LPS ile indüklenen vasküler hasarı in vitro olarak gösteren HUVEC hücre kültüründe 5-HT7 reseptör ekspresyonunu gösterilmiş olup 5-HT7 agonisti uygulamasının LPS ile indüklenen vasküler hasarı azalttığı belirtilmiştir (yayınlanmamış veri).

## 5. SONUÇ

Özetle patolojik durumlarda dokuda çok az olan 5-HT7 reseptörlerinin aşırı miktarda ekspressiyonunun arttığı ve 5-HT7 reseptör agonisti uygulamasının ise dokuda oluşan enflamasyonu önemli derecede azalttığı belirtilmiştir. 5-HT7

reseptör agonist uygulaması hem artmış serbest oksijen radikallerini azaltmış hem de artmış sitokin seviyesini normal seviyeye çekmiştir. Önemli dergilerde yayınlanmış bu çalışmalardan yola çıkarak aterosklerozisin gelişim ve fizyopatolojisini bir araya koyduğumuzda 5-HT7 reseptörlerininde ateroskleroz gelişimi ve önlenmesinde önemli bir reseptör olabileceği akla gelmektedir.

5-HT7 reseptörlerinin immün sistemle ilişkisi, vasküler yatakta oluşan kasılma ve gevşeme cevabındaki rollerini bir araya getirdiğimizde makalemizin litaratürde önemli bir eksiği tamamlayacağını ve ilerde yapılacak olan aterosklerotik plak gelişim ve önlenmesinde ayrı bir yol çizeceğini söyleyebiliriz.

## 6. KAYNAKLAR


1. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. . World Health Organization; 2011.; Geneva.
2. Taubman M. Atherosclerosis, thrombosis and coroner artery disease.. Chapter 130. ed2001. 1743-52 p.
3. 2012 edition European Cardiovascular Disease StatisticsEuropean Heart Network and European Society of Cardiology 2012.
4. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. [Internet]. 2009 [cited 14.12.2014].
5. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A Review of the Pathophysiology and Potential Biomarkers for Peripheral Artery Disease. International journal of molecular sciences. 2015;16(5):11294-322.
6. Azevedo A, Bettencourt P, Frioes F, Alvelos M, Abreu-Lima C, Hense HW, et al. Depressive symptoms and heart failure stages. Psychosomatics. 2008;49(1):42-8.
7. Arora R, Rai F. Atherothrombosis and the management of the vulnerable vascular patient. American journal of therapeutics. 2009;16(1):24-34.
8. Heart and Stroke Statistical Update. . Tex: American Heart Association;. Dallas1999.
9. John R. Guyton MD. ATHEROSCLEROSIS A STORY OF CELLS, CHOLESTEROL, AND CLOTS 1990.
10. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation. 2001;103(22):2705-10.
11. Smedby O, Johansson J, Molgaard J, Olsson AG, Walldius G, Erikson U. Predilection of atherosclerosis for the inner curvature in the femoral artery. A digitized angiography study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1995;15(7):912-7.
12. Joseph G. Murphy MA, Lloyd. Mayo clinic Cardiology Concise Textbook .. Üçüncü baskı2005. p. 687-781.
13. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Annals of epidemiology. 1992;2(1-2):23-8.
14. Talwalkar PG, Sreenivas CG, Gulati A, Baxi H. Journey in guidelines for lipid management: From adult treatment panel (ATP)-I to ATP-III and what to expect in ATP-IV. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2013;17(4):628-35.
15. Murphy JG. The Endothelium Mayo clinic Cardiology review second edition. p. 99-106.
16. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med. 1989;320(14):915-24.

17. Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2002;22(8):1257-66.
18. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. Endocrine reviews. 2001;22(1):36-52.
19. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. Progress in cardiovascular diseases. 1997;39(4):325-42.
20. Plante GE. Vascular response to stress in health and disease. Metabolism. 2002;51(6 Suppl 1):25-30.
21. Chang GJ, Woo P, Honda HM, Ignarro LJ, Young L, Berliner JA, et al. Oxidation of LDL to a biologically active form by derivatives of nitric oxide and nitrite in the absence of superoxide. Dependence on pH and oxygen. Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association. 1994;14(11):1808-14.
22. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. Clinical cardiology. 1997;20(11 Suppl 2):II-3-10.
23. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. The Journal of pathology. 2000;190(3):244-54.
24. Marin J, Rodriguez-Martinez MA. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. Pharmacology & therapeutics. 1997;75(2):111-34.
25. Noiri E, Hu Y, Bahou WF, Keese CR, Giaever I, Goligorsky MS. Permissive role of nitric oxide in endothelin-induced migration of endothelial cells. J Biol Chem. 1997;272(3):1747-52.
26. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; chemical inactivation. The Journal of biological chemistry. 1948;176(3):1237-41.
27. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2002;71(4):533-54.
28. Banes A, Florian JA, Watts SW. Mechanisms of 5-hydroxytryptamine(2A) receptor activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1999;291(3):1179-87.
29. MacLean MR, Sweeney G, Baird M, McCulloch KM, Houslay M, Morecroft I. 5-Hydroxytryptamine receptors mediating vasoconstriction in pulmonary arteries from control and pulmonary hypertensive rats. British journal of pharmacology. 1996;119(5):917-30.
30. Morecroft I, Heeley RP, Prentice HM, Kirk A, MacLean MR. 5-hydroxytryptamine receptors mediating contraction in human small muscular pulmonary arteries: importance of the 5-HT1B receptor. British journal of pharmacology. 1999;128(3):730-4.
31. Nilsson T, Longmore J, Shaw D, Pantev E, Bard JA, Branchek T, et al. Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. European journal of pharmacology. 1999;372(1):49-56.
32. Lovren F, Li XF, Lytton J, Triggle C. Functional characterization and m-RNA expression of 5-HT receptors mediating contraction in human umbilical artery. British journal of pharmacology. 1999;127(5):1247-55.
33. Craig DA, Martin GR. 5-HT1B receptors mediate potent contractile responses to 5-HT in rat caudal artery. British journal of pharmacology. 1993;109(3):609-11.
34. Cohen ML, Fuller RW, Wiley KS. Evidence for 5-HT2 receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1981;218(2):421-5.
35. Ellwood AJ, Curtis MJ. Involvement of 5-HT(1B/1D) and 5-HT2A receptors in 5-HT-induced contraction of endothelium-denuded rabbit epicardial coronary arteries.

British journal of pharmacology. 1997;122(5):875-84.

36. Nakaki T, Roth BL, Chuang DM, Costa E. Phasic and tonic components in 5-HT2 receptor-mediated rat aorta contraction: participation of Ca++ channels and phospholipase C. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1985;234(2):442-6.
37. Watts SW. Activation of the mitogen-activated protein kinase pathway via the 5-HT2A receptor. Annals of the New York Academy of Sciences. 1998;861:162-8.
38. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacology & therapeutics. 2001;92(2-3):179-212.
39. Florian JA, Watts SW. Integration of mitogen-activated protein kinase kinase activation in vascular 5-hydroxytryptamine2A receptor signal transduction. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1998;284(1):346-55.
40. Dyer DC. Evidence that ergovaline acts on serotonin receptors. Life sciences. 1993;53(14):PL223-8.
41. Schoning C, Flieger M, Pertz HH. Complex interaction of ergovaline with 5-HT2A, 5-HT1B/1D, and alpha1 receptors in isolated arteries of rat and guinea pig. Journal of animal science. 2001;79(8):2202-9.
42. Kushnir-Sukhov NM, Gilfillan AM, Coleman JW, Brown JM, Bruening S, Toth M, et al. 5-hydroxytryptamine induces mast cell adhesion and migration. J Immunol. 2006;177(9):6422-32.
43. Nakamura K, Sato T, Ohashi A, Tsurui H, Hasegawa H. Role of a serotonin precursor in development of gut microvilli. Am J Pathol. 2008;172(2):333-44.
44. Mikulski Z, Zaslona Z, Cakarova L, Hartmann P, Wilhelm J, Tecott LH, et al. Serotonin activates murine alveolar macrophages through 5-HT2C receptors. Am J Physiol-Lung C. 2010;299(2):L272-L80.
45. Ahern GP. 5-HT and the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2011;11(1):29-33.
46. Leon-Ponte M, Ahern GP, O'Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. Blood. 2007;109(8):3139-46.
47. Yin J, Albert RH, Tretiakova AP, Jameson BA. 5-HT1B receptors play a prominent role in the proliferation of T-lymphocytes. J Neuroimmunol. 2006;181(1-2):68-81.
48. Inoue M, Okazaki T, Kitazono T, Mizushima M, Omata M, Ozaki S. Regulation of antigen-specific CTL and Th1 cell activation through 5-Hydroxytryptamine 2A receptor. Int Immunopharmacol. 2011;11(1):67-73.
49. Ek S, Hogerkorp CM, Dictor M, Ehinger M, Borrebaeck CAK. Mantle cell lymphomas express a distinct genetic signature affecting lymphocyte trafficking and growth regulation as compared with subpopulations of normal human B cells. Cancer Res. 2002;62(15):4398-405.
50. Klein U, Tu YH, Stolovitzky GA, Keller JL, Haddad J, Miljkovic V, et al. Transcriptional analysis of the B cell germinal center reaction. P Natl Acad Sci USA. 2003;100(5):2639-44.
51. Soga F, Katoh N, Inoue T, Kishimoto S. Serotonin activates human monocytes and prevents apoptosis. J Invest Dermatol. 2007;127(8):1947-55.
52. Stefulj J, Jernej B, Cicin-Sain L, Rinner I, Schauenstein K. mRNA expression of serotonin receptors in cells of the immune tissues of the rat. Brain Behav Immun. 2000;14(3):219-24.
53. Heidmann DEA, Metcalf MA, Kohen R, Hamblin MW. Four 5-hydroxytryptamine(7) (5-HT7) receptor isoforms in human and rat produced by alternative splicing: Species differences due to altered intron-exon organization. J Neurochem. 1997;68(4):1372-81.

54. Shen Y, Monsma FJ, Metcalf MA, Jose PA, Hamblin MW, Sibley DR. Molecular-Cloning and Expression of a 5-Hydroxytryptamine7 Serotonin Receptor Subtype. Journal of Biological Chemistry. 1993;268(24):18200-4.

55. Matsuda H, Ushio H, Geba GP, Askenase PW. Human platelets can initiate T cell-dependent contact sensitivity through local serotonin release mediated by IgE antibodies. J Immunol. 1997;158(6):2891-7.

56. Durk T, Panther E, Muller T, Sorichter S, Ferrari D, Pizzirani C, et al. 5-hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes. Int Immunol. 2005;17(5):599-606.

57. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. Circulation research. 2014;114(11):1743-56.

58. Ait-Oufella H, Sage AP, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis. Circulation research. 2014;114(10):1640-60.

59. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2001;21(12):1876-90.

60. Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, McKenna C, Holmes DR, Jr., Schwartz RS, et al. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. The Journal of clinical investigation. 1998;101(8):1551-6.

61. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. Circulation. 1998;98(20):2108-16.

62. Celletti FL, Hilfiker PR, Ghafouri P, Dake MD. Effect of human recombinant vascular endothelial growth factor165 on progression of atherosclerotic plaque. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37(8):2126-30.

63. Matsusaka S, Wakabayashi I. 5-Hydroxytryptamine as a potent migration enhancer of human aortic endothelial cells. Febs Lett. 2005;579(30):6721-5.

64. Pakala R, Willerson JT, Benedict CR. Mitogenic Effect of Serotonin on Vascular Endothelial-Cells. Circulation. 1994;90(4):1919-26.

65. Nocito A, Dahm F, Jochum W, Jang JH, Georgiev P, Bader M, et al. Serotonin regulates macrophage-mediated angiogenesis in a mouse model of colon cancer allografts. Cancer Res. 2008;68(13):5152-8.

66. Kerbel RS. Molecular origins of cancer: Tumor angiogenesis. New Engl J Med. 2008;358(19):2039-49.

67. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature. 2000;407(6801):249-57.

68. Qin LL, Zhao DZ, Xu JF, Ren XH, Terwilliger EF, Parangi S, et al. The vascular permeabilizing factors histamine and serotonin induce angiogenesis through TR3/Nur77 and subsequently truncate it through thrombospondin-1. Blood. 2013;121(11):2154-64.

69. Nishikawa T, Tsuno NH, Shuno Y, Sasaki K, Hongo K, Okaji Y, et al. Antiangiogenic Effect of a Selective 5-HT4 Receptor Agonist. J Surg Res. 2010;159(2):696-704.

70. Iwabayashi M, Taniyama Y, Sanada F, Azuma J, Iekushi K, Kusunoki H, et al. Role of serotonin in angiogenesis: Induction of angiogenesis by sarpogrelate via endothelial 5-HT1B/Akt/eNOS pathway in diabetic mice. Atherosclerosis. 2012;220(2):337-42.

71. Maleki-Dizaji N, Eteraf-Oskouei T, Fakhrjou A, Maljaie SH, Garjani A. The effects of 5HT3 receptor antagonist granisetron on inflammatory parameters and angiogenesis in the air-pouch model of inflammation. Int Immunopharmacol. 2010;10(9):1010-6.

72. Cocks TM, Angus JA. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. Nature. 1983;305(5935):627-30.

73. Fujita M, Minamino T, Sanada S, Asanuma H, Hirata A, Ogita H, et al. Selective blockade of serotonin 5-HT2A receptor increases coronary blood flow via augmented cardiac nitric oxide release through 5-HT1B receptor in hypoperfused canine hearts. J Mol Cell Cardiol. 2004;37(6):1219-23.

74. Ellwood AJ, Curtis MJ. Mechanism of 5-hydroxytryptamine-induced coronary vasodilation assessed by direct detection of nitric oxide production in guinea-pig isolated heart. Br J Pharmacol. 1996;119(4):721-9.

75. Ruat M, Traiffort E, Leurs R, Tardivel-Lacombe J, Diaz J, Arrang JM, et al. Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT7) activating cAMP formation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(18):8547-51.

76. Lovenberg TW, Baron BM, de Lecea L, Miller JD, Prosser RA, Rea MA, et al. A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT7) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. Neuron. 1993;11(3):449-58.

77. Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinshank RL. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase. J Biol Chem. 1993;268(31):23422-6.

78. Saxena PR. Serotonin receptors: subtypes, functional responses and therapeutic relevance. Pharmacol Ther. 1995;66(2):339-68.

79. Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research. Trends Pharmacol Sci. 2004;25(9):481-6.

80. Heidmann DE, Metcalf MA, Kohen R, Hamblin MW. Four 5-hydroxytryptamine7 (5-HT7) receptor isoforms in human and rat produced by alternative splicing: species differences due to altered intron-exon organization. J Neurochem. 1997;68(4):1372-81.

81. Gellynck E, Laenen K, Andressen KW, Lintermans B, De Martelaere K, Matthys A, et al. Cloning, genomic organization and functionality of 5-HT(7) receptor splice variants from mouse brain. Gene. 2008;426(1-2):23-31.

82. Liu H, Irving HR, Coupar IM. Expression patterns of 5-HT7 receptor isoforms in the rat digestive tract. Life Sci. 2001;69(21):2467-75.

83. Terron JA, Martinez-Garcia E. 5-HT7 receptor-mediated dilatation in the middle meningeal artery of anesthetized rats. Eur J Pharmacol. 2007;560(1):56-60.

84. Knight JA, Smith C, Toohey N, Klein MT, Teitler M. Pharmacological analysis of the novel, rapid, and potent inactivation of the human 5-Hydroxytryptamine7 receptor by risperidone, 9-OH-Risperidone, and other inactivating antagonists. Mol Pharmacol. 2009;75(2):374-80.

85. Jahnichen S, Glusa E, Pertz HH. Evidence for 5-HT2B and 5-HT7 receptor-mediated relaxation in pulmonary arteries of weaned pigs. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2005;371(1):89-98.

86. Tuladhar BR, Ge L, Naylor RJ. 5-HT7 receptors mediate the inhibitory effect of 5-HT on peristalsis in the isolated guinea-pig ileum. Br J Pharmacol. 2003;138(7):1210-4.

87. Read KE, Sanger GJ, Ramage AG. Evidence for the involvement of central 5-HT7 receptors in the micturition reflex in anaesthetized female rats. Br J Pharmacol. 2003;140(1):53-60.

88. Inoue M, Kitazawa T, Cao J, Taneike T. 5-HT7 receptor-mediated relaxation of the oviduct in nonpregnant proestrus pigs. Eur J Pharmacol. 2003;461(2-3):207-18.

89. Guscott MR, Egan E, Cook GP, Stanton JA, Beer MS, Rosahl TW, et al. The hypothermic

effect of 5-CT in mice is mediated through the 5-HT7 receptor. Neuropharmacology. 2003;44(8):1031-7.

90. Meneses A. Effects of the 5-HT7 receptor antagonists SB-269970 and DR 4004 in autoshaping Pavlovian/instrumental learning task. Behav Brain Res. 2004;155(2):275-82.
91. Kim JJ, Bridle BW, Ghia JE, Wang H, Syed SN, Manocha MM, et al. Targeted inhibition of serotonin type 7 (5-HT7) receptor function modulates immune responses and reduces the severity of intestinal inflammation. J Immunol. 2013;190(9):4795-804.
92. Thomas DR, Hagan JJ. 5-HT7 receptors. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2004;3(1):81-90.
93. Albayrak A, Halici Z, Cadirci E, Polat B, Karakus E, Bayir Y, et al. Inflammation and peripheral 5-HT7 receptors: the role of 5-HT7 receptors in carrageenan induced inflammation in rats. Eur J Pharmacol. 2013;715(1-3):270-9.
94. Cadirci E, Halici Z, Bayir Y, Albayrak A, Karakus E, Polat B, et al. Peripheral 5-HT7 receptors as a new target for prevention of lung injury and mortality in septic rats. Immunobiology. 2013;218(10):1271-83.

CHAPTER 24

# SÜTÇÜ İNEKLERDE *ESCHERİCHİA COLİ* MASTİTİSİNDE YANGISEL TEPKİMELER

**Aliye Sağkan ÖZTÜRK[1], Mustafa Kemal SARIBAY[2]**

## 1. Giriş

Süt inekçiliğinin en önemli sorunlarının başında gelen mastitis, yaygın, kontrolü zor ve kompleks bir hastalık olup süt veriminde veya kalitesinde düşüş, tedavi masrafları, hayvanların elden çıkarılması veya ölmesi nedeniyle işletme ekonomisini olumsuz etkileyebilmektedir (Alaçam 1997; Esslemont ve Kossaibati 1997). *Escherichia coli,* süt ineklerinde sıklıkla doğumdan sonra erken laktasyon döneminde mastitise neden olan ve şiddetli sistemik klinik semptomlar gösteren bir etkendir. Kolon kaynaklı olan *E. coli* hayvanların normal bağırsak florasının bir parçasıdır. Koliform bakteriler arasında mastitis açısından en önemli bakteridir ve mastitisten kaynaklanan ölümlerin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (Menzies ve ark. 1995). Örneğin İsrail'de klinik mastitisin % 60'dan fazlası koliformlardan kaynaklanmaktadır. Koliform mastitis vakaları % 16'ya varan oranlarda ineklerin ölümü veya itlaf edilmesiyle sonuçlanabilmektedir (Shpigel ve ark. 1998).

Toksik mastitisin majör etkeni olan *E. coli*'nin önemli özelliği endotoksin salgılamasıdır. Etkenin hücre duvarında bulunan ve savunma sistemi hücrelerince parçalanınca ortaya çıkarak kan dolaşımına geçen endotoksinlerin oluşturduğu perakut ve akut etkiler nedeniyle şiddetli klinik semptomlar meydana gelir. Özellikle doğumdan sonraki ilk iki hafta yani laktasyonun ilk günlerinde immun sistemin baskılanmasının da etkisiyle klinik koliform mastit olguları yaygın olarak görülmektedir (Bradley ve Green 2001; Erskine ve ark. 1988; Vural ve ark. 2016).

İneğinin hormonal ve metabolik profilinde, doğum sürecinde çok önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Doğumun gerçekleşmesi için hormonal regülasyon ve süt üretiminin başlamasıyla da metabolik tabloyu etkileyen bir dizi değişikler ortaya çıkmaktadır. Hormonal değişiklikler kısaca, doğumun gerçekleşebilmesi için progesteronda ani bir düşüş, östrojen ve kortizol seviyesinde ise artış şeklindedir. Metabolik değişiklikler ise glikoz seviyesinin azalması, betahidroksi bütürik asit (BHBA) ve non-esterifiye yağ asitleri (NEFA) seviyesinin artmasından dolayı enerji dengesinin negatife kaymasıyla sonuçlanır. Bütün bu değişikliklerin sonucunda ise hayvanın immun sisteminin olumsuz etkilenerek doğum sonrası erken dönemde enfeksiyonlara karşı predispoze hale geldiği belirtilmektedir (Moreira da Silva ve ark. 1998; Hoeben ve ark. 2000).

Dışkıyla kirlenmiş bir ortam, mastitise neden olan *E. coli* bakterilerinin ana kaynağıdır. Hayvanların barındırıldığı ortamın zemini kötü ve hayvan başına düşen alan

1 Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Antakya/Hatay

2 Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji AD. Antakya/Hatay

yetersiz ise enfeksiyonun görülme ihtimali artmaktadır. Barınak zemininin sürekli ıslak olması, dışkı temizleme sisteminin olmaması, altlıkların kuru olmaması mastitis riskini maksimum seviyeye çıkarır (Vural ve ark. 2016). *Escherichia coli* memeyi, meme başı kanalı yoluyla enfekte eder. Etken memeye girdikten sonra meme dokusuna kolonize olmadan ve epitel yüzeye tutunmadan çoğalır. *Escherichia coli* enfeksiyonlarının inekten ineğe veya bir meme lobundan diğerine bulaşma ihtimali düşüktür (Eberhart 1984; Baştan 2013). Meme başı kanalının açık olduğu sağımdan sonraki iki saat, kuru dönemin ilk iki haftası ve son iki haftası ile meme başı sfinkteri gevşek olan ve süt akıtan hayvanlar risk altındadır (Vural ve ark. 2016).

## 2. *Escherichia coli*

*Escherichia coli*, insan ve hayvanların normal bağırsak florasının bir parçasıdır ve bağırsaktaki en yaygın fakültatif anaerobik bakteriyel türdür. Etken dışkıyla çevreye sürekli olarak atılır. Patojenik *E. coli* suşları, konakçılarda bağırsak ve ekstraintestinal enfeksiyonlara neden olabilir (Cullor 1996; Nagy ve Fekete 1999). Mastitiste izole edilen suşlar dışkıdan izole edilen suşlardan farklı değildir (Nemeth ve ark. 1994). *Escherichia coli* ilk kez 1896 yılında mastitisli sütlerden izole edilmiş ve 1960'lı yıllardan itibaren sığır mastitislerine neden olan etkenler arasında ilk sıralara yerleşmiştir (Jones 1999).

*Escherichia coli*, gram-negatif, hareketli, spor oluşturmayan bir çomaktır. Laboratuvar şartlarında üretilmesi kolaydır, sıvı kültürlerde hızlı üreyerek, tek başına ya da çiftler halinde görülür (Ewers ve ark. 2004). *Escherichia coli*, iç sitoplazmik membran, peptidoglikan tabakası ve dış zardan oluşan bir hücre membranına sahiptir. İç stoplazmik membran içindeki enzimler, peptidoglikan tabakasının, fosfolipid protein tabakasının ve LPS tabakasının temel kimyasal birimlerini sentezler. Peptitoglikan tabakası ise bakterilerin şeklini korumaktadır. Dış hücre membranı fosfolipitler, membran proteinleri ve lipopolisakkarit (LPS) içerir. Lipopolisakkarid ise lipid-A, lipopolisakkarid çekirdeği ve O-antijenleri olarak adlandırılan polisakkarit ünitelerini içermektedir. Lipid-A, LPS'nin lipofilik iç kısmıdır, bu da LPS'nin endotoksin olarak da bilinen toksik etkilerine neden olmaktadır (Cullor 1996; Hogan ve Smith, 2003). Dış yüzeyde, bakteriler hücre duvarından çıkıntı yapan fimbrialara sahip olabilirler. Ayrıca bazı suşlarda yüzeyde kapsül denilen kalın bir polisakkarit tabakası bulunabilmektedir. Kapsül hücrenin dışında ek bir koruyucu tabakadır, vücudun savunma mekanizmalarının bakteriyi tanımasını ve imha etmesini engellemektedir (Kathy 1985; Cullor 1996). *Escherichia coli* suşları geleneksel olarak somatik O, flagellar H, kapsüler K ve fimbrial F antijenidir ve serolojik olarak tanımlanır (Gyles 1993).

## 3. *Escherichia coli* Mastitis Suşlarının Virülans Faktörleri

Virülans faktörler, bakterilerin konakçıya adhezyonu, invazyonu, enfeksiyon oluşturması, konakçının savunma mekanizmalarıyla savaşması ve hayatta kalması için gereklidirler. Bakteriler, virülans faktörlerini konakçı veya çevreden gelen belirli sinyalleri aldıktan sonra üretmektedirler. Patojenik *E. Coli* suşlarının farklı aktivitelere sahip virülans faktörleri bulunmaktadır. Toksinler, adhezinler, konakçı hücrelere karşı salgılanan proteinler, polisakkarit kapsüller, serum komplementine karşı direnç ve demiri tutma özelliği (aerobactin) en önemlil virülans faktörlerdir (Harel ve Martin, 1999).

Gram-negatif bakterilerin dış zarının bir bileşeni olan LPS, sepsis veya sistemik bir yangısel yanıt ile sonuçlanan patofizyolojik olayları başlatmaktan sorumlu başlıca toksindir (Rietschel ve ark. 1996). Lipopolisakkarid, koli mastitlerinin patogenezinde anahtar rol oynayan bir molekül olarak kabul edilir. Ateş, lökopeni, lökositoz, komplement aktivasyonu, makrofajların aktivasyonu, venüler geçirgenlik artışı, plazma proteinlerindeki değişiklikler gibi gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar sırasında gözlenen birçok klinik belirtiden LPS sorumludur. Koli mastitlerinde bakteriyel lizis sonucu ve bakteriyel büyüme fazı sırasında büyük miktarlarda LPS salınmaktadır. (Ziv ve ark. 1983; Lohuis ve ark. 1988)

Adhezinler, fimbria ya da pili olarak da bilinen, bakteri yüzeyindeki dış zardan ve kapsül içinden çıkıntı yapan saç benzeri uzantılardır. Bakterilerin konak hücre yüzeyine yapışması ve kolonileşmesi için gereklidirler. Mikroorganizmaların mukozal veya diğer yüzeylere yapışması birçok enfeksiyonun patogenezinde önemli bir faktördür. *E. coli*. F17 fimbriaları patojen *E. Coli* suşlarında en fazla bilinen virulens faktörlerdendir (Gaastra ve Graaf 1982; Kathy 1985; Bertin ve ark. 1996).

Isıya dayanıksız (LT) ve ısıya dayanıklı (ST) enterotoksinler, shiga toksinleri ve sitotoksik nekrotizan faktörler 1 ve 2 (CNF1 ve CNF2) *E. Coli* suşları tarafından üretilen diğer toksinlerdir. ST enterotoksin epitel hücrelerinin su emmelerini engeller, LT enterotoksini ise hücrelerin su ve elektrolit salgılamalarına neden olur. Şiga toksini bağırsak epitel hücrelerinin ölümüne yol açar ve bağırsakların su emme yeteneğinin kaybolmasını sağlar. (Pohl ve ark. 1993; Mainil ve ark. 1999; Bertin ve ark. 1998; Vanessa 2015). Sitotoksik nekrotizan faktörler 1 ve 2 (CNF1 ve CNF2) ise 115 kDa'lık bir toksindir. Genel olarak CNF-1 üriner sistem infeksiyonunu tetiklemekte, ayrıca konak hücre fonksiyonlarında ve morfolojisinde bozukluklara, hücre siklusunun durdurulmasına ve hücre lizisine neden olmaktadır. İneklerde CNF2 üreten *E. Coli* suşları çok yaygındır. Bu suşların çoğunda F17 fimbria vardır, aerobactin üretirler ve serum komplementine karşı dirençlidirler. (Mainil ve ark. 1999; Bertin ve ark. 1998). Bir başka toksin olan hemolizin, hemolitik *E. Coli* suşları tarafından salgılanan, sitolitik protein yapılı bir toksindir. Alfa ve beta hemolizin tipleri vardır. Hemolizin alyuvarların parçanmasına neden olur ve ortaya çıkan demir bakteri için bir besin kaynağıdır. Demir, *E. coli*'nin hayatta kalması ve çoğalması için gerekli hayati önemi olan bir elementtir (Sussman 1997). Aerobactin, gram-negatif bakterilerde demiri bakteri kullanımına uygun hale getirmektedir. Aerobaktinin, sistit ve pyelonefrite neden olan *E. Coli* suşları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Vidotto ve ark. 1991; Sussman 1997).

Serum komplementine karşı direnç, gram-negatif bakterilerin bir diğer önemli virülans özelliklerinden birisidir. OmpA ve TraT gibi kapsül veya dış zar proteinlerinin bu faktörle ilişkisi vardır (Ward ve Sebunya 1981; Weiser ve Gotschich, 1991). K1 kapsüler antijeni *E. coli*'yi serum komplementinden korur ve bakterinin fagositozuna engel olur. K1 antijeninin TraT ile birlikte çalıştığı düşünülmektedir (Hill 1981; Sanchez-Carlo 1984; Sukupolvi ve O'Connor 1990).

## 4. *Escherichia coli* Mastitisinde Konak Cevabı

Meme bezinin mastitise neden olan bakterilere maruziyetine karşı gerçekleştirdiği savunması ile hücre aracılı bağışıklığın enfeksiyona nasıl katkıda bulunduğu son yıllarda pek çok bilimsel çalışmanın ilgi odağı olmuştur (Roussel ve ark 2015).

İn vivo deneyler, *E. coli* mastitin esas olarak konakçı ile ilgili faktörlere ve dokuların bakteriden temizlenmesi için hızlı ve etkili bir konak yanıtına bağlı olduğunu göstermektedir (Burvenich ve ark 2003). *Escherichia coli'nin* neden olduğu mastitis genellikle güçlü bir lokal yangısal yanıtı ortaya çıkarır ve bununla beraber sistemik yangısal yanıt da tetiklenebilir (Mitterhuemer ve ark. 2010). Bu süreç, enfeksiyon sırasında en önemli görevi üstlenen nötrofillerin bölgeye gelmesidir. Bu nedenle, konakçının immün yanıtını modüle eden fizyolojik mekanizmaların tamamının *E. coli* mastitine karşı savunmaya katılması beklenir (Vangroenweghe ve ark. 2004).

Konakçı yanıtı, spesifik (kazanılmış) ve spesifik olmayan (doğal) bağışıklık sistemlerinin, istilacı patojene saldırmak ve yok etmek için birlikte hareket ettiği ve patojenin veya bağışıklık sisteminin kendisinin konakçıya verdiği zararı onardığı karmaşık bir süreçtir (van Miert 1995; Burvenich ve ark. 2003).

Meme kanalı bakterilere karşı ilk konak savunmasıdır. Laktasyon periyodunun bitimi ve uygun süreleri kapsayan kuru dönemde meme kanalı sıkı ve hızlı bir şekilde kapanarak bakteri akışını önlemektedir. Meme kanalından girmeyi başaran bakteriler için ikinci engel sütte bulunan humoral faktörlerdir. Bu faktörler komplement, laktoferrin, lizozim ve laktoperoksidaz tiyosiyanat hidroperoksit sistemini içerir. Yangı sırasında immünoglobulin ve bazı serum faktörleri de salınmaktadır (Craven ve Williams 1985).

Kuru dönemde çiğ sütte bulunan, demir elementini bağlama ve antibakteriyal özelliği olan laktoferrinin artmış konsantrasyonları bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı en etkili inhibitör faktörlerden biridir. Bu etkisini koliformların büyümesi için gerekli büyük miktarda demiri şelatlayarak gerçekleştir. Ancak bu etki laktasyonun ilk dönemlerinde sütte azalan laktoferrin konsantrasyonu ile güçleşmektedir (Kremer ve ark. 1990). Bu sebeple kuru dönemin ortasında sütçü inekler klinik *E. coli* mastitine oldukça dirençlidir ve enfeksiyon çoğu zaman konak savunması ile ortadan kaldırılır. Ancak kuru dönemin erken ve gecikmiş dönemlerinde duyarlılık artarak *E. coli* mastitis görülme olasılığı da artmaktadır (Bradley ve Green 2000).

**Enfeksiyona karşı ilk hücresel savunma hattı doku makrofajlarıdır.** Yangı alanına nötrofil yayılımı ikinci savunma hattıdır ve çok sayıda nötrofil kandan bu alana doğru yayılmaya başlar (kemotaksis). Bu yayılma enfekte dokuda oluşan yangısal sitokinler (örneğin TNF-α, 1L-1) ve diğer biyokimyasal ürünlerin salınımının uyarılması ile devem eden olayları içerir (Guyton 2013). Hasarlı bölgedeki doğal immün hücrelerden salınan haberci moleküller kemoatraktanlar olup, bunlardan bazıları lökotrien, aktive fibrinoliz ürünleri, kallikrein, C3a, C5a gibi kompleman sistemi ürünleridir (Widmaier ve ark. 2015).

*Escherichia coli* mastitte, bakterinin hücre duvarından salınan bir endotoksin olan LPS sütte endotoksin LPS-bağlanma proteini (LBP) salınımına neden olur ve LBP bir sonraki aşamada LPS'nin tanınmasını ve LPS cevabına neden olur. LPS cevabı ise son yıllarda doğal bağışık yanıtını başlatan Toll-benzeri reseptör-4 (TLR-4) yolağının aktive olmasına neden olur (Bannerman ve ark. 2003).

LPS-LBP kompleksinin tanınması, sütte bulunan ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) salınımına da neden olan monositler, makrofajlar ve nötrofiller tara-

fından ifade edilen CD14 (cluster of differentiation 14) reseptörü ile olur. Çözünebilir CD14 (sCD14) ya doğrudan endotoksine bağlanır ya da endotoksin-LBP kompleksine bağlanabilir (Kielian ve Blecha 1995; Bannerman ve ark. 2003; Paape ve ark. 2003; Wang ve ark. 2003).

Endotoksin-LBP-sCD14 kompleksi, meme dokusunda epitelyal ve endotelyal hücreleri üzerindeki Toll-benzeri reseptörler tarafından tanınmakta ve interlökin-8 (IL-8) gibi kemoatraktanların salgılanmasına neden olmaktadır (Paape ve ark. 2003). Meme bezinde CD14 artışı aynı zamanda doğal bağışıklık sistemini uyararak ve epitel ve endotel hücrelerden salınan ve bir kemoatraktan olan IL-8 üretimini baskılar. Bu baskılanma meme bezi epitellerine zarar verebilen aşırı PMN salınımı engeller ve süt üretiminde kalıcı azalma da engellenmiş olur (De Schepper ve ark. 2008).

Bakteriler memeye girdiklerinde aktive olan bu kompleks ile konakçı PMN'lerden bazı kemokinler (CXCL8, CCL20 gibi), antimikrobiyal peptitler, proinflamatuar sitokinler (TNF-α, IL-1β) ve diğer bağışıklık bileşenlerinin salınımı uyarılır. IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ve kemokinlerden olan CXCL8 klinik olarak E. coli mastitisten etkilenmiş hayvanlardan elde edilen sütlerde belirlenmesi, mastitiste görülen yangıya katkıda bulunabilecekleri fikrini doğurmuştur (Riollet ve ark. 2000; Bannerman ve ark. 2004).

Erken dönemde ortadan kaldırılamayan koliform mastitis sonucunda sitokinler, IL'ler ve kemoatraktanlar sırasıyla lokal ve sistemik olarak hareket ederek dolaşımdan enfeksiyon bölgesine nötrofilleri çeker ve patojeni opsonize eder. PMN'lerden salınan IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler karaciğerde akut faz proteinlerinin (APP) üretimini uyarır (Hoeben ve ark. 2000; Ohtsuka ve ark. 2001; Paape ve ark. 2003). Akut faz cevabının bir takım patofizyolojik sonuçları vardır. Bunlar 'ikinci savunma hattı' olarak adlandırılır ve sığır memesinin en önemli savunma mekanizmalarındandır. Bu sistemin etkinliği, PMN'nin meme içine göçünün (kemotaksis), opsonizasyon ve fagositoz yapan bu PMN'lerin fagositik ve bakterisit aktivitelerinin büyüklüğüne bağlıdır (Dinarello 1984; Craven ve Williams 1985; Craven 1986). PMN'nin akut faz reaksiyonu veya bakteri öldürme kabiliyeti azalırsa, bakteriler çoğalabilir ve konakçı hücrelere verilen hasar artar. Öte yandan, akut fazda aşırı reaksiyon da hasara neden olabilir, bu nedenle akut faz reaksiyonlarının inhibe edici ve onarıcı etkilerinin dengede olması gerekir (Burvenich ve ark. 2003).

Meme bezinde bakteriyel aşırı üremesi ve nötrofillerin bölgeye gelmesi ile vasküler geçirgenliğin artışı sonucu endotoksine yanıt olarak şiddetli sistemik belirtiler anafilaktik şoka kadar ilerleyebilir (SchaJrn ve ark. 1967). Özellikle sitokin salınımı sonucu doğal bağışıklık sistemi elemanları hem anormal görünümlü süt veya süt üretiminin durması ve memelerde şişlik, ödem, ağrı, kızarıklık gibi lokal hem de yüksek ateş, artan nabız frekansı ve solunum sayısı, rumen hareketlerinin azalması, iştahsızlık, durgunluk ve depresyon gibi sistemik yangı belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Ohtsuka ve ark. 2001). Gözlemlenen sistemik ve lokal klinik bulgular, konakçının yanıtı olan akut faz reaksiyonundan kaynaklanmaktadır (Lohuis ve ark. 1990; Van Miert 1991). *Escherichia coli* mastitlerinde ilk belirtilerin genellikle lokal düzeyde olduğu, yaklaşık 8 saat sonra ateş ve diğer sistemik belirtilerin ise 12 saat sonra zirveye ulaştığı ifade edilmektedir. Şiddetli vakalarda hayvan ölebilir veya meme bezlerinin ha-

sarından dolayı süt üretimi kalıcı olarak kaybedilebilir (Lohuis ve ark. 1990; Shpigel ve ark. 1998; Hirvonen ve ark. 1999).

*Escherichia coli* mastitisi genellikle sporadiktir ve klinik olarak çok şiddetli hatta ölümcül formlara sahiptir. Konakçı tepkisi, memeyi enfekte eden özellikle virülan bakteriyel bir suş veya çok sayıda bakteri nedeniyle çok şiddetli olabilir, sonuçta büyük miktarlarda endotoksin ortaya çıkar (Pyörala ve ark. 1994; Burvenich ve ark. 2003).

*Escherichia coli* mastitisinde memede lokal belirtiler ve enfeksiyon bölgesinde lökosit sayısının artması dolayısıyla süt somatik hücre sayısı (SHS) çok yüksek rakamlara ulaşır. Süt birkaç saat içerisinde sarı, viskoz ve seröz bir sıvı haline gelir. Daha sonra sütün bileşimi kanın bileşimine benzemeye başlar. Sütün klor (Cl) içeriği artar, laktoz, kazein ve yağ içeriği azalır, PH değeri yükselir. Kan serumu kanı pıhtılaştıran faktörleri içerdiğinden, kapillarlardan geçtikten birkaç saat sonra alveol ve süt kanallarındaki kan plazması ve sütün koagüle olmasına neden olmakta, pıhtı ve flakonlar şekillenmesine yol açmaktadır (Lohuis ve ark. 1990; Pyörala ve ark. 1994)

*Escherichia coli* mastitlerinin şiddeti ve sonucu inekler arasında veya aynı hayvanda, içinde bulunduğu laktasyon dönemine göre değişebilmektedir. Doğumdan hemen sonraki erken laktasyon döneminde immun sistemin baskılanması ve doğumdan sonra yüksek süt veren ineklerin negatif enerji dengesine girmesi hastalığın şiddetine duyarlılıktaki farklılıkların ana sebepleridir (Lohuis 1988; Van Miert 1991; Burvenich ve ark. 2003).

Sonuç olarak sütçü ineklerde *E.coli* mastitleri çok dikkat edilmesi gereken bir hastalıktır. Korunmada hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması, hayvanların barınma koşullarının düzgün olması ve gerekli hijyenin sağlanması son derece önem taşımaktadır.

## 5. Kaynaklar


1. Alaçam E; Meme hastalıkları. Editörler: ALAÇAM E. ŞAHAL M. Sığır hastalıkları, No: 31, 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, sayfa 389-420, 1997.
2. Bannerman DD, Paape MJ, Lee JW, Zhao X, Hope JC, Rainard P (2004) Escherichia coli and Staphylococcus aureus elicit differential innate immune responses following intramammary infection. Clin Diagn Lab Immunol 11:463–472.
3. Bannerman DD, Paape MJ, Hare WR and Sohn EJ. (2003) Increased levels of LPS-binding protein in bovine blood and milk following bacterial lipopolysaccharide challenge. J. Dairy Sci. 86:3128-3137.
4. Baştan A. İneklerde Meme Sağlığı ve Sorunları. İkinci baskı, Kardelen Ofset, Ankara, 2013.
5. Bertin Y, Martin C, Oswald E and Girardeau JP. (1996) Rapid and specific detection of F17-related pilin and adhesin genes in diarrheic and septicemic *Escherichia coli* strains by multiplex PCR. J. Clin. Microbiol. 34: 2921-2928.
6. Bertin Y, Martin C, Girardeau JP, Pohl P and Contrepois M. (1998) Association of genes encoding P fimbriae, CS31A antigen and EAST 1 toxin among CNF1-producing *Escherichia coli* strains from cattle with septicemia and diarrhea. FEMS Microbiol. Lett., 162: 235-239.
7. Bradley AJ and Green MJ. (2000) A study of the incidence and significance of

intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period. J. Dairy Sci. 83:1957-1965.

8. Bradley AJ, Green MJ (2001) Adaptation of Escherichia coli to the bovine mammary gland. J. Clin. Microbiol. 39: 1845–1849.
9. Burvenich C, Van Merris V, Merhzad J, Diez-Fraile A and Duchateau L. (2003) Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors. Vet. Res. 34:521-564.
10. Craven N and Williams MR. (1985) Defences of the bovine mammary gland against infection and prospects for their enhancement. Vet Immunol Immunopathol. 10: 71-121.
11. Craven N. (1986) Chemotactic factors for bovine neutrophils in relation to mastitis. Comp Immun Microbiol Inf Dis. 9: 29-36.
12. Cullor J. (1996) Endotoxin and disease in food animals. Comp. Cont. Ed. Food Animal. 18:31-38.
13. De Schepper S, De Ketelaere A, Bannerman DD, Paape MJ, Peelman L, Burvenich C. (2008) The toll-like receptor-4 (TLR-4) pathway and its possible role in the pathogenesis of Escherichia coli mastitis in dairy cattle. Vet Res. 39(1):5.
14. Dinarello ChA. Interleukin-1. Rev Infectious Diseases 1984; 6: 5165.
15. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander's Human Physiology: The Mechanisms Of Body Function, Fourteenth Edition 2015. Published by McGraw-Hill Education, 2 Penn Plaza, New York, NY 10121. Syf:645-655
16. Erskine RJ, Eberhart RJ, Hutchinson LJ, Spencer SB, and Campbell MA. (1988) Incidence and types of clinical mastitis in dairy herds with high and low somatic cell counts. JAVMA 192:761-765.
17. Esslemont MA and Kossaibati RJ. (1997) The costs of production diseases in dairy herds in England. Vet. J. 154:41-51.
18. Ewers C, Janssen T, Kiessling S, Philipp HC, Wieler LH. (2004) Molecular epidemiology of avian pathogenic*Escherichia coli* (APEC) isolated from colisepticemia in poultry. Vet. Microbiol. 104:91-101.
19. Gaastra W and de Graaf FK. (1982) Host-specific fimbrial adhesins of noninvasive enterotoxigenic Escherichia cok strains. Microbiol Rev. 46: 129-61.
20. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çeviri Editörü: Yeğen B.Ç. Tıbbi Fizyoloji. 12. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2013, s: 423-432.
21. Gyles CL. Escherichia coli. In: Gyles, C.L., Thoen, C.O. (Eds.) 1993. Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals. Iowa Stat University Press, Ames, Iowa, 164-187.
22. Harel, J. and Martin, C. (1999) Virulence gene regulation in pathogenic *Escherichia coli*. Vet. Res. 30:131-155.
23. Hill AW. (1981) Factors influencing the outcome of Escherichia coli mastitis in the dairy cow. Res Vet Sci. 31: 107-12.
24. Hirvonen J, Eklund K, Teppo AM, Huszenicza G, Kulcsar M, Saloniemi H. and Pyörälä S. (1999) Acute phase response in dairy cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. 56 Acta Vet. Scand. 40:35-46.
25. Hoeben D, Burvenich C, Trevisi E, Bertoni G, Hamann J, Bruckmaier RM and Blum JW. (2000) Role of endotoxin and TNF-alpha in the pathogenesis of experimentally induced coliform mastitis in periparturient cows. J. Dairy Res. 67:503-514.
26. Hoeben D, Monfardini E, Opsomer G, Burvenich C, Dosogne H, de Kruif A, and Beckers JF. (2000) Chemiluminescence of bovine polymorphonuclear leukocytes during the periparturient period and relation with metabolic markers and bovine pregnancy-associated glycoprotein. J. Dairy Res. 67:249-259.

27. Hogan J and Smith KL. (2003) Coliform mastitis. Vet. Res. 34:507-519.
28. Jones TO. (1999) *E. coli mastitis-The past, the present and the future*. Proceedings of the British Mastitis Conference, 62-72.
29. Kathy H. Antibody response to bacterial surface components. In: Korhonen TK, Dawes EA, Makela PH. Enterobacterial surface antigens: Methods for molecular characterisation. Amsterdam: Elsevier 1985.
30. Kielian TL and Blecha F. (1995) CD14 and other recognition molecules for lipopolysaccharide: a review. Immunopharm. 29:187-205.
31. Kremer WD, Noordhuizen-Stassen EN, Lohuis JA. (1990) Host defence and bovine coliform mastitis. Host defence mechanisms and characteristics of coliform bacteria in coliform mastitis in bovine: a review. Vet Q. 12(2):103-13.
32. Lohuis JACM, Verheijden JHM, Burvenich C, and van Mien ASJPAM (1988) Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. 2. Metabolic aspects. Vet Quart. 10: 117-25.
33. Lohuis JACM, Schukken YH, Verheiden JHM, Brand A and van Miert ASJPAM. (1990) Effect of severity of systemic signs during the acute phase of experimentally induced *Escherichia coli* mastitis on milk production losses. J. Dairy Sci. 73:333-341.
34. Mainil JG, Jacquemin E, Pohl P, Fairbrother JM, Ansuini A, Le Bouguenec C, Ball HJ, De Rycke J and Oswald E. (1999) Comparison of necrotoxigenic *Escherichia coli* isolates from farm animals and from humans. Vet. Microbiol. 70:123-135.
35. Menzies FD, Bryson DG, McCallion T, Matthews DI. (1995) A study of mortality among suckler and dairy cows in Northern Ireland in 1992, Vet. Rec. 137; 531–536.
36. Mitterhuemer S, Petzl W, Krebs S, Mehne D, Klanner A, Wolf E, Zerbe H, Blum H. (2010) Escherichia coli infection induces distinct local and systemic transcriptome responses in the mammary gland. BMC Genomics, 11; 138.
37. Moreira da Silva F, Burvenich C, Massart-Leën AM, and Brossé L. (1998). Assessment of blood neutrophil oxidative burst activity in dairy cows during the period of parturition. Anim. Sci. 67:421-426.
38. Nagy B, and Fekete PZ. (1999) Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) in farm animals. Vet. Res. 30:259-284.
39. Nemeth J, Muckle CA, and Gyles CL. (1994) In vitro comparison of bovine mastitis and fecal *Escherichia coli* isolates. Vet. Microbiol. 40:231-238.
40. Ohtsuka H, Kudo K, Mori K, Nagai F, Hatsugaya A, Tajima M, Tamura K, Hoshi F, Koiwa M, Kawamura S. (2001) Acute phase response in naturally occurring coliform mastitis. J Vet Med Sci. 63(6):675-8.
41. Paape MJ, Bannerman DD, Zhao X. and Lee JW. (2003) The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. Vet. Res. 34:597-627.
42. Pohl P, Oswald E, Van Muylem K, Jacquemin E, Lintermans P. and Mainil J. (1993) *Escherichia coli* producing CNF1 and CNF2 cytotoxins in animals with different disorders. Vet. Res. 24:311-315.
43. Pyörala S, Kaartinen L, Käck H. and Rainio V. (1994) Efficacy of two therapy regimes for treatment of experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in the bovine. J. Dairy Sci. 77:453-461.
44. Rietschel ET, Brade H, Holst O, Brade L, Müller LS, Mamat U, Zähringer U, Beckmann F, Seydel U, and Brandenburg K. (1996) Bacterial endotoxin: chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 216:39-81.

45. Riollet C, Rainard P, Poutrel B. (2000) Differential induction of complement fragment C5a and inflammatory cytokines during intramammary infections with Escherichia coli and Staphylococcus aureus. Clin Diagn Lab Immunol 7:161–167.

46. Roussel P, Cunha P, Porcherie A, et al. (2015) Investigating the contribution of IL-17A and IL-17F to the host response during Escherichia coli mastitis. Vet Res. 46(1):56.

47. Sanchez-Carlo V, McDonald JS, and Packer RA. (1984) Virulence factors of Escherichia coli isolated from cows with acute mastitis. Am J Vet Res. 45: 1775-7.

48. SchaJrn OW, Lasmanis J, Jain NC: (1967) Effects of humoral and cellular phases of acute inflammation in the bovine mammary gland on Aerobacter aerogenes introduced en masse and on leukocytes existing in milk. Am J Vet Res. 28(126):1251-6.

49. Schukken YH, Gunther J, Fitzpatrick J, Fontaine MC, Goetze L, Holst O, Leigh J, Petzl W, Schuberth HJ, Sipka A, Smith DG, Quesnell R, Watts J, Yancey R, Zerbe H, Gurjar A, Zadoks RN, Seyfert HM (2011) Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. Vet Immunol Immunopathol. 144:270–289.

50. Shpigel NY, Winkler M, Ziv G. and Saran A. (1998) Clinical, bacteriological and epidemiological aspects of clinical mastitis in Israeli dairy herds. Prev. Vet. Med. 35:1-9.

51. Sukupolvi S, and O'Connor CD. (1990) TraT lipoprotein, a plasmid-specified mediator of interactions between Gram-negative bacteria and environment. Microbiol. Rev. 17:331-341.

52. Sussman M. (1997) *Escherichia coli* – Mechanisms of virulence, Cambridge University Press, U.K.

53. Van Miert ASJPAM. (1995) Pro-inflammatory cytokines in a ruminant model: pathophysiological, pharmacological, and therapeutic aspects. Vet. Quarterly 17:41-50.

54. Vanessa S, Carlyn JH. (2015); Enteroherrhagic *E. coli* and Other Shiga Toxin – Producing *E. coli*, p.23.

55. Vangroenweghe F, Rainard P, Paape M, Duchateau L, Burvenich C (2004) Increase of Escherichia coli inoculum doses induces faster innate immune response in primiparous cows. J Dairy Sci 87:4132–4144.

56. Vidotto MC, Cacão JMC, Goes CR and Santos DS. (1991) Plasmid coding for aerobactin production and drug resistance is involved in virulence of *Escherichia coli* avian strains. Brazilian J. Med. Biol. Res. 24:677-685.

57. Vural R, Ergün Y, Özenç E. Mastitis. Evcil hayvanlarda meme hastalıkları. ed. Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. 2016. 149-349.

58. Wang Y, Zarlenga DS, Paape MJ, Dahl GE and Tomita GM. (2003) Functional analysis of recombinant bovine CD14. Vet. Res. 34:413-421.

59. Ward GE. and Sebunya TK. (1981) Somatic and capsular factors of coliforms which affect resistance to bovine serum bactericidal activity. Am. J. Vet. Res. 42:1937-1940.

60. Weiser JN. and Gotschlich EC. (1991) Outer membraneprotein A (Omp A) contributes to serum resistance and pathogenicity of *Escherichia coli* K-1. Infect. Immun. 59:2252-2258.

61. Ziv G, Schultze WD. (1983) Influence of intramammary infusion of polymyxin B on the clinicopathologic course of endotoxin-induced mastitis, Am. J. Vet. Res. 44; 1446–1450.

CHAPTER 25

# ANORMAL UTERİN KANAMALARIN TANISINDA: OFİS BİYOPSİ, DİLATASYON KÜRETAJ VE HİSTEROSKOPİNİN YERİ

**Görker SEL**[1]

**Anormal uterin kanamalar (AUK),** The International *Federation* of Gynecology and *Obstetrics* (FIGO) 2011 sınıflamasına göre ikiye ayrılır; yapısal (PALM) ve yapısal olmayan (COEIN) olmak üzere [1]. Yeni isimlendirme kanama nedenleri esas alınarak yapılmıştır: Polip, Adenomyozis, Leiomyoma, malignansi ve hiperplazi (PALM); Koagulopati, Ovulatuar difonksiyon, Endometrial, İyatrojenik, Sınıflandırılmamış (COEIN) olmak üzere [1].

Jinekoloji polikliniğine başvuran hastaların en başta gelen gerekçesi AUK'dir [2]. İlk değerlendirmede kanama kaynağının uterus olup olmadığına dikkat edilmelidir. Bazen hastaların üriner sistem kanamaları; üretral karünkül, mesane tümörleri, nefropatiler gibi, ya da rektal kanamaları; hemoroid, proktit, anal fissür, enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi, vajinal kanama olarak yanlış yorumlanabilmektedir. Kanamanın olduğu yaş grubu da önem arz eder; hastanın üreme çağında olup olmamasına göre ayırıcı tanılar değişmektedir. Premenarş kızlarda, genellikle 12 yaşından önceki yaşlarda, vajinal kanama nedenleri arasında; hormonal düzensizlik, enfeksiyon, yabancı cisim, travma, istismar, malignansi yer alır. Postmenopozal kadınlarda ise, genellikle 50-55 yaşından sonraki dönemi içerir, öncelikle endometrium kanseri ekarte edilmelidir. Elbette ki her zaman olduğu gibi üreme çağındaki bir hastada öncelikle gebelik durumu olup olmadığı netleştirilmelidir.

Sonraki aşama olarak ise kanama paterni; menoraji, metroraji, hipermenore gibi, araştırılmalıdır [3]. Laboratuvar testlerinde anemi, gebelik, hormonal uygunsuzluk, antikoagülan kullanımı, koagülasyon defekti olup olmadığı incelenmelidir. Von Willebrand faktörü, ristocetin kofaktör, Faktör VIII; von Willebrand hastalığından şüphelenildiğinde istenmelidir [4]. Kontrasepsiyon öyküsü ayrıca önemlidir, zira rahim içi araç kullanımı olan hastalarda endometrial iritasyona veya enfeksiyona bağlı vajinal kanama artışı gözlenebilmektedir [5].

Çeşitli kılavuzlarda endometrial kanser riskinin düşük ve yüksek olarak ayrımında endometrial çift duvar kalınlığının (EL) trans-vajinal ultrason (Tv-US) ile ölçümü ilk basamak olarak tanımlanmaktadır [6, 7].

## Pelvik US

İlk görüntüleme seçimi; Transvajinal veya suprapubik Pelvik US'dir. Kavitedeki patolojinin yerinin kavite ile ilişkisini net olarak tanımlamak için salin infüzyon sonohisterografi (SİS) de eklenmelidir, yoksa yalnızca US yanıltıcı olabilir.

1

## SİS

İnce bir kanül yardımı ile trans-servikal yoldan, 5-15 ml serum fizyolojik enjekte edilerek kavite genişletilir. Böylece lezyonun endometrial kavite ile ilişkisi net olarak değerlendirilir. Yüksek duyarlılık (%96) ve Yüksek özgüllük (%94) [8].

## Endometrial Örnekleme

45 yaş üzeri herhangi bir AUK; 45 yaş altında ise ovulatuar disfonksiyon, karşılanmamış östrojen etkisi, medikal tedaviye yanıt vermeyen ve endometrial kanser riski (Tamoksifen kullanımı, Lynch, Cowden Sendromu…) olan hastalarda endometrial örnekleme endikedir. Burada 45 yaşın eşik değer olarak kullanılmasının nedeni; 45 yaş altında hiperplazi ve kanser riski %6 iken, 45 yaş üstünde ise bu riskin yaklaşık olarak %19'a çıkmasıdır [9]. Ekonomik yönünü inceleyen, Clark ve ark, postmenapozal kanamada (PMK) için EL'nin sınır ölçümünün 4-mm alıp buna göre endometrial örnekleme yapmayı en mali uygun yaklaşım olarak bulmuşlardır [10]. Örnekleme için; Ofis biyopsi (Pipelle, karman kannül vb.), dilatasyon ve küretaj (D&C), Histeroskopi (H/S) kullanılabilmektedir. Ofis biyopside körleme yöntemler uygulanabilmektedir**.** Bu yöntemlerle %81 duyarlılık, %98 özgüllük mevcuttur [11]. Ancak fokal lezyonları kaçırabilmektedir. Pipel; ucuz, 3,8 mm eninde, kolay uygulanabilir, genellikle poliklinikte ilk seçenektir. Pipel ile alınan örneklemenin kanseri teşhis etme duyarlılığı %67-96'dır [12]. Ancak körlemedir, yani fokal lezyonları kaçırabilmektedir.

2017 yılında yapılan Xie ve ark. nın ofis biyopsi başarısızlığını araştırdıkları çalışmada, 466 endometrial biyopsi endikasyonu olan tüm hastalara Pipel ve sonra D&C yapılıp patolojisi çalışılmıştır. Bu çalışmadaki yetersiz biyopsi sonuçlarının nedenleri olarak; Servikal operasyon öyküsü, intrauterin prosedür öyküsü, küçük servikal os saptanmıştır. Bununla beraber Pipel ile alınan endometrial biyopsilerde, tüm endometrium kanser vakaları saptanmıştır. Ancak; atipili hiperplazinin %50'sini, poliplerin %74'ünü, atipisiz hiperplazili poliplerin ise %82'sini kaçırmıştır [13]. Bu da fokal lezyonları yakalamadaki başarısızlığına bağlanmıştır.

Moschos ve ark. nın yaptığı 2009 yılındaki çalışmaya göre; SİS ile endometrial örnekleme, ofis biyopsiden üstün bulunmuştur [14]. Epstein ve ark. nın yaptığı 2001 yılındaki çalışmaya göre; D&C poliplerin %58'ini (25/43), hiperplazilerin %50'sini (5/10), kompleks atipilerin %60'ını (3/5) ve endometrial kanserlerin %11'ini (2/19) saptayamamıştır, bununla beraber, fokal lezyon olmayan hastalarda ise %94 tanıyı yakalamıştır [15].

## H/S

Görerek şüpheli alanlardan biyopsi alınabilmesini sağlar. Dezavantajları ise, genel anestezi, servikal dilatasyon ve buna bağlı ağrı hissedilmesidir. Yeni ofis histeroskopi cihazları ile bu işlem anestezi gerektirmeden de yapılabilmektedir.

## Histeroskopik morselasyon

Morselasyon sisteminin histeroskopiye adaptasyonudur. Daha çok tip 0 ve tip 1 myomların ekstraksiyonunda tercih edilmektedir. Histolojik analiz için daha

çok ve tam örnekleme sağlar, böylece biyopsilerde atlanabilecek %3 kanseri saptayabilmektedir. Bununla beraber; operasyon süresi ve ağrı skoru azalır; polipin çıkarılma yüzdesi artar [16].

Grimbizis ve ark. nın yaptığı 2010 yılındaki çalışmada; Tv-US, SİS, H/S her hastaya (105 hasta) uygulanmıştır. Endometrial patoloji tanısında; H/S en doğru tanıyı yakalayan teknik (Area Under Curve = 0.953) olarak öne çıkmıştır, ardından SİS (0.759) ve Tv-US (0.725) sırasıyla ikinci ve üçüncü olarak en doğru tanıyı yakalayan teknikler olmuşlardır. Endometrial hastalıkların tanısında (hiperplazi, kanser); H/S en doğru tanıyı yakalayan teknik olmuştur (0.857), ardından SİS (0.632) ve Tv-US (0.615) gelmiştir. İntrakaviter kitle tanısında (Endometrial polip, submüköz myom); H/S en doğru tanıyı yakalayan teknik olmuştur (0.941), ardından SİS (0.782) ve Tv-US (0.612) gelmiştir [17].

Fransız Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği'nin (CNGOF) 2010 yılındaki AUK kılavuzuna göre; endometrium kanseri risk faktörleri varlığında biyopsi alınmalıdır, H/S veya SİS yapıldığında da ek olarak pipel ile biyopsi alınmalıdır; yani doğrudan, ilk tanı aşamasında genel anestezi altında D&C önerilmemiştir [7].

Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği'nin (ACOG) 2013 yılındaki AUK kılavuzuna göre; endometrial hiperplazi veya kanser tanısında; ofis endometrial biyopsi, D&C'e tercih edilmektedir, çünkü daha az girişimsel, güvenli ve ucuz bulunmuştur. Ancak ofis endometrial biyopsinin duyarlılığı; lezyon tipine (fokal/diffüz), patolojisine (intrakaviter myom, polip), lezyonun boyutuna ve sayısına, uterin malformasyon varlığına, endometrial kavitenin yüzey alanına göre değişmektedir. Ayrıca ofis endometrial biyopsinin önemli bir sınırlılığı da, endometriumun ortalama ancak %4'ünü örneklemesidir (%0-12) [6]

Dasgupta ve ark. nın 2011 yılındaki çalışmasında; 252 hastaya Tv-US ve SİS, ardından H/S kılavuzluğunda biyopsi ve D&C uygulanmıştır [18]. D&C, polip ve myom gibi fokal lezyonların tanısında yetersiz kalabilmiştir. Sonuç olarak: AUK patolojisini saptamada SİS' in duyarlılığı yüksek ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak çıkmıştır, D&C ise düşük sensitivitesi olması nedeniyle ilk planda uygulanması düşünülmemesi gereken bir yöntem olarak tanımlanmıştır [18].

Visser ve ark. nın yaptığı 2017 yılındaki çalışmada; hangi endometrial örnekleme yöntemi, histerektomi patolojisi (tümör grade ve histolojisi) ile uyumlu olduğu incelenmiştir. Dokuz çalışma ofis biyopsi, 3 çalışma histeroskopik biyopsi, 16 çalışma D&C şeklindedir. Histeroskopik biyopsi ile D&C sonuçları arasında fark mevcut olup *(p=.02)*, histeroskopik biyopsi ile ofis biyopsi sonuçları arasında ise fark belirgin bulunmamıştır *(p=.08)* [19]. PMK hastalarından alınmış endometrial ofis biyopsi (Pipel-Novak) sonuçlarının doğruluğunun (kanser, atipik hiperplazi) iki referans standarda göre (D&C ve H/S biyopsi/Histerektomi) karşılaştırmasını yapan 2016 yılı meta analizine göre; Endometrial biyopsinin ve D&C'nin sonuçları benzer bulunmuştur, ancak H/S referans alındığında ise endometrial biyopsi ile daha az kanser saptamıştır. Endometrial ofis biyopsi, endometrial (pre-) kanser ve hastalıkları ekarte etmekte güvenilir bulunmamıştır. Fokal bir lezyon görüntülenen hastada, endometrial ofis biyopsi ile benign bir sonuç geldiğinde, ayrıca daha başka tanısal girişim yapılmalıdır. D&C; fokal pato-

lojileri ve endometrial polip zemininden gelişen (pre-) kanserleri de kaçırabilir. Çalışmanın sonucu olarak; günümüzde artık standart referans test olarak, gerek klinikte gerekse araştırmalarda, D&C yerini H/S'e bırakmıştır [20].

Bourdel ve ark. nın 2016 yılındaki 1106 hasta içeren çalışmasında, preoperatif atipik endometrial hiperplazi tanısı konulan hastalarda hangi biyopsi yöntemiyle endometrium kanseri olduğu halde atipili hiperplazi olarak raporlandığına bakılmıştır. D&C prosedürlerinin %60'ında, kavitenin yarısından azı kürete edilir. Fokal lezyonu olan kadınların %87'sinde, lezyonun tamamı ya da bir kısmı D&C sonrası arta kalabilir. H/S kılavuzluğunda alınan biyopsi ve D&C, endometrium kanserini saptamada yetersiz kalabilir. H/S-rezeksiyon, endometrium kanserini saptamada daha başarılı bir yöntem olarak bulunmuştur [21].

**Sonuç** olarak poliklinikte pratik olarak en çok uygulanan yöntem pipel ile biyopsi alınmasıdır. Özellikle önceden normal doğum yapmış hastalarda ağrı skoru düşük olarak 5-10 saniyelik bir sürede biyopsi alma işlemi tamamlanabilmektedir. Günlük klinik uygulama olarak da basitliği, kullanım yaygınlığı bulmuştur. Ancak yukarıda da bahsedildiği gibi kanserin Endometriumda yüzey alanı olarak %4-10'dan fazla yayılım göstermediği sürece kanseri saptamada yetersiz kalabilmektedir. Böyle bir ihtimal düşünüldüğünde ise SİS ile şüpheli alan saptanabiliyorsa, işlem öncesi ve sonrası SİS ile US kılavuzluğunda ofis biyopsi alınması, fokal lezyonların saptanıp tanımlanmasında pratik bir yöntem olarak kullanılabilmektedir. Uterin kaviteden daha çok örnekleme alınması; gerek endometrial derinlik olarak gerekse de yüzey alanı olarak; isteniyorsa, o zaman da anestezi altında D&C planlanmalıdır. İşlem öncesi yeterli servikal dilatasyon sağlanması için menapozda olmayan hastalar için vajinal misoprostol uygulanması ihmal edilmemelidir, aksi halde serviksin dilatasyonu için yapılan fiziksel müdahale neticesinde serviksin laserasyonu ile sonuçlanabilmekte, hatta uterus istmusun perforasyonu ile de sonuçlanabilmektedir. Bununla beraber, serviksin Hegar bujisi ile dilatasyonu gerektiği hallerde işlem öncesi bimanuel muayene ile Uterusun antevert-retrovert pozisyonu anlaşılmalıdır.

Ancak uygun teçhizat olduğunda refereans test olan H/S ile uterin kavite gözlenmeli, görerek uygun noktalardan biyopsi alınmalıdır. Örneğin ürologlar hematürisi olan hastadan biyopsi alırken sistoskopi kullanırlar, ancak jinekologlar için benzer mantıkta olan H/S aynı sıklıkta ve mantalitede kullanılmamaktadır. Örneğin mesaneden pipel ile biyopsi alınmasını kabul edilemez olarak değerlendiririz, ancak küret ile görmeden uterin biyopsi alınması mesleğimizin değişmez bir parçası haline gelmiştir. Evet, mesaneye pipel soksak pek bir şey gelmeyecektir, pekiyi uterusa pipel sokulduğunda gelen dokunun bize hastanın tanısını verecek gerekli doku olduğuna ne kadar eminiz? Cevap ancak %4-10 arasındadır. Tabii eğer kanser endometrial yüzeyel yaygınlık arz ediyorsa elbette doğru tanı konacaktır. Ancak yukarıda da bahsettiğimiz gibi, fokal lezyon şüphemiz var ise endoskopik yöntemleri daha çok tercih etmeliyiz ki, aldığımız biyopsi gerçekten de şüpheli lezyondan alınmış olsun.

## Kaynakça


[1] «Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2011 Apr 1;113(1):3-13.».

[2] «Lynn AM, Lai LJ, Lin MH, Chen TJ, Hwang SJ, Wang PH. Pattern of ambulatory care visits to obstetrician-gynecologists in Taiwan: a nationwide analysis. International journal of environmental research and public health. 2015 Jun 16;12(6):6832-41.».

[3] «Kaunitz, Andrew M, Levine, Deborah. Approach to abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age women. UpToDate, topic last updated March, 2018, 15.».

[4] «Oberman, E. and Rodriguez-triana, V., 2018. Abnormal Uterine Bleeding: Treatment Options. Clinical obstetrics and gynecology, 61(1), pp.72-75.».

[5] «Fadiloglu, S., Dilbaz, B., Fadiloglu, E. et al. Arch Gynecol Obstet (2018) 297: 989. https://doi.org/10.1007/s00404-018-4711-y».

[6] «American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Practice Bulletin. 2013(136):176-85.».

[7] Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, et al., «Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2010;152(2):133-7.».

[8] «Gupta, N., Singh, G., Jain, B. and Garg, S., 2018. Role of saline infusion sonography in evaluation of abnormal uterine bleeding. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology, 7(3), pp.1130-1134.».

[9] «Matthews, M.L., 2015. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstetrics and Gynecology Clinics, 42(1), pp.103-115.».

[10] «Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Gynaecological oncology: Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. BJOG: An Int J of O&G. 2006 May 1;113(5):502-10».

[11] «Dijkhuizen, F.P.H.L.J., Mol, B.W., Brölmann, H.A. and Heintz, A.P.M., 2000. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. Cancer, 89(8), pp.1765-72.».

[12] «Rao, Sridevi. Intermenstrual and post-coital bleeding. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, 2011, 21.10: 288-291.».

[13] «Xie B, Qian C, Yang B, Ning C, Yao X, et al. Risk Factors for Unsuccessful Office-Based Endometrial Biopsy: a Comparative Study of Office-Based Endometrial Biopsy (Pipelle) and (D&C). JMIG. 2017. S1553-4650(17)31325-0.».

[14] «Moschos E, Ashfaq R, McIntire DD, Liriano B, Twickler DM. Saline-infusion sonography endometrial sampling compared with endometrial biopsy in diagnosing endometrial pathology. Obstetrics & Gynecology. 2009 Apr 1;113(4):881-7».

[15] «Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2001 Dec 1;80(12):1131-6.».

[16] «Connor M. New technologies and innovations in hysteroscopy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2015 Oct 1;29(7):951-65.».

[17] Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC, «A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. Fertility and sterility. 2010;94(7):2720-5».

[18] «Dasgupta S, Chakraborty B, Karim R, Aich RK, Mitra PK, Ghosh TK. Abnormal uterine bleeding in peri-menopausal age: Diagnostic options and accuracy. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2011 Apr 1;61(2):189.».

[19] «Visser NC, Reijnen C, Massuger LF, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JM. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology. 2017 Oct 1;130(4):803-13.».

[20] van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, Timmermans A., «The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2016;197:147-55.».

[21] Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, Pereira B, Botchorishvili R, Canis M., «Sampling in atypical endometrial hyperplasia: which method results in the lowest underestimation of endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. Journal of minimally invasive gynecology. 2016;23(5):692-701.».

CHAPTER 26

# PI3K/AKT/MTOR İNHİBİTÖRLERİNİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ

**Harun ÜN[1], Rüstem Anıl UĞAN[2]**

## GİRİŞ

Hücrelerin, dokulardaki organizasyonu birçok karmaşık metabolik süreci içerisinde barındırır. Hücreler yaşam süresi boyunca, büyüme, bölünme, göç etme, farklılaşma, hayatta kalma veya ölme gibi eylemlerini kontrol ederek bu metabolik süreci devam ettirir. Tüm bu süreçler hücre içi ve dışı medyatörler tarafından kontrol edilir. Hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanan, başta büyüme faktörleri olmak üzere birçok ligand, hücrenin geleceğini aksi bir etki gerçekleşene kadar kontrol altında tutar. Ligandların yüzey reseptörlerini aktive etmesiyle hücre içi birçok sinyal iletim kaskadı da beraberinde harekete geçer ve hücre kendi kaderini belirlemeye başlar. Reseptör aktivasyonu ile harekete geçen sinyal yolakları yüzlerce sekonder habercilleri içinde barındıran kompleks reaksiyonları da beraberinde aktive eder. Bu yolaklardan bir ya da daha fazlasının aşırı aktivasyonu hücre için kontrolsüz bir güç olan bölünme eylemini başlatır ve tümör oluşumuna sebebiyet verebilir. Bu yolaklardan biri olan PI3K/Akt/mTOR yolağı, damar endoteli, epidermal ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin reseptörleri ile etkileşimi sonucu, aşırı aktive olan ve tümör hücre oluşumunda önemli etkileri olan bir sinyal yolağıdır. İlginç olarak, tümör hücrelerinde, PI3K/Akt/mTOR yolağı diğer hücre içi yolaklara kıyasla sürekli bölünme ve büyüme emrini iletir ve hücre için kaçınılmaz sonu başlatır. Bu bölümde PI3K/Akt/mTOR yolağı ve inhibitörlerinin kanser tedavisindeki yeri hem klinik hem de deneysel çalışmalarla ele alınacaktır.

## GENEL BİLGİLER

### PI3K/Akt/mTOR Sinyal Yolağı

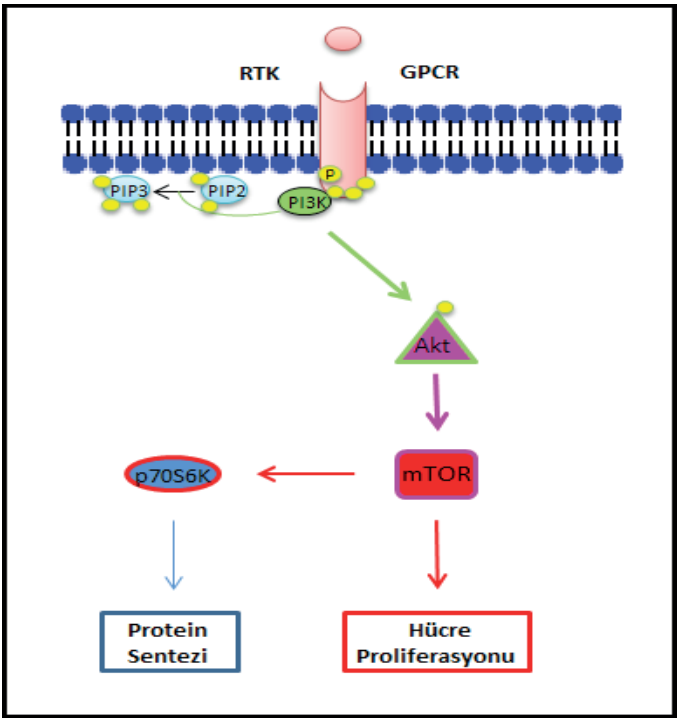
Fosfatidil inositol-3-kinaz/Protein Kinaz B/memeli hücrelerde Rapamisin hedef molekülü (PI3K/Akt/mTOR) yolu hücre döngüsünü düzenleyen bir hücre içi sinyal yolağıdır. (Şekil 1) Bu yolak, hayatta kalma, çoğalma, metabolizma ve anjiogenez gibi çeşitli hücresel süreçleri düzenler.[1, 2] Birçok ana hücresel süreci düzenlemekle birlikte kanser, obezite, tip 2 diyabet ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere çok sayıda patolojik durumla doğrudan ilişkilidir.[3] Sağlıklı hücrelerde normal büyüme, bölünme ve apoptozu düzenlerken, aşırı aktive olması ile tümör hücre oluşumunu ve hatta kanserli dokuda proliferasyonu tetikleyen önemli bir mekanizma haline dönüşür. Her ne kadar bu yolak inhibitörlerinin deneysel sonuçları umut verici olsa da tümörojenik PI3K/Akt/mTOR yolu birçok

1 Dr.Öğretim Üyesi Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ağrı

2 Dr.Öğretim Üyesi Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum

farklı mekanizmayla aktive olduğundan, bu yolak inhibitörlerinin tek başlarına kanser tedavisinde kullanılabilmeleri için daha fazla preklinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu yolağın ara basamaklarında onlarca sekonder habercil ve protein olmasına rağmen kanser araştırmalarında önemli üç kavşak noktası olan PI3K, Akt ve mTOR güçlü hedefler haline gelmiştir. PI3K'lar karakteristik yapılarına ve hedef substratlarına göre Sınıf I, II ve III olmak üzere 3 alt gruba ayrılır. Sınıf I PI3K'lar en fazla araştırılan alt grup olup kendi içerisinde Tirozin Kinaz reseptörleri, G Protein reseptörleri ve onkoproteinler ile aktive olan Sınıf IA ve sadece G Protein reseptörleri ile aktive olan Sınıf IB tipleri bulunmaktadır. Günümüzde insan kanser tiplerinde net bir şekilde tanımlanmış olan tek alt grup Sınıf IA PI3K'lardır.[4] Sınıf IA PI3K'nın katalitik (p110) ve düzenleyici (p85) olmak üzere iki alt birimi bulunur. Bu birimlerden p110, *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3CD* olmak üzere 3 gen tarafından kodlanırken, p85, *PIK3R1*, *PIK3R2* ve *PIK3R3* genlerinden kodlanmaktadır.[5] Büyüme faktörü stimülasyonu ve Tirozin Kinaz reseptörü etkileşimi ile katalitik alt birim p110, düzenleyici alt birim p85 aracılığıyla hücre membranına sokularak aktifleşir. Aktive olan PI3K p110 alt birimi fosfatidil inositol 4,5 difosfatı (PIP2) fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfata (PIP3) dönüştürür.[6] Daha sonra PIP3, hücre içi sekonder habercilleri ile sinyal iletimini sağlamak için, fosfo-inositol bağımlı kinaz 1 (PDK1) ve Akt olmak üzere iki serin-treonin kinazı, glukoz alımı, glikojen sentezi, protein sentezi, proliferasyon, hücre büyümesi ve sağkalım gibi çoklu hücresel süreçleri düzenlemek için fosforiller.[7] Fosforile Akt de mTOR'u aktive eder.[8] mTOR insanda *MTOR* geni ile kodlanan bir kinaz proteinidir. mTOR, diğer proteinlere bağlanarak farklı hücresel prosesleri düzenleyen mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) adında iki ayrı protein kompleksini oluşturur.[9] mTORC1, hücre büyümesi, proliferasyonu, hareketliliği, sağkalımı, protein sentezi, otofaji ve transkripsiyonu düzenleyen bir serin-treonin protein kinazı olarak işlev görür.[10] Yapılan çalışmalar, mTOR'un hücre proliferasyonu ve hücre büyümesinde kilit rol oynadığını göstermektedir.[6] mTOR'un aktivasyonu, 4E-BP1 ve S6 kinazlarını aktive ederek ribozom biyogenezini ve translasyonunu kontrol eder.[11, 12] (Şekil 1) Ayrıca mTOR proteinlerinin transkripsiyon, protein degredasyonu ve aktin düzenlenmesi gibi diğer hücresel olaylarda da rol aldığı bildirilmiştir.[11, 12]




**Şekil 1:** PI3K/Akt/mTOR yolağı. RTK: Tirozin Kinaz Reseptörü, GPCR: G Protein Reseptörü, PI3K: Fosfatidil inositol-3-kinaz, Akt: Protein Kinaz B, mTOR: memeli hücrelerde Rapamisin hedef molekülü, p70S6K: Ribozomal Protein S6 Kinaz.

## PI3K/Akt/mTOR Sinyal Yolağı İnhibitörleri

### PI3K inhibitörleri

PI3K'nın en önemli baskılayıcı proteini, *PTEN* geni tarafından kodlanan Protein Tensin Homolog (PTEN) fosfatazdır.[13] *PTEN* normalde tümör baskılayıcı gen olarak görev alırken, mutasyonları birçok kanserin oluşumunda etkili olmaktadır.[14] PIP3 fosfataz proteini bu gen tarafından kodlanır. PTEN, PIP3 fosfatazın hücre içi PIP3 seviyelerini azaltması sebebiyle tümör baskılayıcı olarak adlandırılır.[13] Ayrıca PI3K'nın alt birimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlarda birçok kanserde tespit edilmiştir. *PIK3CA* geninin meme kanseri vakalarının %50'sinde [15], jinekolojik kanser vakalarının %30'unda [16] ve kolon kanseri vakalarının %14'ünde [17] mutasyona uğradığı tespit edilmiştir. Ayrıca kolon kanserinde *PIK3R1* gen mutasyonu sıklıkla görülmektedir.[17]

PI3K inhibitörleri literatürde; Sınıf I PI3K inhibitörleri, PI3K izoformlarına spesifik inhibitörleri ve dual PI3K/mTOR inhibitörleri olmak üzere 3 başlık altında incelenmektedir.[3] Sınıf I PI3K inhibitörleri [18-21], PI3K izoformlarına spesifik inhibitörleri [22-24] ve dual PI3K/mTOR inhibitörlerinin [25, 26] faz çalışmaları ve toksisite denemeleri yapılmıştır. Buparlisib en etkili sonuçlar veren PI3K inhibitörü olup, 400 farklı kanser hücre hattında anti-proliferatif etki

göstermiştir.[27] Pictilisib [28] ve copanlisib'in [29] p110 alt birimleri üzerinden PI3K'yı inhibe ettiği ve faz 1 sonuçlarının da klinik çalışmalar için önemli veriler sağladığı tespit edilmiştir.[30] Ayrıca İdelalisib, copanlisib ve pictilisib başta olmak üzere birçok PI3K inhibitörünün özellikle metastatik kanser tedavilerinde kullanılabileceği öngörülmüştür.[18, 31, 32]

## Akt inhibitörleri

Akt inhibitörleri kanser tedavilerinde hem deneysel hem de klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.[33, 34] Yapılan deneysel çalışmalarda Akt inhibitörünün kanser hücrelerinin büyümesine ve çoğalmasına karşı koruyucu etkileri gösterilmiştir.[35] GDC-0068 (ipatasertib), AZD5363, MK-2206 ve Akt inhibitörü I, II, III, IV, V, VI ve VII ticari olarak üretilen ve en çok kullanılan Akt inhibitörleridir.[36, 37] MK-2206, AZD5363 ve ipatasertib faz I çalışmalarında ön aktivite göstermiş ve birçok doku tümöründe test edilmektedir. [38-40]

Akt, özellikle apoptozu indüklemesi ve protein sentezini artırması sebebiyle kanser araştırmalarındaki önemini korumaktadır.[41] Akt'nin ayrıca G1 ve G2 fazlarında hücre döngüsünde önemli etkileri bulunmaktadır.[42, 43] Yapılan bir çalışmada Akt inhibitörü MK-2206'nın meme kanseri üzerinde tümör büyümesine karşı etkili olduğu gösterilmiştir.[44] Bir başka çalışmada Akt'nin hücre canlılığının devamında önemli bir faktör olduğu belirtilmiş ve Akt inhibitör VII'nin bu etkiyi azalttığı gösterilmiştir.[45] ATP-yarışmalı AKT inhibitörlerinden afuresertib (GSK2110183) ve GSK2141795'in klinik araştırmaları devam etmektedir.[46, 47]

## mTOR inhibitörleri

mTOR inhibitörleri, hücre içi bir serin-treonin protein kinaz olan mTOR proteinini inhibe ederler. mTOR proteini, çeşitli sinyal yolakları üzerinden hücresel metabolizmayı, hücre büyümesini ve proliferasyonunu düzenler. mTOR inhibitörleri rapamisin ve türevleri (Rapaloglar) olarak tanımlanır. Rapamisin ve türevlerinin birçok kanser türüne karşı olumlu cevap verdiği belirtilmiştir.[48] mTOR inhibitörleri, PI3K/Akt/mTOR yolunu hedef almak üzere araştırılan ilk inhibitör ailesi olmuştur. mTOR inhibitörleri olarak rapamisin (sirolimus), temsirolimus, ridaforolimus ve everolimus yaygın olarak kullanılmaktadır.[49, 50] Hücre proliferasyonunu baskılayıcı etkiye sahip mTOR inhibitörlerinin ayrıca immünsüpresif etkileri tanımlanmıştır.[51]

Temsirolimus ve everolimus' un böbrek kanserinde kullanımı önemli sonuçlar vermiş ve klinik kullanılması kabul edilmiştir. [52] mTOR inhibitörlerinin kullanımı özellikle in-vitro çalışmalarda gösterdiği olumlu sonuçlar araştırmacıları kimyasal olarak yeni formülasyonlarını araştırmaya yönlendirmiştir. Yapılan bir çalışmada sirolimus'un nanoformülasyon formu denenmiş ve farmakokinetik sonuçlarının olumlu olduğu tespit edilmiştir.[53] Rapamisin, mTORC1'i inhibe ederken mTORC2'yi etkilemediği bilinmektedir. mTORC1 ve mTORC2'yi birlikte inhibe etmenin daha etkili sonuçlar vereceği düşünülebilir. Bu nedenle son yıllarda araştırmacılar hem mTORC1'i hem de mTORC2'yi birlikte inhibe eden katalitik mTOR inhibitörleri keşfetmişlerdir.[54] Böylece, mTORC2 tarafından Akt'nin feedback aktivasyonu baskılanmıştır. Katalitik mTOR inhibitörlerinin faz 1 çalışmalarıyla çeşitli organ tümörlerinde [55], nöroendokrin [56] ve karaciğer tümörlerinde [57] olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, PI3K/Akt/mTOR yolağının hücre içi birçok mekanizma üzerinde etkili olduğu, tümör hücrelerinin patogenezinde önem taşıdığı ve tedavide önemli bir hedef haline geldiği tespit edilmiştir. PI3K/Akt/mTOR yolağı hücre içi birçok mekanizmayla birlikte hareket edip, birçok proteini de aktive etmesine rağmen, çoğunlukla bu sinyal yolağında kilit rol oynayan PI3K, Akt ve mTOR proteinleri hedeflenerek çeşitli inhibitörler sentezlenmiştir. PI3K/Akt/mTOR yolağı inhibitörlerinin deneysel ve klinik çalışmaları yapılmış faz çalışmaları ile desteklenmiş ve gelecekte yapılacak çalışmalar için önemli bilgiler elde edilmiştir. Tüm bu veriler, PI3K/Akt/mTOR yolağının kanser tedavisinde ne kadar önemli bir yol olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR


1. Ortolani, S., et al., *Suppression of mTOR pathway in solid tumors: lessons learned from clinical experience in renal cell carcinoma and neuroendocrine tumors and new perspectives.* Future Oncol, 2015. 11(12): p. 1809-28.
2. Laplante, M. and D.M. Sabatini, *mTOR signaling in growth control and disease.* Cell, 2012. 149(2): p. 274-93.
3. LoRusso, P.M., *Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors.* J Clin Oncol, 2016. 34(31): p. 3803-3815.
4. Wymann, M.P. and L. Pirola, *Structure and function of phosphoinositide 3-kinases.* Biochim Biophys Acta, 1998. 1436(1-2): p. 127-50.
5. Kaplan, D.R., et al., *Phosphatidylinositol metabolism and polyoma-mediated transformation.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. 83(11): p. 3624-8.
6. Gajate, P., et al., *Prognostic and predictive role of the PI3K-AKT-mTOR pathway in neuroendocrine neoplasms.* Clin Transl Oncol, 2017.
7. Jia, S., T.M. Roberts, and J.J. Zhao, *Should individual PI3 kinase isoforms be targeted in cancer?* Curr Opin Cell Biol, 2009. 21(2): p. 199-208.
8. Tosello, V., et al., *Calcineurin complex isolated from T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) cells identifies new signaling pathways including mTOR/AKT/S6K whose inhibition synergize with calcineurin inhibition to promote T-ALL cell death.* Oncotarget, 2016. 7(29): p. 45715-45729.
9. Lipton, J.O. and M. Sahin, *The neurology of mTOR.* Neuron, 2014. 84(2): p. 275-91.
10. Hay, N. and N. Sonenberg, *Upstream and downstream of mTOR.* Genes Dev, 2004. 18(16): p. 1926-45.
11. Schmelzle, T. and M.N. Hall, *TOR, a central controller of cell growth.* Cell, 2000. 103(2): p. 253-62.
12. Raught, B., A.C. Gingras, and N. Sonenberg, *The target of rapamycin (TOR) proteins.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(13): p. 7037-44.
13. Shi, Y., et al., *PTEN is a protein tyrosine phosphatase for IRS1.* Nat Struct Mol Biol, 2014. 21(6): p. 522-7.
14. Steck, P.A., et al., *Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers.* Nat Genet, 1997. 15(4): p. 356-62.
15. Stemke-Hale, K., et al., *An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer.* Cancer Res, 2008. 68(15): p. 6084-91.

16. Carden, C.P., et al., *The association of PI3 kinase signaling and chemoresistance in advanced ovarian cancer.* Mol Cancer Ther, 2012. 11(7): p. 1609-17.

17. Zhang, J., T.M. Roberts, and R.A. Shivdasani, *Targeting PI3K signaling as a therapeutic approach for colorectal cancer.* Gastroenterology, 2011. 141(1): p. 50-61.

18. Sarker, D., et al., *First-in-human phase I study of pictilisib (GDC-0941), a potent pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor, in patients with advanced solid tumors.* Clin Cancer Res, 2015. 21(1): p. 77-86.

19. Csonka, D., et al., *A phase-1, open-label, single-dose study of the pharmacokinetics of buparlisib in subjects with mild to severe hepatic impairment.* J Clin Pharmacol, 2016. 56(3): p. 316-23.

20. Guerin, M., et al., *PIKHER2: A phase IB study evaluating buparlisib in combination with lapatinib in trastuzumab-resistant HER2-positive advanced breast cancer.* Eur J Cancer, 2017. 86: p. 28-36.

21. Shapiro, G.I., et al., *Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of SAR245408 (XL147), an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors.* Clin Cancer Res, 2014. 20(1): p. 233-45.

22. Juric, D., et al., *Phosphatidylinositol 3-Kinase alpha-Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study.* J Clin Oncol, 2018. **36**(13): p. 1291-1299.

23. Stratikopoulos, E.E. and R.E. Parsons, *Molecular Pathways: Targeting the PI3K Pathway in Cancer-BET Inhibitors to the Rescue.* Clin Cancer Res, 2016. 22(11): p. 2605-10.

24. Mateo, J., et al., *A First-Time-in-Human Study of GSK2636771, a Phosphoinositide 3 Kinase Beta-Selective Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors.* Clin Cancer Res, 2017. **23**(19): p. 5981-5992.

25. Dolly, S.O., et al., *Phase I Study of Apitolisib (GDC-0980), Dual Phosphatidylinositol-3-Kinase and Mammalian Target of Rapamycin Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors.* Clin Cancer Res, 2016. 22(12): p. 2874-84.

26. Okabe, S., et al., *Efficacy of the dual PI3K and mTOR inhibitor NVP-BEZ235 in combination with nilotinib against BCR-ABL-positive leukemia cells involves the ABL kinase domain mutation.* Cancer Biol Ther, 2014. 15(2): p. 207-15.

27. Maira, S.M., et al., *Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor.* Mol Cancer Ther, 2012. 11(2): p. 317-28.

28. Folkes, A.J., et al., *The identification of 2-(1H-indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-t hieno[3,2-d]pyrimidine (GDC-0941) as a potent, selective, orally bioavailable inhibitor of class I PI3 kinase for the treatment of cancer.* J Med Chem, 2008. 51(18): p. 5522-32.

29. Liu, N., et al., *BAY 80-6946 is a highly selective intravenous PI3K inhibitor with potent p110alpha and p110delta activities in tumor cell lines and xenograft models.* Mol Cancer Ther, 2013. 12(11): p. 2319-30.

30. Yamamoto, N., et al., *Phase Ia/Ib study of the pan-class I PI3K inhibitor pictilisib (GDC-0941) administered as a single agent in Japanese patients with solid tumors and in combination in Japanese patients with non-squamous non-small cell lung cancer.* Invest New Drugs, 2017. 35(1): p. 37-46.

31. Howes, A.L., et al., *The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, PX-866, is a potent inhibitor of cancer cell motility and growth in three-dimensional cultures.* Mol Cancer Ther, 2007. 6(9): p. 2505-14.

32. Serra, V., et al., *NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations.* Cancer Res, 2008. 68(19): p. 8022-30.

33. Ghobrial, I.M., et al., *Clinical and translational studies of a phase II trial of the novel oral Akt inhibitor perifosine in relapsed or relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia.* Clin Cancer Res, 2010. 16(3): p. 1033-41.

34. Yap, T.A., et al., *First-in-man clinical trial of the oral pan-AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced solid tumors.* J Clin Oncol, 2011. 29(35): p. 4688-95.

35. Moench, R., et al., *Exclusive inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling is not sufficient to prevent PDGF-mediated effects on glycolysis and proliferation in colorectal cancer.* Oncotarget, 2016. 7(42): p. 68749-68767.

36. Lee, J., et al., *Genetic reconstruction of mouse spermatogonial stem cell self-renewal in vitro by Ras-cyclin D2 activation.* Cell Stem Cell, 2009. 5(1): p. 76-86.

37. Kau, T.R., et al., *A chemical genetic screen identifies inhibitors of regulated nuclear export of a Forkhead transcription factor in PTEN-deficient tumor cells.* Cancer Cell, 2003. 4(6): p. 463-76.

38. Molife, L.R., et al., *Phase 1 trial of the oral AKT inhibitor MK-2206 plus carboplatin/paclitaxel, docetaxel, or erlotinib in patients with advanced solid tumors.* J Hematol Oncol, 2014. 7: p. 1.

39. Davies, B.R., et al., *Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background.* Mol Cancer Ther, 2012. 11(4): p. 873-87.

40. Saura, C., et al., *A First-in-Human Phase I Study of the ATP-Competitive AKT Inhibitor Ipatasertib Demonstrates Robust and Safe Targeting of AKT in Patients with Solid Tumors.* Cancer Discov, 2017. 7(1): p. 102-113.

41. Chen, W.S., et al., *Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene.* Genes Dev, 2001. 15(17): p. 2203-8.

42. Ramaswamy, S., et al., *Regulation of G1 progression by the PTEN tumor suppressor protein is linked to inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96(5): p. 2110-5.

43. Kandel, E.S., et al., *Activation of Akt/protein kinase B overcomes a G(2)/m cell cycle checkpoint induced by DNA damage.* Mol Cell Biol, 2002. 22(22): p. 7831-41.

44. Sangai, T., et al., *Biomarkers of response to Akt inhibitor MK-2206 in breast cancer.* Clin Cancer Res, 2012. 18(20): p. 5816-28.

45. Hiromura, M., et al., *Inhibition of Akt kinase activity by a peptide spanning the betaA strand of the proto-oncogene TCL1.* J Biol Chem, 2004. 279(51): p. 53407-18.

46. Spencer, A., et al., *The novel AKT inhibitor afuresertib shows favorable safety, pharmacokinetics, and clinical activity in multiple myeloma.* Blood, 2014. 124(14): p. 2190-5.

47. Aghajanian, C., et al., *A phase I, open-label, two-stage study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the oral AKT inhibitor GSK2141795 in patients with solid tumors.* Invest New Drugs, 2018. 36(6): p. 1016-1025.

48. Populo, H., J.M. Lopes, and P. Soares, *The mTOR signalling pathway in human cancer.* Int J Mol Sci, 2012. 13(2): p. 1886-918.

49. Strimpakos, A.S., et al., *The role of mTOR in the management of solid tumors: an overview.* Cancer Treat Rev, 2009. 35(2): p. 148-59.

50. Vignot, S., et al., *mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives.* Ann Oncol, 2005. 16(4): p. 525-37.

51. Faivre, S., G. Kroemer, and E. Raymond, *Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents.* Nat Rev Drug Discov, 2006. **5**(8): p. 671-88.

52. Porta, C., C. Paglino, and A. Mosca, *Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer.* Front Oncol, 2014. 4: p. 64.

53. Gonzalez-Angulo, A.M., et al., *Weekly nab-Rapamycin in patients with advanced nonhematologic malignancies: final results of a phase I trial.* Clin Cancer Res, 2013. 19(19): p. 5474-84.

54. Dowling, R.J., et al., *Dissecting the role of mTOR: lessons from mTOR inhibitors.* Biochim Biophys Acta, 2010. 1804(3): p. 433-9.

55. Kahn, J., et al., *The mTORC1/mTORC2 inhibitor AZD2014 enhances the radiosensitivity of glioblastoma stem-like cells.* Neuro Oncol, 2014. 16(1): p. 29-37.

56. Wolin, E.M., et al., *Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues.* Drug Des Devel Ther, 2015. 9: p. 5075-86.

57. Ashworth, R.E. and J. Wu, *Mammalian target of rapamycin inhibition in hepatocellular carcinoma.* World J Hepatol, 2014. **6**(11): p. 776-82.

CHAPTER 27

# REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTİS

**Ayşe Özcan-KÜÇÜK**[1]

## Giriş

"Aftöz" terimi, ülserasyon anlamına gelen Yunanca "aft" sözcüğünden türetilmiştir. İlk olarak, Hippocrates tarafından MÖ 400'de tarif edilmiştir (Schemel-Suarez vd., 2015). Rekürren aftöz stomatit, genel popülasyonun %20'sini etkileyen oral mukozanın sık görülen hastalıklarından biridir. Hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeniyle de önemli bir toplum sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Femiano vd., 2007). Bu inflamatuar hastalık tekrarlayan, ağrılı, tek veya multiple ülserasyonlarla karakterizedir. Tipik rekürren aftöz stomatit lezyonları iyi sınırlı, yuvarlak ya da oval şekilli, çevresi kırmızı bir sınır çevrili ve gri veya sarı zemini olan ülserlerdir. Genellikle dudağın iç kısmında, labial ve bukkal mukoza kıvrımları, bukkal mukoza, dil, ağız tabanı, yumuşak damak ve orofarinkste görülür. Ülserler konuşma, yeme ve yutma güçlüğüne yol açabilir (Jurge vd., 2006; Günhan, 2001).

Lezyonlar, sıklıkla çocukluk döneminde başlar ve yaşamın her döneminde oluşabilir. Ancak bu lezyonların şiddeti ve oluşma sıklığı yaşla birlikte azalma eğilimindedir. Daha sonraki yıllarda aftöz lezyonların başlangıcı ise altta yatan sistemik bir nedeni düşündürmektedir (Natahvd., 2004).

Rekürren aftöz stomatit tüm dünyada görülmekte ve uluslararası nüfusun %2-66'sını etkilemektedir (Wardhana, 2010). Prevalansı yaş, etnik köken, çevresel ve sosyoekonomik faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Sosyoekeonomik düzeyi yüksek gruplarda, kadınlarda, stresli bireylerde daha yüksek oranlarda gözlendiği bildirlmiştir (Akintoye ve Greenberg, 2005). Rekürren aftöz stomatitin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, lokal, sistemik, allerjik, genetik, nutrisyonel ve mikrobiyal faktörler predispozan olarak düşünülmektedir (Yilmaz vd., 2017).

Rekürren aftöz stomatit klinik olarak; minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç alt grup altında toplanır. Bu ülserler, tek başına ortaya çıkabildiği gibi, bazı sistemik hastalıklarla beraber de görülebilir. Tedavisi genellikle semptomatiktir. Tedavisinde analjezikler, antiseptikler, antibiyotikler, kortikosteroidler ve lazer gibi ilaç ve yöntemler önerilmektedir (Akintoye ve Greenberg, 2005).

## Klinik özellikleri

### Sınıflama

Literatürde rekürren aftöz stomatitin klinik olarak minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır (Akintoye ve Greenberg, 2005; Tarakji vd., 2015; Tappuni vd., 2013) (Tablo1).

1 Mersin Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Mersin

## Minör Aftlar

Minör aftlar (Mikulicz aftı) en sık görülen formu olup rekürren aftöz stomatit hastalarının %80-90'ında görülmektedir. Minör formu sırasıyla majör ve herpetiform aftlar izler. Bu ülserler 3 ile 10 mm arasında değişen sığ ülserlerdir. Daha çok 2. dekatta görülen bu ülserler en sık non-keratinize mukozal yüzeylerde (labial mukoza, bukkal mukoza, dilin lateral ve ventral yüzeyleri) ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle ağzın ön kısmında yoğunlaşır ve 1-5 tane olacak şekilde çok sayıdadır. Bu lezyonlar 7-14 gün içinde skarsız bırakmadan iyileşir (Akintoye ve Greenberg, 2005; Tarakji vd., 2015; Tappuni vd., 2013).

**Tablo 1.** Rekürren aftöz stomatit klinik formları (Akintoye ve Greenberg, 2005; Tarakji vd., 2015; Field ve Allan, 2003; Montgomery-Cranny vd., 2015 )

| | **Rekürren aftöz stomatit formu** | | |
|---|---|---|---|
| | Minör | Major | Herpetiform |
| Sıklık | %80 | %10 | %10 |
| Yaş | 2. dekad | 1. ve 2. dekad | 3. dekad |
| Cinsiyet | Kadın=Erkek | Kadın=Erkek | Kadın> Erkek |
| Sayı | 1-5 | 1-10 | 5-20 (100) |
| Boyut (mm) | <10 mm | > 10 mm | 1-2 mm |
| İyileşme | 7-14 gün | 2 hafta-3 ay | 7-14 gün |
| Skar | Yok | Var | Çoğunlukla yok |
| Yerleşim | Non-keratinize mukoza, özellikle labial ve bukkal mukoza, dilin lateral kenarları ve dorsumu | Keratinize ve non-keratinize mukoza, yumuşak damak | Non-keratinize mukoza, özellikle ağız tabanı ve dilin ventral yüzeyi |

## Major Aftlar

Periadenitis mukoza nekrotika rekürrens ve Sutton hastalığı adlarıyla da bilinen major aftlar daha nadir görülmekle birlikte, tüm rekürren aftöz stomatit hastalarının %10-15'inde görülmektedir. Lezyonlar 10 mm'den büyük, daha derin ve ağrılı ülserlerdir. Daha çok 1. ve 2. dekatta görülen bu ülserler genellikle yumuşak damak da dâhil olmak üzere keratinize ve non-keratinize mukozada ortaya çıkar ve ciddi ağrı ve disfajiye neden olur. Sayıları 1-5 arasındadır. Bu lezyonlar genellikle 2 hafta-3 ay içinde sıklıkla skar bırakarak iyileşirler (Akintoye ve Greenberg, 2005; Tarakji vd., 2015; Tappuni vd., 2013; Preeti vd., 2011). Majör aftlar sıklıkla HIV ile enfekte hastalarda bulunur (Boldo, 2008).

## Herpetiform Aftlar

Herpetiform aftlar tüm RAS vakalarının sadece%5-10'unu oluşturur (Rogers RS). En az görülen form olan herpetiform ülserler 100' ulaşabilecek kadar çok sayıda (5-20) ortaya çıkabilir ve 1-2 mm boyutlu olup, birleşerek daha büyük ve düzensiz ülserler oluşturma eğilimindedir. Daha çok 3. dekatta ve kadınlarda görülen bu ülserler non-keratinize mukozada özellikle ağız tabanı ve dilin ventral yüzeyinde ortaya çıkar. Bu lezyonlar genellikle 7-14 gün içinde sıklıkla skar bırakmadan iyileşirler (Akintoye ve Greenberg, 2005; Tarakji vd., 2015; Tappuni vd., 2013; Preeti vd., 2011).

## Rekürren Aftöz Stomatitin Evreleri

Rekürren aftöz stomatitin klinik seyri dört evreye ayrılabilir. Bunlar:

- Prodromal safha
- Pre-ülseratif safha
- Ülseratif safha
- İyileşme safhasıdır

## Prodromal safha (başlangıç dönemi)

Prodromal evre mukozada karıncalanma veya yanma hissi ile başlamaktadır ve oldukça kısa sürelidir. Bu aşama periferal kandan lenfositlerin girişinin habercisidir. Prodromal evre, lezyona topikal kortikosteroid uygulanarak, lezyonun daha da gelişmesinin inhibe edebileceği veya en azından ülseratif aşamaya ilerleyen lezyonun şiddetinin ve süresinin en aza indirebileceği dönemdir. Aftlar bu aşamadan 24–48 saat sonra gelişir (Boras ve Savage, 2007; Çağlayan ve Yılmaz, 2009).

## Pre-ülseratif safha (Ülserasyon öncesi dönem)

Pre-ülseratif aşama da kısa sürelidir ve yine topikal kortikosteroid uygulamak için ideal bir zamandır. Klinik olarak genellikle eritem ve ödemin mevcut olduğu dönemdir. Histolojik olarak, lenfositler artık bazal epitel tabakalarına girmiştir ve epitel hücrelerinin ölümüne ve ülseratif aşamaya ilerlemeye yol açacak sitotoksik süreci başlatmıştır (Boras ve Savage, 2007).

## Ülseratif safha

Bu evrede erken epitelyal destrüksiyon küçük bir ülsere neden olur ve ülser hızla maksimum boyuta ulaşmaya devam eder. Ülseratif evredeki şiddetli lokal ağrı hastalar için oldukça rahatsız edicidir. Bu süreçte lezyonlarlar umblike ya da kenarları kabarık ortası çukur krater şeklindedir. Lezyonun çevresinde eritem ve ödem mevcuttur. Lezyon genellikle yuvarlak-ovaldir ve lezyonun merkezi sarımsı veya grimsi-beyaz psödomembran ile kaplıdır. Daha sonra psödomembran kalınlaşır ve alttaki ülsere yapışır. Bu durum ağrı ve rahatsızlık hissinin kademeli olarak azalmasını sağlar (Stanley, 1972; Boras ve Savage, 2007). Ülseratif dönem, 1-16 gün aralığında olacak şekilde hastalar önemli ölçüde farklılıklar gösterir (Stanley, 1972).

## İyileşme safhası

İyileşme safhası 4-35 gün arasında değişmektedir. Genellikle de 21 günde ülserler skar bırakmadan iyileşir. Bu dönemde ağrıda belirgin bir azalma başlar. Fibromembranöz kabuk altında çok sayıda immatur kapiller içeren granulasyon dokusu mevcuttur. Daha sonra granulasyon dokusu kollajenize olarak vaskülaritenin azalmasına ve epitelin iyileşmesini sağlar. Yoğun lenfosit infiltrasyonu nedeniyle aftöz lezyonlar diğer mukozal yaralara göre daha yavaş iyileşir (Stanley, 1972).

## Etiyoloji

Rekürren aftöz stomatit, üzerinde çok fazla çalışılan bir konu olmasına rağ-

men henüz etyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bugüne dek çeşitli sistemik ve lokal predispozan faktörlerin rekürren aftöz stomatit gelişiminde etken olabileceği düşünülmüştür.

## Lokal ve Çevresel Faktörler

Travma, sigara içme, tütün çiğneme, stres gibi lokal ve çevresel faktörler rekürren aftöz stomatitin etiyolojisinde predispozan faktörler olarak belirtilmiştir. Isırma, sert yiyecekler, agresif diş fırçalama, kırık ve sivri dişler, uygunsuz protezler, lokal anestezi enjeksiyonu ve dental tedavi gibi nedenlerle meydana gelebilen travma rekürren aftöz stomatiti öyküsü olan kişilerde ülser gelişimini tetikleyebilmektedir (Namrata ve Abilasha, 2017). Sigara içme ile rekürren aftöz stomatit arasında negatif bir ilişki vardır. Sigara içmeyenlerde içenlere göre daha sık rekürren aftöz stomatit görülmektedir. Bazı hastalar ise sigarayı bıraktıktan sonra oral ülserlerin başladığını bildirmektedir (Dorsey, 1964**)**. Sigara içenlerde meydana gelen hiperkeratinizasyon mukozal yüzeylerin ülserasyondan korunmasına yardımcı etki göstermektedir (Winn, 2001). Son zamanlarda yapılan bir kesitsel araştırmada, rekürren aftöz stomatit hastalarında nikotinin doz-bağımlı koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Nikotin, hipotalamik adrenal eksen üzerindeki etkisi ile adrenal steroidlerin üretimini uyardığı ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin 1 ve 6 (IL-1 ve IL-6) üretimini azalttığı için koruyucu faktör olarak düşünülmektedir (Sawair, 2010; Floto ve Smith, 2003).

Rekürren aftöz stomatit bazı çalışmalarda stres ile ilişkilendirirken, bazı çalışmalar bu lezyonlar ile stres arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Yakın geçmişe kadar önerilen hipotez, stresin dil, dudak veya yanak ısırması gibi parafonksiyonel alışkanlıklara neden olabileceği ve böylece oral yumuşak dokularda travmaya neden olabileceği ve bu travmanın da ülser için predispoze olacağı şeklindeydi (Natah vd., 2004). Ancak, daha yakın tarihli bir çalışma, stres düzeyler ile rekürren aftöz stomatit ataklarının şiddeti arasında doğrudan bir korelasyon olmadığını göstermekte ve psikolojik stresin, aftöz stomatit için etiyolojik faktörden ziyade tetikleyici veya modifiye edici bir risk faktörü olarak hareket edebileceğini düşündürmektedir (pedersen, 1989; Gallo Cde vd., 2009). Rekürren aftöz stomatit hastalarında anksiyete ve tükrük kortizol düzelerinin artmış olduğu görülmüştür.

## Sistemik Faktörler ve İlaçlar

Rekürren aftöz ülserlere benzeyen oral ülserlerin görüldüğü ve sistemik problemlerin eşlik ettiği birçok hastalık mevcuttur. Bu hastalıklarda lezyonlar sıklıkla yetişkinlikte başlar ve daha önce ülserasyon öyküsü yoktur. Bu sistemik hastalıklardan bazıları Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, Behçet hastalığı, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus, HIV, PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit) sendromu, MAGİC (oral-genital ülserler, kıkırdak enflamasyonu) sendromu, Sweet sendromu, Reiters sendromu ve siklik nötropenidir. Daha az görülen etiyolojiler arasında ise pityriasis rosea, tüberkülöz ve el ve ayaklarda veziküler döküntüler ile seyreden Coxsackievirus A16 yer almaktadır (Saikaly vd., 2018).

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz bulguları ile beraber kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumları ile seyreden bir multisistem hastalığıdır. Tekrarlayan aftöz ülserler genellikle hastalığın en erken bulgusudur ve Behçet hastalığına sahip tüm hastalarda görülmektedir. Aftlar minör, majör ya da herpetiform tipte olabilmektedir. Behçet hastalığındaki aftlar sıklıkla yumuşak damak ve orofarinkste ortaya çıkar. Ayrıca nadiren sert damakta ortaya çıkan aftlar Behçet hastası olan hastalarda sert damakta da gözlenmektedir (Main, 1992). Korede yapılan bir çalışmada araştırmacılar başlangıçta sadece rekürren aftöz stomatit tanısı alan hastaların ortalama 7.7 yıl sonra Behçet hastalığının diğer belirtilerini gösterdiğini bildirmiştir (Bang vd., 1995).

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi gastrointestinal hastalıklarda oral ülserler ile ilişkilidir ve lezyonları rekürren aftöz stomatite benzeyebilir (Veloso vd., 1996). Oral ülserasyonlar bu inflamatuar hastalıklarda ilk olarak meydana gelebilir, gastrointestinal hastalığa eşlik edebilir ya da tek tutulum yeri olabilmektedir (Field ve Allan, 2003). Crohn hastalığında lezyonlar rekürren aftöz stomatitten histolojik olarak farklıdır ve lezyonların sınırları genellikle sertleşmiş ve granülomatöz yapılıdır.

Rekürren aftöz stomatitin çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalar rekürren aftöz stomatit ile başvuran hastaların %5 kadarının gluten sensitif enteropatiye sahip olduğunu öne sürmüştür (Ferguson vd., 1980; Veloso ve Saleiro, 1987). Son zamanlarda yapılan bir çalışma ise rekürren aftöz stomatit prevalansı açısından çölyak hastalığı olan bir popülasyon ile çölyak hastalığı olmayan bir popülasyon arasında önemli bir farklılık olmadığını göstermiştir (Sedghizadeh vd., 2002).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda şiddetli rekürren aftöz stomatit episodları bildirilmiştir. Rekürren aftöz stomatit, genellikle CD4 + lenfosit sayısı<100 hücre/$mm^3$ olan AIDS hastalarında geç bir bulgudur ve bazen HIV enfeksiyonunun bir belirtisi olabilir (Miller vd., 1980). Ayrıca rekürren aftöz stomatit HIV pozitif çocuklarda da yaygın bir bulgudur (Ramos-Gomez, 2002). Tipik olarak aftöz ülserlerin üç tipide HIV seropozitif hastalarda ortaya çıkabilmektedir ve lezyonlar genellikle yumuşak damak, bukkal mukoza, tonsiller alanda veya dilde lokalizedir. HIV ilişkili ülserler, şiddetli ve yoğun ağrıya neden olarak konuşma, yutma, çiğneme gibi oral fonksiyonları etkileyebilmekte ve kilo kaybına yol açarak hayat kalitesini etkileyebilmektedir. HIV ile enfekte hastalardaki oral ülserlerin olası nedenleri virüsler (herpes simpleks gibi), bakteriler ve mantarlar olarak düşünülse de enfeksiyonun tekrarlayan aftöz ülserlerin birincil nedeni olduğuna dair kanıtlar vardır (MacPhail vd.,1992). Foskarnet, interferon ve dideoksisitidin gibi HIV hastalıklarında kullanılan spesifik ilaçlar oral ülser gelişimine neden olabilmektedir. Farmakoterapiye sekonder olarak ortaya çıkan iatrojenik ülserleri teşhis etmek veya elemek için, HIV ile enfekte hastalardaki aftöz ülserler için biyopsi genellikle endikedir (Slayter ve Marrie, 1998).

Siklik nötropeni, kandaki nötrofil sayısının periyodik olarak azalması sonucu ortaya çıkan ateş, halsizlik, farenjit ve tekrarlayan aftöz stomatit atakları ile karakterize nadir görülen otozomal dominant bir bozukluktur (Ródenas vd., 1992;, Scully vd., 1982).

Siklik nötropeniye benzeyen ve periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) ya da Marshall sendromu olarak tanımlanan hastalıkta da, oral lezyonlar izlenebilir. Aftöz stomatit tipik olarak ağzın çiğneme yapılmayan yüzeylerinde ortaya çıkar.

İlk olarak 1985 yılında Firestein tarafından tanımlanan (Firestein vd., 1985) ve Behçet hastalığının bir varyantı olarak düşünülen MAGIC sendromu, tekrarlayan polikondrit, majör oral aftlar ve genital ülserler ile karakterize nadir bir hastalıktır (Pak vd., 2017).

Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da bilinen Sweet sendromu ani başlangıçlı ateş, nötrofilik lökositoz, hassas, eritemli ve iyi sınırlı papül ve plaklar ile karakterizedir. Plaklar ve papüller yoğun nötrofil infiltrasyonu içerir. Genellikle orta yaşlı kadınlarda görülür. Hastalarda afta benzeyen lezyonlar görülebilmektedir (Femiano vd., 2003b).

Reaktif artrit olarak da bilinen Reiter sendromu, özellikle ürogenital veya gastrointestinal sistemdeki enfeksiyondan sonra ortaya çıkan konjunktivit, üretrit ve artritin klasik üçlüsüdür. Epidemiyolojik olarak, hastalık erkeklerde daha yaygındır, ancak çocuklarda ve kadınlarda da bildirilmiştir. Reiter sendromunda oral ülserler bulunabilmektedir. Oral lezyonlar genellikle ağrısızdır. Bu nedenle hasta tarafından gözden kaçabilmektedir (Wu vd., 2008).

Bazı ilaçlar aft benzeri ülserlere neden olabilmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptopril, altın tuzları, niflumik asit, nikorandil, fenindion, fenobarbital ve sodyum hipoklorid bu ilaçlardan bazılarıdır. Propiyonik asit, diklofenak fenilasetik asit ve piroksikam gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda afta benzer oral ülserasyonların oluşumunu stimüle edebilmektedir (Tarakji vd., 2015; Natahvd., 2004).

## Genetik

Aile öyküsü rekürren aftöz stomatitin oluşumunda rol oynayabilir. Rekürren aftların etiyopatogenezinde genetik faktörlerin rolü, rekürren aftöz stomatitli akraba ve ikizler ile yapılan çalışmalarda doğrulanmıştır. Rekürren aftöz stomatitli hastaların %24-46'sında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (Rogers, 1997, Scully ve Porter, 2008). Ayrıca pozitif aile öyküsü olan hastalarda, ailesinde aft hikayesi olmayanlara göre lezyonlar daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta, daha sık tekrarlamakta ve daha şiddetli semptomlar göstermektedir (Almoznino vd., 2014; Natah vd 2004;, Akintoye ve Greenberg, 2005). HLA allelleri ve rekürren aftöz stomatit arasında çeşitli ilişkiler bildirilmiştir. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek HLA-A33, HLA-B35 ve HLA-B81, HLA-B12, HLA-B51, HLA-DR7 ve HLA-DR5 insidansı ve daha düşük HLA-B5 ve HLA-DR4 insidansı gözlenmiştir (Slebioda vd., 2014; Preeti vd., 2011).

## Allerjik Nedenler

Alerjinin rekürren aftöz stomatitin nedeni olabileceği düşünülmüştür. Bazı gıdaların (buğday, süt, peynir) ve gıda katkı maddelerinin (benzoik asit, sinnamik asit) aftöz ülserasyonlara neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Wri-

ght vd., 1986; Gupta vd., 1999; Akintoye ve Greenberg, 2005).

Aynı zamanda diş macunlarında yaygın olarak bulunan ve denatüre edici etkisi bulunan sodyum lauril sülfat kullanımının aftöz lezyonlar üzerine tartışılabilir etkilerinden bahsedilebilmektedir. Sodyum lauril sülfat içeren diş macunlarının rekürren aftöz stomatit insidansını artırdığı yönündeki çalışmaların yanı sıra; sodyum lauril sülfat içeren diş macunlarının etkilerinin sodyum lauril sülfat içermeyenlerden farklı olmadığını belirten çalışmalar da vardır (Shim vd., 2012; Healy vd., 1999)

## Nutrisyonel Faktörler ve Hematolojik Eksiklikler

Beslenme yetersizliğinin aftöz ülserlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Serum demir, folat, çinko, ya da B1, B2, B6 ve B12 vitaminlerinin düzeyleri düşük olan rekürren aftöz stomatitli hastaların 5% ile 10% 'unda beslenme yetersizliği rekürren aftöz stomatit nedenidir (Kolzak vd., 2010). Aynali ve ark. (Aynalı vd., 2013) 57 rekürren aftöz stomatitli hasta ve 45 sağlıklı kontroldeki B12 vitamini, hemoglobin (Hgb) ve folik asit seviyelerini karşılaştırmıştır. Gruplar arasında serum Hgb ve folik asit arasında anlamlı bir fark bulunmazken, aftöz stomatit grubunda serum B12 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < .05$). Kahn ve ark. (Khan vd., 2013) ve Wu ve ark. (Wu vd., 2016) tarafından yapılan iki ayrı çalışmada da rekürren aftöz stomatit hastalarında serum B12 seviyeleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Khabbazi ve ark. (Khabbazi vd., 2015) tarafından 46 rekürren aftöz stomatitli ve 49 sağlıklı kontrolde yapılan çalışmada, aftöz stomatitli grupta anlamlı olarak daha düşük vitamin D seviyeleri saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise rekürren aftöz stomatitli ve sağlıklı kontrolde vitamin A, E ve C karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Khademi vd., 2014). Bao ve ark. (Bao vd., 2016) tarafından yapılan çalışmada ortalama serum çinko seviyeleri rekürren aftöz stomatit hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olarak bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada serum çinko ve selenyum seviyeleri rekürren aftöz stomatit hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük, bakır seviyesi ise daha yüksek olarak bulunmuştur (Ozturk vd., 2013).

## Mikrobiyal Faktörler

Rekürren aftöz stomatitin patogenezinde çeşitli mikroorganizmalar yer almıştır.

Oral streptokoklar rekürren aftöz stomatitin patogenezinde mikrobik ajanlar olarak kabul edilmiştir. Oral streptokokların uzun süreden beri RAS patogenezinde direkt patojen olarak veya oral mukoza ile çapraz reaksiyona giren antikor üretimini provoke eden antijenik uyaran olarak işlev gören ajanlar aracılığıyla ülserlere neden olabileceği düşünülmektedir. α-hemolitik streptokokların L-formu olan Streptococcus sanguis ve Streptococcus mitis rekürren aftöz stomatit hastalarının oral mukozalarından izole edilmiştir (Preeti vd., 2011).

Mide ve duodenal ülserler için yaygın bir risk faktörü olan Helicobacter pylori (H pylori) 'nin, rekürren aftöz stomatit oluşumunda da etken olabileceği öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda aftöz lezyonlarında Helicobacter pylori saptan-

mışken bazı çalışmalarda da rekürren aftöz stomatit ve Helicobacter pylori arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Birek vd., 1999; Chapman vd., 1998; Victoria vd., 2003).

Rekürren aftöz stomatit etiyolojisinde viral ajanların etken olabileceği de ileri sürülmektedir. Rekürren aftöz stomatitin herpes simplex virüsü ile etiyolojik olarak ilişkili olmadığı gerçeğine rağmen, bu hastalık herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonu ile karıştırılmaktadır. HSV virion ve antijenleri, aftöz lezyonlarda tanımlanmamış ve alınan biyopsi dokularında da izole edilmemiştir (Lin vd., 2005). Varicella zoster virüsünün (VZV) ve sitomegalovirüsün (CMV) aftöz ülserlerin rekürrensi ile ilişkli olduğu ileri sürülmüştür (Pedersen ve Hornsleth, 1993; Porter ve Leao, 2005). Yapılan başka bir çalışmada aftlarda adenovirüsler izole edilmiştir. Ancak adenovirüslerin ağız içinde yaygın olarak kolonize olmasından dolayı izole edildiği ve bu virüsle ile rekürren aftöz stomatit arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için başka çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (Sallay vd., 1973).

## Hormonal değişiklikler

Rekürren aftöz stomatit atakları menstrüel siklusun luteal fazında ve menapoz sırasında artarken, gebelikte ve kontraseptif kullanımında azalmaktadır (Natah vd., 2004; Scully vd., 2003).

## Ayırıcı tanı

Rekürren aftöz stomatitin ayırıcı tanısında travmatik lezyonlar, ilaç reaksiyonları, vezikülobülloz hastalıklar, malignensiler, hematolojik bozukluklar, gastrointestinal sistem hastalıkları, vaskülitler ve enfektif hastalıklar sonucu oluşan ülseratif veya lokal eroziv durumlar düşünülmelidir. Ayırıcı tanı aftöz ülserlerin klinik tablosunu taklit eden çeşitli hastalıkları içerir (Tablo 2) (Altenburg vd., 2014).

**Tablo 2**. Oral aftöz ülserler için önemli ayırıcı tanılar (Altenburg vd., 2014)

| |
|---|
| **Gastrointestinal, mukokutanöz hastalıklar** |
| - Ülseratif kolit |
| - Crohn hastalığı |
| - Çölyak hastalığı |
| **Enfeksiyonlar** |
| - Herpes simpleks ve zoster |
| - Enfeksiyöz mononükleoz |
| - El, ayak ve ağız hastalığı |
| - Herpangina |
| - HIV enfeksiyonu |
| - Sifiliz |
| - Akut nekrotizan ülseratif gingivitis |
| - Kandidiazis |
| **Reaktif değişiklikler** |
| - Morsicatio buccalis |
| - Travmatik eozinofilik ülser |
| **Kötü huylu hastalıklar** |
| - Oral karsinom |
| - Non-Hodgkin lenfoma |
| **Mukokutanöz romatizmal hastalıklar** |
| - Lupus eritematozus |
| - Sweet sendromu |
| - Reaktif artrit |

- MAGIC sendromu (iltihaplı kıkırdaklı ağız ve genital ülserler)
- Sarkoidoz

**Büllöz ve likenoid dermatoz**

- Eritema multiforme ve varyantları (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz)
-Büllöz otoimmün bozukluklar: pemfigus vulgaris, skatrisyel pemfigoid, Edinsel epidermolizis bülloza, lineer IgA dermatozu
- Liken planus

**Diğer ağız hastalıkları**

- Alerjik kontak stomatit
- İlaç kaynaklı ülseratif stomatit
- Coğrafik stomatit
- PFAPA sendromu (periyodik ateş, aftöz ülserler, farenjit, servikal adenit)

## Tedavi

Rekürren aftöz stomatitin tedavisi ile ilgili literatürde farklı yaklaşımlar tanımlanmıştır. Tedavinin amacı, aftların iyileşme süresini kısaltmak, nüks sıklığını ve şiddetini azaltmak, yeni aftların başlamasını önlemek, ağrıyı gidermek ve fonksiyonel bozukluğu yönetmektir. Ancak, aftöz stomatit için standart etkili bir tedavi yoktur ve birçok topikal ve sistemik ajan bu lezyonları tedavi etmek için kullanılmıştır. Rekürren aftöz stomatitin hafif seyrettiği hastalarda herhangi bir tedaviye gereksinim olmamaktadır (Akintoye ve Greenberg, 2005).

Rekürren aftöz stomatit hastalarını tedavi edebilmek için öncelikle tam ve ayrıntılı bir muayene yapılması gereklidir. Gerektiğinde göz muayenesi istenmeli, gastrointestinal sistem semptomları araştırılmalı, bir allerjen hikayesi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bazı araştırmacılar, özellikle major aftı olan, vücudun diğer kısımlarında da lezyonları olan veya yetişkinlerde aniden ortaya çıkan rekürren aftöz stomatit hastalarından, olası altta yatan sistemik nedenleri (vitamin eksiklikleri, gastrointestinal hastalık, Behçet sendromu, immün yetmezlik gibi) elimine etmek amacıyla tam kan sayımı, folik asit, ferritin ve B12 vitaminini içeren testler istenmesini önermektedir (Scully ve Porter, 2008). Hasta hikayesi, fizik muayene ve laboratuvar testleri sonucunda malabsorbsiyon belirtisi olan hastalar Çölyak hastalığı açısından taranmalıdır. Bazı gıdalar (fıstık, çikolata, domates ve baharat) Rekürren aftöz stomatiti tetikleyebilir. Etken olabilecek besinlerin saptanabilmesi için hastalara mutlaka yiyecek günlüğü tutturulmalıdır (Topkarcı, 2012)

Uygun tedavi seçimi, lezyonun şiddetine (ağrı), boyutuna, süresine, sayısına, rekürrens süresine, hastanın tıbbi öyküsüne ve ilacın hasta tarafından toleransına göre ayarlanmalıdır (Belenguer-Guallar vd., 2014; Chavan vd., 2012, Tüzün, 2010) (Tablo 3). Rekürren aftöz stomatit için ilk basamak tedavi seçenekleri, antiseptik ve antiinflamatuar ilaçlar/analjeziklerden oluşur ve ikinci basamak tedavi seçenekleri ise sistemik immünomodülatör, sistemik antibiyotik ve sistemik kortikosteroidleri içermektedir (Sharma ve Garg, 2018).

Rekürren aftöz stomatitte en iyi tedaviyi seçebilmek için hastalar aşağıdaki gibi klinik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (Belenguer-Guallar vd., 2014).

Tip A: Yılda sadece birkaç kez meydana gelen ve tolere edilebilir ağrı seviyeleri ile karakterize rekürren aftöz stomatiti olan hastalardır. Predispozan faktörler belirlenmeli ve önlem alınmalıdır (lokal travmadan kaçınmak, yumuşak

bir diş fırçası kullanmak gibi). Rekürren aftöz stomatit ve bazı gıdalar arasındaki ilişkileri değerlendirmek için hastanın yeme alışkanlıkları değerlendirilmelidir. Bu bağlamda, sert yiyeceklerden, ceviz, fındık, çikolata gibi yiyeceklerden, asitli içecek ve yiyeceklerden (meyve veya meyve suları, domates), alkollü ve gazlı içeceklerde ve tuzlu ve baharatlı (köri, biber) yiyeceklerden, kaçınılması genellikle tavsiye edilir (Belenguer-Guallar vd., 2014).

Tip B: Rekürren aftöz stomatit aylık episodları şeklinde gelişir ve 3 ile 10 gün arasında iyileşir. Bu hastalarda predispozan faktörler (travma, stres, diyet, ağız hijyeni gibi) belirlenmeli ve önlem alınmalıdır. Topikal tedavinin zamanında yapılabilmesi için hasta prodromal belirtiler hakkında bilgi sahibi olmalıdır (Belenguer-Guallar vd., 2014).

Tip C: Rekürrent aftöz stomati episodları oldukça ağrılıdır. Bazı lezyonlar oluşurken bazıları iyileşir ve hasta topikal tedaviye cevap vermez. Bu gibi durumlarda sistemik tedavi endikedir (Belenguer-Guallar vd., 2014).

**Tablo 3.** Aftöz stomatitiste şiddete göre tedavi seçenekleri (Tüzün, 2010)

| | |
|---|---|
| Hafif ülserasyonda semptomatik tedavi | • Benzidamin hidroklorid gargara<br>• Klorheksidin glukonat gargara<br>• Karboksimetil sellülöz (Orabaz)<br>• Lidokain |
| Hafif şiddette aftöz stomatitte tedavi | • Atak sırasında hidrokortizon sodyum süksinat<br>• %0,1 triamsinolon asetonid |
| Orta şiddette aftöz stomatitte tedavi | • Betametazon sodyum fosfat: 5-10 ml su içine 0,5 mg'lık bir tablet konarak gargara hazırlanır. Ataklarda gerekli sıklıkta kullanılır. Her gargaranın en az 3 dakika sürdürülmesi gerekir.<br>• Beklametazon dipropionat aerosol: 2 kez (100 µg) lezyonlu mukozaya sıkılır. Günde en çok 4 uygulama yapılır. |
| Şiddetli aftöz stomatitte tedavi | • Kolşisin 1-2 mg/gün<br>• Prednizolon 5 gün süreyle<br>40 mg/gün; 5 mg'a kadar 2 günde bir 5 mg azaltılır. Daha sonra 1 mg'a kadar günde 1 mg azaltılarak kesilir.<br>• Azatiopürin, kortikosteroide ek olarak günde 50-100 mg verilebilir.<br>• Siklosporin gargara ile değişken sonuçlar |
| Herpetiform ülserlerde tedavi | • Genellikle steroidlere yanıt vermezler.<br>• 10 ml suya 250 mg toz tetrasiklin dökülerek gargara yapılır. Hasta karışımı ağzında 3-15 dakika tutmalıdır; gargara yapabilir veya yutabilir. |

## Topikal tedaviler (Ağız gargaraları, lokal aneztezikler, topikal glukokortikoidler, antiinflamatuar ajanlar)

Aftöz stomatit tedavisi için ilk seçenek ucuz, etkin ve güvenilir olan topikal ajanlardır. Ancak ağız mukozasının sürekli hareketi ve tükürüğün yıkayıcı etkisi topikal ajanların etkisini kısıtlamaktadır (Sharma ve Garg, 2018). Rekürren aftöz stomatitin tedavisinde farklı mekanizmaya sahip çeşitli topikal ajanlar kullanılmıştır (Tablo 4). Topikal tedavi ile süperinfeksiyonun önlenmesi, enfeksiyon ve mekanik irritasyona karşı koruyucu bariyer oluşturma, analjezi, inflamasyonun azaltılması ve aktif ülserlerin tedavi edilmesi hedeflenmektedir.

**Tablo 4**. Rekürren aftöz stomatit tedavisinde kullanılan topikal ajanlar

| Topikal ajanlar | |
|---|---|
| Anestezik | Lidokain |
| Antiinflamatuar | Benzidamin hidroklorid |
| Antiseptik | Klorheksidin glukonat |
| Antibiyotik | Tetrasiklin |
| Kortikosteroid | Triamsinolon<br>Hidrokortizon<br>Beklametazon |

Hasta ağzını çalkaladıktan sonra ülser üzerine az miktarda jel veya krem uygulamalı ve 30 dakika boyunca bir şey yiyip içmekten kaçınmalıdır. Topikal uygulama günde 3-4 defa tekrarlanmalıdır (Casiglia, 2002).

Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler ve mantarlar ile süperinfeksiyon olasılığını azaltmak için rekürren aftöz stomatit ile başvuran tüm hastalara %0,2 klorheksidin gargara uygulaması önerilebilir (Belenguer-Guallar vd., 2014). Klorheksidin glukonatın, aftın süresini azalttığı, aftsız gün sayısını arttırdığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Casiglia, 2002; Mathews vd., 1987). Bir antibiyotik solüsyonu olan tetrasiklinli ağız gargaraları, sekonder enfeksiyonları azaltır, kollajenaz aktivitesini inhibe eder ve aftın boyutunu, süresini ve ağrıyı azaltır. Ancak, tetrasiklinin, rekürren aftöz stomatit rekürrens süresi üzerine hiçbir etkisi yoktur. Tetrasiklin 5 günden fazla kullanıldığında, disguzi (tat alma duyusunda bozukluk), deri reaksiyonları, oral kandidiyazis ve angular keilit, yanma ve boğaz ağrısı gibi yan etkileri bildirilmiştir (Scully ve Porter, 2008). Doksisiklin veya minosiklin gibi tetrasiklin türevi topikal antibiyotiklerin de gargara veya jel formlarının rekürren aftöz stomatit hastalarında ağrı ve nüksü azalttığı bulunmuştur. Bazı yazarlar, doksisiklinin 10 ml suda hazırlanmış100 mg'lık dozundan, üç gün boyunca günde dört kez 2-3 dakika boyuna gargara (yutmadan) yapılmasını önermiştir (Scully ve Porter, 2008). Bu ilaçlar, enflamatuar cevabın bir kısmını oluşturan ve doku destrüksiyonu ve ülser oluşumuna katkıda bulunan kollajenaz ve metalloproteinazların lokal inhibisyonu yoluyla etki ederler ve ayrıca immün modüle edici etkiler uygularlarBu ilaçlar, enflamatuar tepkinin bir kısmını oluşturan ve doku tahribatı ve ülser oluşumuna katkıda bulunan kolajenaz ve metalloproteinazların lokal inhibisyonu yoluyla etki ederler ve ayrıca immün modüle edici etkiler uygularlar. Ağızdaki ülserler için koruyucu bariyerler, ağrı için kullanılan %20'lik benzokain ile hazırlanmış biyoadeziv macunlar ile sağlanabilir. %5 lidokain merhem veya %10 lidokain sprey de geçici analjezi için etkilidir (Belenguer-Guallar vd., 2014) Diş macunlarında ve ağız gargaralarında bulunan triklosan maddesi anti-septik, antiinflamatuar ve analjezik etkilere sahip geniş spektrumlu antibakteriyel bir ajandır ve rekürren aftöz stomatit üzerine olumlu etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (Skaare vd., 1996).

Ağrıyı gidermek için diklofenak gibi antiinflamatuar topikal ajanlar kullanılmaktadır. Antienflamatuar ve immünmodülatör özellikleri olan %5'lik amleksanoks patın aftöz ülserlerin iyileşme süresini azalttığı bildirilmiştir (Belenguer-Guallar vd., 2014). Amleksanoks pat, inflamatuar mediatörlerin oluşumunu ve mast hücreleri ve nötrofillerden bu mediatörlerin salınımını inhibe etmektedir. Ayrıca antialerjik

özelliklere de sahiptir. Amleksanoks, aftöz ülserlerin iyileşmesini kolaylaştırır ancak rekürren aftöz stomatit ataklarının sıklığını azaltmaz (Barrons, 2001).

Gargara, pomad, krem veya jel formunda topikal kortikosteroidler, aktif ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve ancak uzun süreli kullanımda oral kandidiyaz riski mevcuttur. Bu riski azaltmak için antifungaller ile uygulanabilirler (Belenguer-Guallar vd., 2014). Topikal kortikosteroidler, aft oluşumu ile ilişkili inflamatuar süreci sınırlayabilir ve direkt olarak T lenfositler üzerine etki ederek rekürren aftöz stomatitin immunopatogenezinde rol alan faktörlere karşı oluşan immün cevabı baskılamaktadır (Natah vd., 2004). Aktif ülser tedavisinde topikal kortikosteroidler (betametazon gargara, flutikazon propiyonat sprey, triamsinolon) sıklıkla başarılıdır. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda, lezyonların şiddetine göre triamsinolon asetonid, fluosinolon asetonid veya klobetazol propionat endikedir. Triamsinolon asetonidin orabaz etkisi, daha güçlü kortikosteroidler olan fluosinonid ve klobetazol kadar etkili olmayabilir. Triamsinolon asetonid, %0,05-0,5 arasında değişen konsantrasyonlarda 3-5 dakika boyunca günde 3-10 kez uygulanarak kullanılır ve özellikle küçük ve hafif eroziv lezyonları olan hastalarda endikedir. Bazı yazarlar triamsinolon asetonidin en etkili konsantrasyonun %0,1 olduğunu düşünmektedir (Scully ve Porter, 2008; Quijano ve Rodriguez, 2008). Diğer yandan, %0,025-0,05 konsantrasyonunda, 3-5 dakika boyunca günde 5-10 kez uygulanan fluosinolon asetonid daha agresif lezyonları olan hastalarda yaygın olarak kullanılır. Son olarak, %0,025 klobetazol propiyonat en güçlü topikal kortikosteroiddir ve bu nedenle orta veya şiddetli rekürren aftöz stomatit hastalarında kullanılmaktadır. Sistemik tedaviye geçmeden önceki alternatif ilaçtır (Scully ve Porter, 2008; Quijano ve Rodriguez, 2008).

Rekürren aftöz stomatit tedavisinde kullanılan topikal kortikosteroidlerden biride deksametazondur. Deksametazon pomadın aftların boyutu, süresi ve ağrı üzerine olan etkileri değerlendirilmiş ve pomad formunun etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur (Liu vd., 2012). Yapılan başka bir çalışmada deksametazonun pomad formu yaygın olarak kullanılan triamsinolon asetonid ile karşılaştırılmış ve rekürren aftöz stomatiti tdavi etmede eşit derecede etkili oldukları bulunmuştur (Al-Na'mah vd., 2009).

Rekürren aftöz stomatitli hastalarda topikal ajanların doğrudan ülserlere uygulamasının zor olduğu veya lezyonların geniş alanı tuttuğu durumlarda, steroidler gargara olarak kullanılmaktadır. %0,1 ya da %0,2'lik triamsinolon, %0,3'lük hidrokortizon ve 0,5/5,0 ml dozundaki deksametazon eliksir günde 3 kez kullanıldığında etkili olabilmektedir (Shipvd., 2000). Yan etkileri arasında yanma, tat hissinde bozulma ve sekonder kandida enfeksiyonları yer alır. Ağrılı ve derin aftlar için, triamsinolonun intralezyonel enjeksiyonu (lezyon başına 3-10 mg/mL arasında, 0.1-0.5 mL) düşünülebilir.

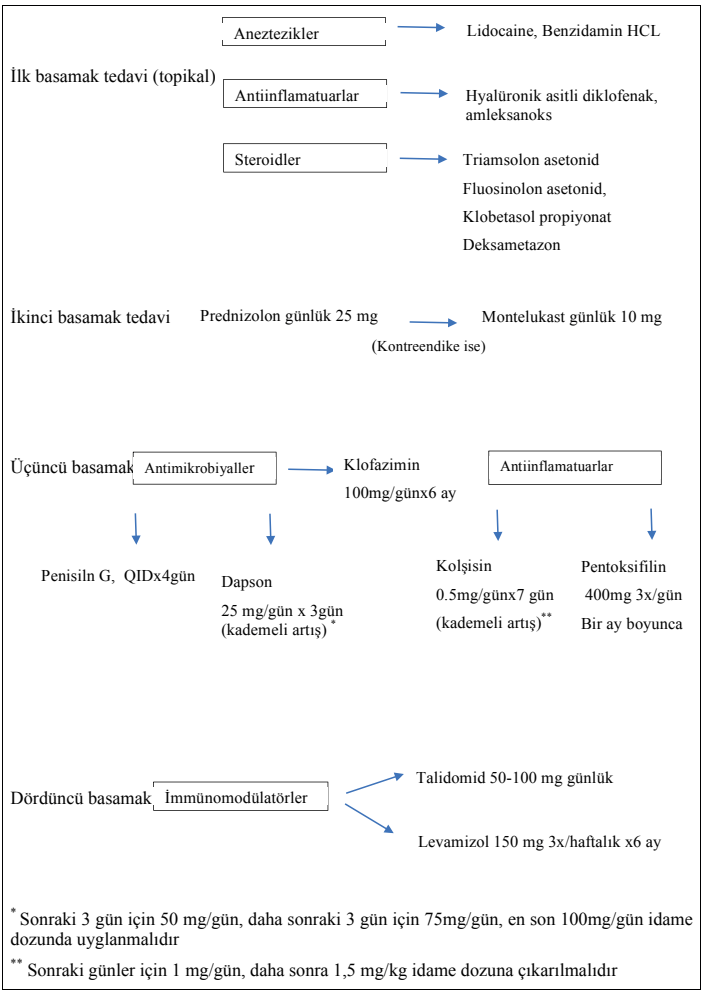
## Sistemik medikal tedavi

Rekürren aftöz stomatit normal olarak topikal tedavilerle iyileşmektedir ancak bazı durumlarda bu topikal tedaviler lezyonların şiddeti veya bilinmeyen nedenlerden dolayı yetersizdir. Topikal tedaviye cevap vermeyen, şiddetli ve sık tekrarlayan aftöz lezyonları olan, major ya da uzun süren aftı olan hastalarda sistemik tedaviler tercih edilmektedir (Tablo 5). Literatürde rekürren aftöz stomatit tedavisi için birçok sistemik ilacın etkili olduğu bildirilmiştir. En etkili tedaviler kortikosteroidler ve immünsupresanlardır. Pentoksifilin, kolşisin, dapson ve

talidomid de kullanılmıştır, ancak olası yan etkiler nedeniyle dikkatli olunmalıdır (Messadi ve Younai, 2010).

Bu tedavilerin dışında interferon-alfa (Alpsoy vd., 2002), çinko sülfat (Sharquie vd., 2008), askorbik asit (Yasui vd., 2010), testeron enjeksiyonu (Misra vd., 1989), adalimumab (Sanchez-Cano vd., 2009), propolis (Samet vd., 2007), sulodeksid (Femiano vd., 2003a), etanersept (Robinson ve Guitart vd, 2003) infliksimab (Jacobi vd., 2008), siklosporin (Masuda vd., 1989), azatiyoprin ve metotreksat gibi antimetabolitler (Yazici vd., 1990; Hornstein, 1998) ve sükralfat (Alpsoy vd., 1999) gibi çeşitli ajanlar rekürren aftöz stomati tedavisinde denenmiştir.

**Tablo 5. Rekürren aftöz stomatit için önerilen tedavi merdiveni (edgar NR)**




## Kortikosteroidler

Kortikosteroidler ilk sistemik tedavi seçeneğidir. Oral prednizolon rekürren aftöz stomait tedavisinde tek başına veya topikal ajanlarla kombinasyon halinde

tercih edilen bir ilaçtır. Healy ve Thornhill (Healy ve Thornhill, 1995) tarafından yapılan çalışmada şiddetli rekürren aftöz stomatiti olan hastalarda oral prednizolon, sabah tek doz olarak 1 mg/kg/gün olarak başlanmış ve 1- 2 hafta sonra doz kademeli olarak azaltılarak tedavi sonlandırılmıştır. Başka bir çalışmada oral prednizolon başlangıç dozu olarak 25mg/gün olarak kullanılmış ve 2 ay boyunca kademeli bir şekilde azaltılarak sonlandırılmıştır (Brocklehurst vd., 2012). Bu ilacın uzun süreli kullanımı sonucunda depresyon, hiperglisemi, lipodistrofi, hipotalamo-hipofiz-adrenal aks supresyonu ve osteopeni/osteoporoz gibi ciddi yan etkiler oluşabilir. Bu olumsuz etkiler nedeniyle alternatif tedavi arayışları ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda Femiano ve ark. (Femiano vd., 2010) tarafından yapılan çalışmada oral prednisolon ile Montelukastın rekürren aftöz stomatitli hastalarda tedavi edici etkinliği karşılaştırılmıştır. Antiastım ilacı olarak kullanılan ve bir lökotrien reseptör antagonisti olarak kullanılan Montelukast 2 ay boyunca her akşam 10 mg dozunda uygulanmıştır (Femiano vd., 2010). Bu çalışmada, her iki tedavinin aftöz lezyonların sayısını azaltmada, ağrıyı hafifletmede ve ülserlerin iyileşmesini hızlandırmada etkili olduğu bulunmuştur. Ciddi yan etkilerin olmayışı, montelukastın uzun dönem farmakolojik tedavinin gerekli olduğu rekürren aftöz stomatit olgularında ve steroidlerin kontroendike olduğu olgularda kullanılabilecek bir ilaç olmasını sağlamıştır (Belenguer-Guallarvd., 2014; Femiano vd., 2010). Rekürren aftöz stomatit oral kortikosteroidlerle yeterince kontrol altına alınmadığında, immünomodülatörler aftların şiddetini azaltmada ve nüksü önlemede umut vaat etmektedir.

### Kolşisin

Kolşisin (günlük 0.5–2 mg) kronik tekrarlayan oral aftöz ülseri olan hastaların çoğunda yararlıdır. Yapılan bir çalışmada 5 mg/gün dozundaki prednizolon ile 0,5 mg/gün dozundaki kolşisinin etkisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kolşisin daha fazla yan etki oluşturmasına rağmen, her iki tedavinin de eşit derecede etkili olduğu ve lezyonları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Pakfetrat vd., 2010). Fontes ve ark. (Fontes vd., 2002), 3 aylık tedavi süresince hastaların %63'ünde rekürren aftöz stomatit semptomlarında belirgin azalma bildirmiştir. Tedavi kesildikten sonra aftlarda tekrarlama sıktır (Altenburg ve Zouboulis, 2008). Eğer aftöz ülserler kolşisin monoterapisine cevap vermezse, kombine ilaç uygulamaları (örneğin kolşisin+benzatin penisilin kombinasyonu) mümkündür (Calgüneri vd., 1996).

### Penisiln G

Rekürren aftöz stomatiti tedavisinde dört gün boyunca günde dört kez uygulanan 50 mg'lık tabletlerde potasyum penisilin G gibi sistemik antibiyotikler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda ilacın ülserlerin boyutunu azaltmaya ve ağrının azaltılmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (Zhou vd., 2010).

### Dapson

Dapson potent antiinflamatuar ve antiparazitik etkileri olan ve lepra tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Dapsonun, nötrofil fonksiyonunu, kemotaksisini ve migrasyonunu bozarak kompleks afttlara etki ettiği düşünülmektedir (Debol vd.,

1997). Behçet sendromuna sahip 20 hastada yapılan bir çalışmada dapsonun oral ülserlerin sayısını, süresini ve sıklığını azaltmada etkili olduğunu bulunmuştur (Sharquie vd., 2002).

### Klofazimin

Bir antimikrobiyal olan klofaziminin, 6 ay boyunca 100 mg/gün dozunda uygulandığında yeni lezyon oluşumunu engellediği gösterilmiştir (de Abreu vd., 2009).

### Pentoksifilin

Scully ve ark. (Scully ve Porter, 2008) rekürren aftöz stomatitli hastalarda, nötrofil fonksiyonu, kemotaksis ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) inhibitörü olan pentoksifilinin bir ay boyunca günde üç kez 400 mg dozunda kullanılmasını önermektedir. Bu ilacın ülserlerin ağrı, boyut ve sayısında azalma sağladığı ancak tedavinin kesilmesi ile birlikte lezyonların tekrarladığı ve çeşitli yan etkilere sebep olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle diğer tedavilere cevap vermeyen hastalarda veya diğer tedavilere yardımcı olarak kullanılmalıdır (Belenguer-Guallarvd., 2014).

### Levamizol

Rekürren aftöz stomatitin sistemik tedavisi için kullanılan ajanlardan biri, çeşitli immünolojik etkilere sahip olması nedeniyle levamizoldür. Levamisolün rekürren aftöz stomatitin tedavisinde etkisini değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır ve farklı başarı oranları ile çeşitli sonuçlar bildirilmiştir (Chamani vd., 2016).

### Talidomid

Talidomidin orogenital aftöz ülserlere karşı etkili olduğu düşünülmektedir. Talidomid 50- 100 mg/gün'lük bir dozda rekürren aftöz stomatit için en etkili immünomodülatör olarak kabul edilir (Belenguer-Guallarvd., 2014). Sadece istisnai durumlarda kullanılmalıdır. Teratojenisitesi nedeniyle, gebelikte kesinlikle kontrendikedir (Grinspan vd., 1989). Tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra rekürrens olabilir (Topkarcı, 2012).

### Lazer tedavisi

Lazer teknolojisinin gelişmesi ve lazerin yara iyileşmesini hızlandırdığının bildirilmesi ile birlikte lazerler rekürren aftöz stomatitlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Tezel vd., 2009; Aggarwal vd., 2014; Yilmaz vd., 2017). Farklı tiplerde mukozal lezyonların tedavisi için; Galyum-Aliminyum-Arsenit (GaAlAs), Neodyum YAG (Ytrium Aluminyum oxide Garnet) lazer (Nd: YAG), karbondioksit (CO2) lazerler ve Erbiyum, Krom: Yittriyum-Selenyum-Galyum-Garnet (Er,Cr:Y-SGG) lazer gibi birçok lazer türü kullanılmıştır (Sattayut vd., 2013; Bladowski vd., 2004; Sharon-Buller vd., 2004; Yilmaz vd., 2017).

Düşük yoğunluklu lazer tedavisi, biyostimülasyon, analjezi ve anti-enflamatuar gibi özel etkilere neden olur. Lazer doğrudan uygulamadan dokuya, fotobiyostimülasyon gibi iyileşme sürecinin hızlanmasını destekleyen iyileştirme işlemidir (Edgar vd., 2017).

## Sonuçlar

Hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen rekküren aftöz stomatitin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve bu durumda hastaların tedavisini güçleştirmektedir. Sistemik yan etki oranlarının düşük olması nedeniyle, birinci basamak tedavi olarak topikal önlemler tercih edilmelidir. Sistemik tedavi uygulaması, topikal tedaviye cevap alınmayan ve majör aftları olan hastalarda topikal tedaviye ek olarak düşünülmelidir.

## Kaynakça


1. Aggarwal, H., Singh, M.P., Nahar, P., Mathur, H., Gv, S. (2014). Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers—a sham controlled, split mouth follow up study, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 8, 218–221.
2. Akintoye, S.O., Greenberg, M.S. (2005). Recurrent aphthous stomatitis. Dental Clinics of North America. 49, 31– 47.
3. Almoznino, G., Zini, A., Mizrahi, Y., Aframian, D.J. (2014). Elevated serum IgE in recurrent aphthous stomatitis and associations with disease characteristics. Oral Diseases. 20, 386-394.
4. Al-Na'mah, Z.M., Carson, R., Thanoon, I.A. (2009). Dexamucobase: a novel treatment for oral aphthous ulceration. Quintessence International. 40, 399-404.
5. Alpsoy, E., Durusoy, C., Yilmaz, E., Ozgurel, Y., Ermis, O., Yazar, S., Basaran, E. (2002). Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. Archives of Dermatology. 138, 467–471.
6. Alpsoy, E., Er, H., Durusoy, C., Yilmaz, E. (1999). The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Archives of Dermatology. 135, 529–532.
7. Altenburg, A., El-Haj, N., Micheli, C., Puttkammer, M., Abdel-Naser, M.B., Zouboulis, C.C. (2014). The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. Deutsches Ärzteblatt international. 111, 665-673. doi: 10.3238/arztebl.2014.0665.
8. Altenburg, A., Zouboulis, C.C. (2008). Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Skin Therapy Letter. 13, 1-4.
9. Aynali, G., Ozkan, M., Aynali, A., Ceyhan, B., Armağan, H., Yarıktaş, M., Doğan, M. (2013). The evaluation of serum vitamin B12, folic acid and hemoglobin levels in patients with recurrent minor aphthous stomatitis. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi. 23, 148–152.
10. Bang, D., Hur, W., Lee, E.S., Lee, S. (1995). Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. The Journal of Dermatology. 22, 926–929.
11. Bao, Z.X., Yang, X.W., Shi, J., Liu, L.X. (2016). Serum zinc levels in 368 patients with oral mucosal diseases: a preliminary study. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. 21, 335–340.
12. Barrons, R.W. (2001). Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. American Journal of Health-System Pharmacy. 58, 41– 50.
13. Belenguer-Guallar, I., Jiménez-Soriano, Y., Claramunt-Lozano, A. (2014). Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. Journal of Clinical and Experimental Dentistry. 6, 168-174.
14. Birek, C., Grandhi, R., McNeill, K., Singer, D., Ficarra, G., Bowden, G. (1999). Detection

of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. Journal of Oral Pathology and Medicine 28, 197–203.

15. Bladowski, M., Konarska-Choroszucha, H., Choroszucha, T. (2004). Comparison of treatment results of recurrent aphthous stomatitis (RAS) with low- and high-power laser irradiation vs a pharmaceutical method (5-years study), The Journal of Oral Laser Applications. 4, 191–209.
16. Boldo, A. (2008). Major recurrent aphthous ulceration: Case report and review of the literature. Connecticut Medicine. 72, 271–273.
17. Boras, V.V., Savage, N.W. (2007). Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. Australian Dental Journal. 52, 10-15.
18. Brocklehurst, P., Tickle, M., Glenny, A.M., Lewis, M.A., Pemberton, M.N., Taylor, J., Walsh, T., Riley, P., Yates, J.M. (2012). Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). Cochrane Database of Systematic Reviews. 9, CD005411.
19. Calgüneri, M., Kiraz, S., Ertenli, I., Benekli, M., Karaarslan, Y., Celik, I. (1996). The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. Arthritis & Rheumatology. 39, 2062-2065.
20. Casiglia, J.M. (2002). Recurrent aphthous stomatitis: Etiology, diagnosis, and treatment. General Dentistry. 50, 157-166.
21. Chamani, G., Rad, M., Zarei, M.R., Hashemimanesh, S.R., Abbaszadeh, E., Sadeghi, M. (2016). Effect of levamisole on treatment of recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. Journal of Oral Health and Oral Epidemiology. 5, 70-77.
22. Chapman, M.S., Cimis, R.J., Sr, Baughman, R.D. (1998). Lack of association between aphthous ulcers and Helicobacter pylori. Archives of Dermatology. 134, 1634–1635.
23. Chavan, M., Jain, H., Diwan, N., Khedkar, S., Shete, A., Durkar, S. (2012). Recurrent aphthous stomatitis: a review. Journal of Oral Pathology and Medicine. 41, 577-583.
24. Çağlayan, F., Yılmaz, A.B. (2009). Rekürrent Aftöz Stomatitis. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 19, 47-54
25. de Abreu, M.A., Hirata, C.H., Pimentel, D.R., Weckx, L.L. (2009). Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 108, 714-721.
26. Debol, S.M., Herron, M.J., Nelson, R.D. (1997). Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. Journal of Leukocyte Biology. 62, 827- 836
27. Dorsey, C. (1964). More observations on relief of aphthous stomatitis on resumption of cigarette smoking. California Medicine. 101, 377–378.
28. Edgar, N.R., Saleh, D., Miller, R.A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 10, 26-36.
29. Femiano, F., Buonaiuto, C., Gombos, F., Lanza, A., Cirillo, N. (2010). Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 109, 402-407. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.10.024.

30. Femiano, F., Gombos, F., Scully, C. (2003a). Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. International Journal of Dermatology. 42, 394-397.

31. Femiano, F., Gombos, F., Scully, C. (2003b). Sweet's syndrome: recurrent oral ulceration, pyrexia, thrombophlebitis, and cutaneous lesions. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 95, 324–327.

32. Femiano, F., Lanza, A., Buonaiuto, C., Gombos, F., Nunziata, M., Piccolo, S., Cirillo, N. (2007) Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. The Pediatric Infectious Disease Journal. 26, 728-32.

33. Ferguson, M.M., Wray, D., Carmichael, H.A., Russell, R.I., Lee, F.D. (1980). Coeliac disease associated with recurrent aphthae. Gut. 21, 223–226.

34. Field, E.A., Allan, R.B. (2003). Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 18, 949-962.

35. Firestein, G.S., Gruber, H.E., Weisman, M.H., Zvaifler, N.J. (1985). Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. The American Journal of Medicine. 79, 65-72.

36. Floto, R.A., Smith, K.G. (2003). The vagus nerve, macrophages, and nicotine. The Lancet. 361, 1069-1070.

37. Fontes, V., Machet, L., Huttenberger, B., Lorette, G., Vaillant, L. (2002). Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. Annals of Dermatology. 129, 1365-1369.

38. Gallo Cde, B., Mimura, M.A., Sugaya, N.N. (2009). Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. Clinics (Sao Paulo). 64, 645-648.

39. Grinspan, D., Blanco, G.F., Agüero, S. (1989). Treatment of aphthae with thalidomide. Journal of the American Academy of Dermatology. 20, 1060-1063.

40. Gupta, S.K., Gupta, R.C., Seth, A.K., Gupta, A.B., Bassin, J.K., Gupta, D.K., Sharma, S. (1999). Epidemiological evaluation of recurrent stomatitis, nitrates in drinking water, and cytochrome b5 reductase activity. The American Journal of Gastroenterology. 94, 1808-1812.

41. Günhan, Ö. (2001). Oral ve Maksillofasiyal Patoloji (1. Baskı) Ankara: Atlas Kitapçılık (s. 60).

42. Healy, C.M., Paterson, M., Joyston-Bechal, S., Williams, D.M., Thornhill, M.H. (1999). The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. Oral Diseases. 5, 39-43.

43. Healy, C.M., Thornhill, M.H. (1995). An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti- inflammatory drugs. Journal of Oral Pathology and Medicine. 24, 46–48.

44. Hornstein, O.P. (1998). Aphthae and aphthous lesions of the mouth mucosa. HNO. 46, 102-111.

45. Jacobi, A., Debus, D., Schuler, G., Hertl, M. (2008). Infliximab in a patient with refractory mucosal aphthosis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 22, 109-110.

46. Jurge, S., Kuffer, R., Scully, C., Porter, S.R. (2006) Recurrent aphthous stomatitis. Oral Diseases. 12, 1–21.

47. Khabbazi, A., Ghorbanihaghjo, A., Fanood, F., Kolahi, S., Mehrzad, H., Rashtchizadeh, N. (2015). A comparative study of vitamin D serum levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. The Egyptian Rheumatologist. 37, 133–137.

48. Khademi, H., Khozeimeh, F., Tavangar, A., Amini, S., Ghalayani, P. (2014). The serum and salivary level of malondialdehyde, vitamins A, E, and C in patient with recurrent aphthous stomatitis. Advanced Biomedical Research. 3, 246.

49. Khan, N.F., Saeed, M., Chaudhary, S., Khan, N.F. (2013). Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan. 23, 124–127.

50. Kozlak, S.T., Walsh, S.J., Lalla, R.V. (2010). Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. Journal of Oral Pathology and Medicine. 39, 420-423.

51. Lin, S.S., Chou, M.Y., Ho, C.C., Kao, C.T., Tsai, C.H., Wang, L., Yang, C.C. (2005). Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. Microbes and Infection. 7, 635-644.

52. Liu, C., Zhou, Z., Liu, G., Wang, Q., Chen, J., Wang, L., Zhou, Y., Dong, G., Xu, X., Wang, Y., Guo, Y., Lin, M., Wu, L., Du, G., Wei, C., Zeng, X., Wang, X., Wu, J., Li, B., Zhou, G., Zhou, H. (2012). Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. The American Journal of Medicine. 125, 292-301.

53. MacPhail, L.A., Greenspan, D., Greenspan, J.S. (1992). Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Diagnosis and treatment. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 73, 283-288.

54. Main, D.M., Chamberlain, M.A. (1992). Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's disease. British Journal of Rheumatology. 31, 767– 770.

55. Masuda, K., Nakajima, A., Urayama, A., Nakae, K., Kogure, M., Inaba, G. (1989). Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. The Lancet. 1, 1093-1096.

56. Mathews, R.W., Scully, C.M., Levers, B.G., Hsilop, W.S. (1987). Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 63, 189-191.

57. Messadi, D.V., Younai, F. (2010). Aphthous ulcers. Dermatology and Therapy. 23, 281-290. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01324.x.

58. Miller, M.F., Garfunkel, A.A., Ram, C.A., Ship, I.I. (1980). The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. 49, 409-412.

59. Misra, R., Anderson, D.C. (1989). Treatment of recurrent premenstrual orogenital aphthae with implants of low doses of testosterone. British Medical Journal. 299, 834.

60. Montgomery-Cranny, J.A., Wallace, A., Rogers, H.J., Hughes, S.C., Hegarty AM, Zaitoun H. (2015). Management of recurrent aphthous stomatitis in children. Journal of Oral Medicine. 42, 564–572.

61. Namrata, M., Abilasha, R. (2017). Recurrent aphthous stomatitis. International Journal of Orofacial Biology. 1, 43-47.

62. Natah, S.S., Konttinen, Y.T., Enattah, N.S., Ashammakhi, N., Sharkey, K.A., Hayrinen-Immonen, R. (2004). Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 33,221–234.

63. Ozturk, P., Belge Kurutas, E., Ataseven, A. (2013). Copper/zinc and copper/selenium ratios, and oxidative stress as biochemical markers in recurrent aphthous stomatitis. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 27, 312–316.

64. Pak, S., Logemann, S., Dee, C., Fershko, A. (2017). Breaking the Magic: Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome. Cureus. 9, 1743.

65. Pakfetrat, A., Mansourian, A., Momen-Heravi, F., Delavarian, Z., Momen-Beitollahi, J., Khalilzadeh, O., Basir-Shabestari, S. (2010). Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. Clinical and Investigative Medicine. 33, 189-195.

66. Pedersen, A. (1989). Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. Journal of Oral Pathology and Medicine. 18, 119-122.

67. Pedersen, A., Hornsleth, A. (1993). Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. Journal of Oral Pathology and Medicine. 22, 64-68.

68. Porter, S.R., Leao, I.C. (2005). Review article: Oral ulcers and its relevance to systemic disorders. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 21, 295-306.

69. Preeti, L., Magesh, K., Rajkumar, K., Karthik, R. (2011). Recurrent aphthous stomatitis. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. 15, 252-256.

70. Quijano, D., Rodríguez, M. (2008). Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review. Acta Otorrinolaringologica Española. 59, 298-307.

71. Ramos-Gomez, F. (2002). Dental considerations for the paediatric AIDS/HIV patient. Oral Diseases. 8, 49-54.

72. Robinson, N.D., Guitart, J. (2003). Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis treated with etanercept. Archives of Dermatology. 139, 1259-1262.

73. Ródenas, J.M., Ortego, N., Herranz, M.T., Tercedor, J., Pinar, A., Quero, J.H. (1992). Cyclic neutropenia: a cause of recurrent aphthous stomatitis not to be missed. Dermatology. 184, 205.

74. Rogers, R.S. (1997). 3rd Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and associated systemic disorders. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 16, 278–283.

75. Saikaly, S.K., Saikaly, T.S., Saikaly, L.E. (2018). Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. Journal of Dermatological Treatment. 29, 542-552.

76. Sallay, K., Kulcsar, G., Nasz, I., Dan, P., Geck, P. (1973). Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. Journal of Periodontology. 44, 712-714.

77. Samet, N., Laurent, C., Susarla, S.M., Samet-Rubinsteen, N. (2007). The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. Clinical Oral Investigations. 11, 143-147.

78. Sanchez-Cano, D., Callejas-Rubio, J.L., Ruiz-Villaverde, R., Ortego-Centeno, N. (2009). Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis successfully treated with adalimumab. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 23, 206.

79. Sattayut, S., Trivibulwanich, J., Pipithirunkarn, N., Danvirutai, N. (2013). A clinical efficacy of using CO2 laser irradiating to transparent gel on aphthous stomatitis patients, Laser Therapy. 22, 283–289.

80. Sawair, F.A. (2010). Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? Therapeutics and Clinical Risk Management. 22, 573-577.

81. Schemel-Suarez, M., Lopez-Lopez, J., Chimenos-Kustner, E. (2015). Oral ulcers: differential diagnosis and treatment. Medicina clínica. 145, 499–503.

82. Scully, C., Gorsky, M., Lozada-Nur, F. (2003). The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. The Journal of the American Dental Association. 134, 200-207.

83. Scully, C., MacFadyen, E., Campbell, A. (1982). Oral manifestations in cyclic neutropenia. British Journal of Oral Surgery. 20, 96–101.

84. Scully, C., Porter, S. (2008). Oral mucosal disease: Recurrent apht- hous stomatitis. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 46, 198–206.

85. Sedghizadeh, P.P., Shuler, C.F., Allen, C.M., Beck, F.M., Kalmar, J.R. (2002). Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 94, 474–478.

86. Sharma, D., Garg, R. (2018). A Comprehensive Review on Aphthous Stomatitis, its Types, Management and Treatment Available. Journal of Developing Drugs. 7: 189. doi:10.4172/2329-6631.1000189

87. Sharon-Buller, A., Sela, M., Israel, J. (2004). CO2-laser treatment of ulcerative lesions, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 97, 332–334.

88. Sharquie, K.E., Najim, R.A., Abu-Raghif, A.R. (2002). Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. The Journal of dermatology. 29, 267-279.

89. Sharquie, K.E., Najim, R.A., Al-Hayani, R.K., Al-Nuaimy, A.A., Maroof, D.M. (2008). The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulfate in management of recurrent aphthous stomatitis (ras) in comparison with dapsone. Saudi Medical Journal. 29, 734–738.

90. Shim, Y.J., Choi, J.H., Ahn, H.J., Kwon, J.S. (2012). Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. Oral Diseases. 18, 655-660.

91. Ship, J.A., Chavez, E.M., Doerr, P.A., Henson, B.S., Sarmadi, M. (2000). Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence International. 31, 95-112.

92. Skaare, A.B., Herlofson, B.B., Barkvoll, P. (1996). Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). Journal of Clinical Periodontology. 23, 778–781.

93. Slayter, K.L., Marrie, T.J. (1998). Treatment of recurrent aphthous ulcers in an HIV patient - An emerging use for pentoxifylline. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 9, 189-190.

94. Slebioda, Z., Szponar, E., Kowalska, A. (2014). Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 62, 205-215.

95. Stanley, H.R. (1972). Aphthous lesions. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. 33, 407-416.

96. Tappuni, A.R., Kovacevic, T., Shirlaw, P.J, Challacombe, S.J. (2013). Clinical assessment of disease severity in recurrent aphthous stomatitis. Journal of Oral Pathology and Medicine. 42, 635–641.

97. Tarakji, B., Gazal, G., Al-Maweri, S.A., Azzeghaiby, S.N., Alaizari, N. (2015). Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners.

Journal of International Oral Health. 7, 74–80.

98. Tezel, A., Kara, C., Balkaya, V., Orbak, R. (2009). An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patients perceptions: Nd:YAG laser versusmedication, Photomedicine and Laser Surgery. 27, 101–106.
99. Topkarcı, Z. (2012). Zorlu Oral Hastalıklarda Güncel Tedavi: Rekürren Oral Aftozis. Türkderm. 46, 123-129.
100. Tüzün, Y. (2010). Aftöz stomatitis. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S (Eds.). Dermatolojide Tedavi (s. 17-20) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi.
101. Veloso, F.T., Carvalho, J., Magro, F. (1996). Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. Journal of Clinical Gastroenterology. 23, 29–34.
102. Veloso, F.T., Saleiro, J.V. (1987). Small-bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. Journal of Hepato-Gastroenterology. 34, 36–37.
103. Victoria, J.M., Kalapothakis, E., de Silva, J.F., Gomez, R.S. (2003). Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis. Journal of Oral Pathology and Medicine. 32, 219–223.
104. Wardhana, D. E. A. (2010). Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. Acta Medica Indonesiana—The Indonesian Journal of Internal Medicine, 42, 236–240.
105. Winn, D.M. (2001). Tobacco use and oral disease. Journal of Dental Education. 65, 306-312.
106. Wright, A., Ryan, F.P., Willingham, S.E, Holt, S., Page, A.C., Hindle, M.O., Franklin, C.D. (1986). Food allergy or intolerance in severe recurrent aphthous ulceration of the mouth. British Medical Journal (Clinical Research Ed.). 292, 1237–1238.
107. Wu, I.B., Schwartz, R.A. (2008). Reiter's syndrome: the classic triad and more. Journal of the American Academy of Dermatology. 59, 113-121.
108. Wu, Y.C., Wu, Y.H., Wang, Y.P., Chang, J.Y., Chen, H.M., Sun, A. (2016). Hematinic deficiencies and anemia statuses in recurrent aphthous stomatitis patients with or without atrophic glossitis. Journal of the Formosan Medical Association. 115, 1061–1068.
109. Yasui, K., Kurata, T., Yashiro, M., Tsuge, M., Ohtsuki, S., Morishima, T. (2010). The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. Acta Paediatrica. 99, 442-445.
110. Yazici, H., Pazarli, H., Barnes, C.G., Tüzün, Y., Ozyazgan, Y., Silman, A., Serdaroğlu, S., Oğuz, V., Yurdakul, S., Lovatt, G.E. (1990). A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. The New England Journal of Medicine. 322, 281–285.
111. Yilmaz, H.G., Albaba, M.R., Caygur, A., Cengiz, E., Boke-Karacaoglu, F., Tumer, H. (2017). Treatment of recurrent aphthous stomatitis with Er,Cr:YSGG laser irradiation: A randomized controlled split mouth clinical study. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 170, 1-5.
112. Zhou, Y., Chen, Q., Meng, W., Jiang, L., Wang, Z., Liu, J., Lin, M., Zhou, H., Chen, X., Zhao, M., Zeng, X. (2010). Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 109, 561-566.

CHAPTER 28

# YOKSULLUK, ÇOCUK İŞÇİLİĞİ VE SAĞLIK İLİŞKİSİ

**Funda ÖZPULAT[1], Duygu ÖZTAŞ [2]**

## GİRİŞ

Yoksulluk, birey için insani asgari yaşam koşullarının yokluğunu ifade eden bir kavramdır. Bu kavram, insanlık tarihinin var olduğu dönemden günümüze farklı yapılar altında süre gelmiştir. Tarihin her döneminde toplumlarda var olan ve toplumların temel sorunlardan birisi olan yoksulluk, günümüzde de gelişmişlik düzeyi ne olursa olsun, tüm dünya ülkelerinde var olan ortak bir sorundur. Özellikle son yıllarda sosyal bilimcilerin ağırlıklı olarak araştırma gündemlerinin üst sıralarında yer almaya başlayan yoksulluk, aslında insanlık tarihi kadar eski bir konudur. Hatta bir bakıma insanlık tarihinde yer alan tüm olaylar neredeyse yoksullukla mücadele tarihidir (Aykaç ve ark., 2013:1; Çoşkun & Tireli, 2008:5).

Bilgi ve teknoloji çağında insanların ekonomik ve sosyal politikalar vasıtasıyla refah ve mutluluk içinde yaşamaları oldukça önem kazanmaktadır. Yoksulluğun toplum tabanına yayılması, toplumun üretim, refah, ekonomik, sağlık ve sosyal yapısını olumsuz etkilemekle beraber, kalkınma ve gelişimi engellemekte, dolayısıyla da eşitsizliği ve adaleti pekiştirmektedir. Bu yüzden yoksulluğu yenmek ve yoksulların refah düzeylerini arttırmak, her dönemde kamu politikalarının başlıca amacı olmuştur. Tarihsel süreçte kapsamı, içeriği ve etkisi değişmekle birlikte; temelde bireylerin gerekli ihtiyaçları olan yiyecek, giyim, barınma, vb. temel ihtiyaçları olan fiziki ihtiyaçları karşılamaya yetmemesi durumu olan yoksulluk, farklı ülkelerde farklı biçimlerde ele alınabilmektedir. Bu nedenle de yoksulluk oldukça kompleks bir kavram olarak karşımıza çıkmakta ve tanımsal açıdan farklılıklar göstermektedir. Son dönemdeki eğilimler göz önüne alındığında yoksulluğun yalnızca ekonomik olarak ele alınamayacak kadar karmaşık bir olgu olduğu, insan hayatının tüm boyutlarını (ekonomi, siyasi ve sosyal katılım, eğitim, sağlık, insan hakları, çevre vb.) kapsadığını söylemek mümkündür (Çoşkun & Tireli, 2008:5).

## YOKSULLUĞA GENEL BAKIŞ

Son otuz yılda dünya genelinde toplumlarda önemli fraksiyonlar olmaya başlamıştır. Dünya genelinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF), Birleşmiş Milletler (UN), Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD), Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO), Dünya Bankası (WB) gibi kuruluşlar yoksulluğun boyutu hakkında ve yoksulluğun etkilerine ilişkin önemli çalışmalar yapmakta, uluslararası yoksullukla mücadele stratejileri geliştirmektedirler.

Son yirmi yılda doğuştan beklenen yaşam süresinin uzaması (özellikle 62 ya-

1 Dr. Öğr. Üy., Selçuk Üniversitesi Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu
2 Araş. Gör., Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

şın üstüne çıkması), çocuk ölümlerinde meydana gelen önemli derecedeki azalmalar ve özellikle Doğu Asya ülkelerinin ekonomik büyümesi sonucu düşük gelirli ülke konumundan orta gelirli ülke konumuna gelmesi, fark edilmeyen birçok gelişme insanların yaşamını önemli derecede etkilemektedir. Bu gelişmeler de "yoksulluğun aşılabilir bir durum" olduğunu göstermekte ve desteklemektedir. Dünya'da özellikle gelirle ilgili yoksulluk, gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın olarak görülmekte ve her dört kişiden biri yoksullukla mücadele etmekte; bu oran dünya genelinde her beş kişiden birinin yoksullukla mücadele etmekte olduğunu göstermektedir. Asya'nın ekonomisinde önemli değişimler olmasına rağmen Asya Bölgesi dünya genelindeki yoksul ülkelerin önemli bir kısmını oluşturmakta, Sahra Altı Afrika Bölgeleri de yavaş büyüme, artan yoksulluk, çatışma ve yönetime bağlı problemler ile mücadele ederken, son yıllarda özellikle HIV/AIDS ile mücadele önemli bir problem olarak bu bölgeleri etkilemektedir (OECD, 2001). Son yirmi beş yılı aşkın süredir, yoksullukla mücadelede önemli gelişmeler yaşanmıştır. Dünya Bankası 1990 yılından 2013 yılına kadar çok zor yoksulluk koşulları altında yaşayan kişi sayısında düşme olduğunu, özellikle yoksulluk altında yaşayan kişi sayısında olan azalmaların Doğu ve Güney Asya, Pasifik, Çin ve Hindistan'da yaşandığını bildirmektedir (World Bank, 2018).

Dünya Bankası'nın (2014) yayınladığı raporda Türkiye'de son on yıllık dönem içerisinde gelir ve yaşam standartlarında önemli kazanımlar olduğu belirtilmektedir. 2001-2007 yılları arasında ve günümüzde, üst-orta gelirli bir ülke kategorisinde Türkiye'nin 75 milyonluk nüfusu ile Gayri Safi Milli Hasıla'nın 786 milyon dolara ulaştığı ve dünyanın 18. büyük ekonomiye sahip ülkesi konumuna geldiği bildirilmektedir. Türkiye'nin ekonomisinin başarısı, Türkiye'de yaşayan bireyler açısından oldukça önemlidir. Yine aynı raporda Türkiye'de 2003 yılındaki %16.7 olan yoksulluk oranının 2011 yılında %5.1'e düştüğü; 2009 yılında ekonomide durağan bir dönem yaşanmış olmasına rağmen, Türkiye'de 4.8 milyon iş yaratılarak, kadınların da iş gücüne katılımın sağlandığı, 2013 yılının sonunda ise işsizlik oranının %10'un altına düştüğü; fakat bu durumun halen istenilen düzeyde olmadığı bildirilmektedir. Aynı zamanda 2001 yılında meydana gelen ekonomik kriz sonrasında ekonomideki büyümelerin ve gelişmelerin neticesinde Türkiye'nin sosyal çıktılarının/sonuçlarının (outcomes) ilerlediği belirtilmektedir. 2001 yılında %44 olan yoksulluk oranının %22 oranına düşerek yoksulluk oranında azalma olduğu, anne ve yeni doğan ölümlerinin azaltılması için Milenyum Hedefleri'nde belirtilen eylemlerin gerçekleştirildiği ve sağlık alanında önemli çabaların yapıldığı bildirilmektedir. 2005 yılında 0.671 olan İnsani Gelişim İndeksinin 2012 yılında 0.722'ye yükselmesi ile Türkiye'nin yüksek insani gelişim gruplarında yer aldığı belirtilmektedir. Fakat sağlık, eğitim ve gelir eşitsizliklerindeki tedbirler için belirlenen Düzenlenmiş Eşitsizlik İnsani Gelişim İndeksi belirtilen indeksten %23 oranında daha düşük olduğu, bunun nedeni olarak da refah eşitsizliğinin üçte birinin doğum yeri ve aile eğitimi gibi bireysel kontrolleri dışında kalan etmenler nedeniyle olduğu açıklanmaktadır. Fırsat eşitsizliğinin nesiller boyu aktarılması ile bu fırsat eşitsizlikleri çok erken yaşlarda ortaya çıkmakta, yoksul çocukların yaşamdaki başarılarını sınırlı hale getirdiği belirtilmektedir. Düşük gelir/fırsat grubundaki 0-5 yaş arasındaki çocukların %29'u "bodurluk (yaşına göre boyun oldukça kısa olması, malnütrasyonun indikatörleri nedeniyle)" durumu ile karşı karşıya kaldığı ve bu grup içerisinde

sadece %3'ünün yüksek gelir/fırsat grubu içerisinde yer aldığı bildirilmektedir (World Bank, 2014:1).

## YOKSULLUĞUN EN BÜYÜK SORUNU VE SONUCU OLAN ÇOCUK İŞÇİLİĞİ

Çocukların çalışması dünya çapında bir olgudur ve tarihin ilk çağlarından beri tüm dünyada bu durum halen devam etmekte, çocuklar halen iş yaşamında aktif olarak çalışmaktadır (Güre-Şenalp & Diken, 2011; Avşar & Öğütoğulları, 2012). Endüstrileşme Dönemi ile birlikte de çocuk işçiliğinin daha yaygınlaştığı bilinmektedir (Güre-Şenalp & Diken, 2011:1). Her toplumun kendi ekonomik yapısına uygun yaş ve cinsiyete göre bir iş bölümü bulunmakta ve çocuk iş gücü de bu iş paylaşımının bir parçası olmaktadır (Güloğlu, 2005:10). Çocuğun çalışmasına ilişkin anlayış ve görüşlerde toplumsal yapılara göre farklılıklar göstermekte, geleneksel toplumlarda çocuğun çalışmasına olumlu bakılmaktadır. Çünkü çocuk gelecekte yükleneceği görevlere bir hazırlık olarak çalıştırılmaktadır. Günümüzde az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk çalışmasının giderek yaygınlaşması dolayısıyla, çocuğun çalışma biçimi ve ailenin çocuğu çalıştırma nedeni artık eğitim fonksiyonuyla açıklanamayacak bir hale gelmiştir (Baştaymaz, 2000:291; Bilir & Yıldız, 2013). Üstelik çalışan çocuk sorununun, günümüzde çalışma hayatındaki yetişkinlerin istihdam konumlarını da etkilemesi çocuk çalışması sorununa verilen önemi arttırmıştır. Tüm dünyada var olan sosyoekonomik sorunlardan en çok çocuklar olumsuz etkilenmekte ve bu nedenle bazı çocukların temel gereksinimleri karşılanamamakta, sağlıklı bireyler olarak yetişebilmelerinin önünde engeller bulunmaktadır (Yolcuoğlu, 2009:1).

2000 yılından beri ILO çocuk işçiliğini önlemeye yönelik önlemler almakta ve ülkelerin çocuk işçiliğini azaltmaya ilişkin olarak global ilerlemeleri ölçmekte ve izlemektedir. 2006 yılından beri ILO 2016 yılına kadar çocuk işçiliğinin tüm formlarının elimine edilmesi amacıyla analizler yapmıştır ve değerlendirmelerde bulunmaktadır (ILO, 2013:1). ILO'nun 2010 yılında hazırladığı raporda dünya genelinde 200 milyon çocuk işçisi olduğu, bu çocuk işçilerinin 115 milyonunun ise çocuk işçiliğinin en kötü formlarında çalıştıkları bildirilmiştir. Aynı raporda çocuk işçiliği için ILO sözleşmesi dahilinde çocuk işçiliğini bitirmek amacı ile küresel olarak başlatılan kampanyalar sonucu çocuk işçi sayısının azaldığı, fakat bu azalma oranının istenilen düzeyde olmadığı ve oranlarda yavaş düşüşler olduğu bildirilmektedir (ILO, 2010:1).

ILO'nun 2013 yılında hazırlamış olduğu raporda dünyada 168 milyon çocuğun çocuk işçi olduğu, bu sayının da tüm dünyadaki çocuk nüfusunun yaklaşık %11'ine karşılık geldiği bildirilmektedir. Tüm dünyada çalışan çocukların yarısından fazlası olan yaklaşık 85 milyon çocuğunda sağlıklarını, güvenliklerini ve ahlaki gelişimlerini doğrudan tehlikeye sokan işlerde çalıştıkları bildirilmektedir. Çalışan çocukların büyük çoğunluğunun Asya ve Pasifik bölgesinde bulunduğu, fakat Sahra Altı Bölgesi'nin her beş çocuktan birinden fazlasının çocuk işçisi olması nedeniyle çocuk işçiliğinde devam eden bir şekilde en yüksek insidansa sahip bölge olduğu bildirilmektedir (ILO, 2013:1). ILO'nun 2018 verilerine göre ise Dünya çapında 5 ile 17 yaş arası 218 milyon çocuk istihdam edildiği, bu çocukların arasında 152 milyon çocuk işçi olduğu ve yaklaşık yarısının (73 milyon) tehlikeli işlerde çocuk işçisi olarak çalıştığı bildirilmektedir. Prevalans açısından bakıldığında, Afrika'da 5 çocuktan 1'inin (%19.6) çocuk işçisi olduğu, diğer bölgelerdeki yaygınlığın %3 ile %7 arasında değiştiği; Arap Devletlerinde %2.9 (35 çocukta 1), Avrupa ve Orta Asya'da %4.1 (25'te 1), Amerika'da %5.3 (19'da 1) ve Asya ve Pasifik bölgesinde %7.4 (14'te 1) oranlarında bulunduğu bildirilmektedir. 152 milyon çocuk işçisi mağdurun neredeyse yarısı 5-11 yaşları arasındadır (%48). 42 milyonu (%28) 12-14, 37 milyonu (%24) 15-17 yaşları arasında bulunmaktadır. Tehlikeli alanlardaki çocuk işçiliği en yaygın olarak 15-17 yaş arasında belirtilmektedir. Çocuk işçiliğinde 152 milyon çocuğun 88 milyonunun erkek, 64 milyonunun kız çocuğu olduğu, erkek çocukların kız çocuklarından daha büyük bir çocuk işçiliği riskiyle karşı karşıya olduğu görülmektedir. Bu durum aynı zamanda özellikle ev içi çocuk işçiliğinde kız çocuklarının işçiliğinin yetersiz raporlanmasının bir yansıması olabileceği sonucunu düşündürmektedir. Ayrıca çocuk işçiliğinin temel olarak balıkçılık, ormancılık, hayvancılık ve su ürünleri yetiştiriciliğini kapsayan tarımda (%71) yoğunlaştığı bildirilmektedir (ILO, 2018:1).

Table 1

**Global estimates results at a glance**

| | | | Children in employment | | Of which: Children in child labour | | Of which: Children in hazardous work | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 2012 | 2016 | 2012 | 2016 | 2012 | 2016 |
| World (5–17 years) | | Number (000s) | 264 427 | 218 019 | 167 956 | 151 622 | 85 344 | 72 525 |
| | | Prevalence (%) | 16.7 | 13.8 | 10.6 | 9.6 | 5.4 | 4.6 |
| Age range | 5–14 years | Number (000s) | 144 066 | 130 364 | 120 453 | 114 472 | 37 841 | 35 376 |
| | | Prevalence (%) | 11.8 | 10.6 | 9.9 | 9.3 | 3.1 | 2.9 |
| | 15–17 years | Number (000s) | 120 362 | 87 655 | 47 503 | 37 149 | 47 503 | 37 149 |
| | | Prevalence (%) | 33.0 | 24.9 | 13.0 | 10.5 | 13.0 | 10.5 |
| Sex (5–17 years) | Male | Number (000s) | 148 327 | 123 190 | 99 766 | 87 521 | 55 048 | 44 774 |
| | | Prevalence (%) | 18.1 | 15.0 | 12.2 | 10.7 | 6.7 | 5.5 |
| | Female | Number (000s) | 116 100 | 94 829 | 68 190 | 64 100 | 30 296 | 27 751 |
| | | Prevalence (%) | 15.2 | 12.4 | 8.9 | 8.4 | 4.0 | 3.6 |
| Region (5–17 years) | Africa | Number (000s) | -- | 99 417 | -- | 72 113 | -- | 31 538 |
| | | Prevalence (%) | -- | 27.1 | -- | 19.6 | -- | 8.6 |
| | Americas | Number (000s) | -- | 17 725 | -- | 10 735 | -- | 6 553 |
| | | Prevalence (%) | -- | 8.8 | -- | 5.3 | -- | 3.2 |
| | Asia and the Pacific | Number (000s) | 129 358 | 90 236 | 77 723 | 62 077 | 33 860 | 28 469 |
| | | Prevalence (%) | 15.5 | 10.7 | 9.3 | 7.4 | 4.1 | 3.4 |
| | Europe and Central Asia | Number (000s) | -- | 8 773 | -- | 5 534 | -- | 5 349 |
| | | Prevalence (%) | -- | 6.5 | -- | 4.1 | -- | 4.0 |
| | Arab States | Number (000s) | -- | 1 868 | -- | 1 162 | -- | 616 |
| | | Prevalence (%) | -- | 4.6 | -- | 2.9 | -- | 1.5 |

**Kaynak:** ILO, 2017:9

## TÜRKİYE'DE ÇOCUK İŞÇİLİĞİ

Çocukların çalışma yaşamında yer almasının en önemli nedeni yoksulluktur. Bugün dünyada çocuk işçiliğinin gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde yoğun biçimde görülmesi de bunu doğrulamaktadır (Avşar & Öğütoğulları, 2012:9). Çocuk işçiliğinin temelinde yoksulluk olduğu söylenebilir. Esasen çocuk işçiliğinin belirleyicisi olarak yoksulluğun yanı sıra ülkeler arası gelişmişlik düzeyleri ve gelişmişlik düzeylerine bağlı politik yaklaşımlar oldukça önemlidir. Bu nedenle özellikle ülkeler arası gelişmişlik farklarının kapatılamaması ve gelişmekte olan ülkelerin ucuz işgücünü ve çalışma normlarındaki eksiklikleri avantaj olarak kullanmak istemeleri dezavantajlı olan ülkedeki çocukların çalışma yaşamına katılımlarını arttırdığı söylenebilir. Diğer bir neden olarak ise, özellikle gelişmekte olan ülkelerde geleneksel tarımın bozulması ile görülen hızlı sosyo-ekonomik değişim, düzensiz kentleşmede artışların yaşanması ve sanayileşmenin artması ile birlikte ekonomide yaşanan değişimler ve dengesiz ekonomik gelişmelere bağlı yoksulluğun artması çocukların çalışma yaşamı içerisinde yer almalarına neden olduğu söylenebilir (Baştaymaz, 2000:291).

Türkiye'de, çocuk halen psikolojik ve duygusal doyum kaynakları olmaktan ziyade, gelecekteki ekonomik destek ve güvenliğin kaynakları olarak değer görmektedir (Çocuk Vakfı, 2000:1). Türkiye tarımsal ekonomiden sanayileşmeye dayalı serbest piyasa ekonomisine geçiş sürecinde olan bir ülkedir. Çocuk işçiliği olgusu pek çok birbiriyle bağlantılı nedenden ortaya çıkmakta çok farklı boyutlarıyla değerlendirilme gereğini de beraberinde getirmektedir. Yıllar boyunca çocuk işçiliği Türkiye'nin ulusal gündeminde önemli yer tutmuş, ülke 1990'lı yıllarda artan ilgi ve alakaya bağlı olarak sorunun yoğunluk ve doğası nedeniyle

mücadelede dikkate değer çabalar geliştirmiştir (ILO, 2009:1). Türkiye, kırsal yerleşimden kentsel yerleşime ve tarımsal ekonomiden sanayi ekonomisine geçiş süreci yaşamaktadır (ILO Türkiye Ofisi 2010:1; Tor, 2010:25). Başlıca kent merkezlerine göç trendi, sosyal destek ağının yetersizliği veya kent yaşamına uyum sağlayamama ile birleştiğinde, çocuk işçiliği daha fazla gündeme gelmekte, özellikle ailenin gelir düzeyini arttırmak amacıyla sokaklarda ve marjinal sektörlerde çalışan çocukların sayısının belirgin bir şekilde arttığı bildirilmektedir (ILO Türkiye Ofisi, 2010:1).

Türkiye'nin çocuk işgücü sorunu, diğer bir sorunu olan kayıt dışı istihdamın kaynaklarından birisini oluşturmaktadır. Çalışan çocuk sorununun temelinde ailenin ekonomik durumu çok önemli olmaktadır. Kırsal kesimde ücretsiz aile yardımcısı olarak yoğun biçimde tarım üretimine katkıda bulunan çocuk, kentlerde ve kayıtlı sektörde çırak, stajyer, kaçak işçi biçimlerinde istihdam imkanı bulmakta, temel kayıt-dışı sektörler ise çocuk işgücü istihdamı için çok daha elverişli olanaklar sağlamaktadır. Özellikle kayıt-dışı sektörlerin aile işletmeleri niteliği taşıması, çok küçük üretim birimleri olması ve işyerlerinin herhangi bir kayda tabi olmadan üretim faaliyetlerinde bulunması, bu işyerlerinde aile üretimine katkıda bulunmak üzere yoğun bir biçimde çocuk işçi istihdamına olanak sağlamaktadır. Bu çocukların küçük bir kısmı eğitim ve çalışmayı bir arada yürütürken, çok daha büyük kısmı her seviyedeki eğitimi terk ederek aile bütçesine katkıda bulunmak için ücretsiz aile yardımcısı olarak yoğun bir şekilde üretken olmayan işlerde istihdam edilmektedir (Güloğlu, 2005:1).

1994 yılında Türkiye Çocuk Hakları Sözleşmesini kabul eden Türkiye, sektörler arası konsey kurarak sözleşmenin uygulamasını ve yaptırımlarını izlemeye başlamıştır. 1998 yılında ILO'nun Asgari Yaş Sözleşmesi'ni (1973, 138 sayılı) kabul ederek istihdama kabulde asgari yaşı 15 olarak belirleyen Türkiye, ayrıca çocuk işçiliği ile ilgili olan 5 diğer ILO sözleşmesini de kabul etmiştir. 2001 yılında Türkiye, 18 yaş altındaki tüm çocukların çocuk işçiliğinin en kötü biçimlerinden korunmasına ve en kötü biçimde çocuk işçiliğinin sona erdirilmesine yönelik olarak hükümetin acil önlemler almasını öngören ILO sözleşmesini onaylamıştır (1999, 182 sayılı) (ILO, 2009:1)

Türkiye'de çocuk işçiliğine yönelik en büyük çaplı araştırma Türkiye İstatistik Kurumu tarafından 1994, 1999, 2006 ve 2012 yıllarında yapılmıştır. TÜİK tarafından açıklanan veriler 2006 yılında 6-17 yaş grubunda 958.000 çocuğun bir ekonomik faaliyette bulunduğunu göstermektedir. Bu oran çağ nüfusu içinde %5.9'luk bir oranı temsil etmektedir. 2006 yılında çalışan çocukların 392.000'i tarımda, 271.000'i sanayide, 294.000'i ise ticaret ve diğer hizmetlerde yer almıştır. Aile çiftliklerinde, aile işletmeleri veya dükkanlarında ücretsiz aile işçisi olarak çalışan çocuk sayısı da yarı yarıya azalmıştır (ILO, 2009). Hane halkı işgücü araştırması sonuçlarına göre; 2016 yılında 15-17 yaş grubundaki çocukların işgücüne katılma oranı %20.8, istihdam oranı %18 ve işsizlik oranı %13.5 olarak gerçekleşmiştir. Cinsiyete göre çocukların işgücüne katılımında ise farklılıklar gözlenmiştir. Erkek çocuklarda işgücüne katılma oranı 2015 yılında %28.6 iken 2016 yılında %27.8'e düşmüş, kız çocuklarında ise bu oran 2015 yılında %13 iken 2016 yılında %13.4'e yükselmiştir (TÜİK, 2017).

***TÜİK tarafından 2012 yılı itibari yayınlanan "Çocuk İşgücü Anketi Sonuçları"nda***;

Türkiye genelinde 6-17 yaş grubundaki çocuk sayısının 15 milyon 247 bin olduğu, bu yaş grubundaki çocukların %66.5'inin kentsel, %33.5'inin kırsal yerlerde yaşadığı; çocukların %91.5'inin bir okula devam ederken, %8.5'inin okula devam etmediği; yaş grupları itibari ile 6-14 yaş grubundaki çocukların %97.2'sinin, 15-17 yaş grubundaki çocukların ise %74.7'sinin okula devam etmediği belirtilmektedir. Ekonomik faaliyette çalışan 6-17 yaş grubundaki çocukların istihdam oranı %5.9; bu yaş grubundaki istihdam oranı 2006 yılı sonuçlarına göre aynı düzeyde kaldığı, çalışan çocuk sayısında 3 bin kişilik artış gerçekleştiği; çocukların istihdam oranının, 6-14 yaş grubunda %2.6, 15-17 yaş grubunda ise %15.6 olduğu, Türkiye genelinde 6-17 yaş grubunda istihdam edilen çocukların %44.8'inin kentsel, %55.2'sinin kırsal yerlerde yaşamakta olduğu ve bu çocukların %68.8'inin erkek ve %31.2'sinin ise kız çocukları olduğu bildirilmektedir. Çalışan çocukların %49.8'inin bir okula devam ettiği, %50.2'sinin okula devam etmediği; 6-14 yaş grubundaki çalışan çocukların %81.8'inin, 15-17 yaş grubundaki çalışan çocukların ise %34.3'ünün bir okula devam ettiği belirlenmiştir. Okula devam eden 6-17 yaş grubundaki çocukların %3.2'sinin ekonomik işlerde ve %50.2'sinin ev işlerinde faaliyet gösterdiği, %46.6'sının herhangi bir faaliyette bulunmadığı; bu yaş grubunda okula devam etmeyen çocukların ise; %34.5'inin ekonomik işlerde ve %38.8'inin ev işlerinde faaliyet gösterdiği, %26.7'sinin herhangi bir faaliyette bulunmadığı belirtilmektedir. Çalışan çocukların %44.7'sinin (399 bin kişi) tarım, %24.3'ünün (217 bin kişi) sanayi ve %31'inin (277 bin kişi) hizmet sektöründe çalıştığı; sektör bazındaki sonuçların ise 2006 yılı sonuçları ile karşılaştırıldığında tarım sektöründe istihdam edilenlerin içindeki payın 8.1

puan arttığı, sanayi sektöründe çalışanların payının 6.6 puan ve hizmet sektöründe çalışanların payının ise 1.5 puan azaldığı bildirilmektedir. Çalışan çocukların %52.6'sının (470 bin kişi) ücretli veya yevmiyeli, %46.2'sinin (413 bin kişi) ise ücretsiz aile işçisi olduğu saptanmıştır. 6-17 yaş grubundaki 7 milyon 503 bin çocuğun; %47.2'sini (3 milyon 540 bin kişi) haftalık çalışma süresi 2 saat ve daha az olanlar, %80.1'ini ise (6 milyon 12 bin kişi) haftalık çalışma süresi 7 saat ve daha az olanlar, %56.8'ini (4 milyon 261 bin kişi) kız çocukları, ev işi türlerine göre ilk sırayı %29.7 ile hane için alışveriş yapan çocukların oluşturduğu da sonuçlar doğrultusunda bildirilmektedir (TÜİK, 2013).

## YOKSULLUK VE ÇALIŞMA YAŞAMININ ÇOCUK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Çocukluk, doğum ile yetişkinlik arasındaki dönem olmanın ötesinde bir anlama sahiptir. Bu kavram, bir çocuğun yaşamındaki durumu ve koşulları, çocukluk dönemini oluşturan yılların kalitesini anlatır (Bellamy, 2005:1). Çocuk fiziksel, zihinsel, ruhsal ve sosyal gelişim dönemini henüz tamamlamadığı için, özellikle çalışma hayatındaki çeşitli etkenler, tüm gelişimini olumsuz etkileyebilecek unsurları içinde barındırmakta, çocuk işçiliğinin sağlık etkileri, çocuğun şimdiki ve gelecekteki sağlık durumunu belirlemektedir (Tor, 2010:25; Harper ve ark., 2003:535).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2018 yılı verilerinde 168 milyon çocuğun okul yerine, çalışmaya gittikleri ve bu çocukların birçoğunun inşaat, balıkçılık ve madencilik gibi ağır ve sağlığı tehdit edici çalışma alanlarında çalıştıkları bildirmektedir. Ayrıca iş ortamlarının yetişkinlere göre tasarlandığı, aynı şekilde iş makinalarının da yetişkinlerin kullanımına uygun bir şekilde tasarlandığı belirtilmektedir. Bu nedenle çalışma ortamlarında çocukların aletlerin uygunsuzluğu nedeni ile daha fazla iş kazası yaşadıkları ve daha fazla kimyasal maddelere maruz kaldıkları bildirilmektedir (WHO, a, 2018: WHO, b, 2018). Genç çalışanlar arasında iş

kazası sıklığı yetişkinlere göre 2 kat fazladır ve her yıl dünyada 10.000 çocuk çalışma koşullarına bağlı nedenlerle (hastalık ve kaza) hayatını kaybetmektedir (Polat, 2015:1; Bilir, 2008:1).

Çocukların fiziksel ve mental gelişmelerinin henüz tamamlanmamış olması, çocukların iş yerlerinde tehlikelere daha fazla maruz kalmalarına neden olmaktadır. Özellikle kendi bedensel kapasitesinin üzerinde fazlaca güç ve kuvvet gerektiren işlerde çalışma, fiziksel gelişimi olumsuz etkileyebilir. Ayrıca bu durum çocukların yetersiz beslenmesine neden olmakta ve böylece çocukların genel sağlık düzeyinde bozulmalar görülmektedir. Diğer yandan iş veren tarafından çocuğun dışlanması ve çocuğa şiddet uygulanması, iş ortamındaki bazı kimyasal maddelere maruz kalmada çocukların mental gelişimlerinin olumsuz etkilenmesine neden olabilir. Çünkü erişkin ve çocuğun maruz kaldığı kimyasalların etkisi ve sonuçları çocuk ve yetişkinde farklılık göstermektedir. Bir başka durum ise çocukların risk algılarının gelişmemiş olmasıdır. Risk durumunu bilmeyen çocuklar, iş ortamlarında iş kazalarına daha fazla maruz kalmaktadırlar (Bilir, 2013).

Çalışma yaşamı, çocuk üzerinde fiziksel, ruhsal, toplumsal ve ahlaki açıdan olumsuz etkiler bırakmakta, ağır fiziksel güçle yapılan bedensel çalışmalar çocuğun biyolojik gelişimini gerileterek bedeninde kalıcı hasarlar yaratabilmektedir. Çocukların olumsuz koşullar altında çalışması, onların psikolojik gelişmelerine de zarar verir (Guarcelo ve ark., 2014:7). Öz saygı yetişkinler için olduğu kadar çocuklar için de büyük önem taşır (Tekin, 2010:1). Çocuk işçiliği global bir problem olarak kabul edilmesine karşın, çalışma hayatının çocuklar üzerine olumsuz sağlık etkilerini ortaya koyan çalışmalar sınırlı sayıda ve yetersiz düzeydedir (Roggero ve ark., 2007:271). Çocuk işçiliğinin, bozulmuş büyüme ve yetersiz beslenme düzeyi üzerine etkisini inceleyen birkaç vaka-kontrol ve kohort çalışması bulunmaktadır (O'Donnell ve ark., 2002:1; Ambadekar ve ark., 1999:303; Hawamdeh & Spencer, 2003:154; World Bank, 2003:1; Roggero ve ark., 2007:271).

Çalışma yaşamı pek çok olumlu veya olumsuz durumu beraberinde getirmektedir. Özellikle çevresel koşullar ve çalışma ortamının şartları çalışanların sağlıkları üzerine önemli etkiye sahiptir. Son yıllarda çalışma ortamının sağlık üzerine etkilerinin iyice anlaşılması ve sağlıklı iş çevrelerinin oluşturulmasına ilişkin yapılan çalışmalar sonucu, iş yeri ortamlarında olumlu yönde gelişmeler olmuştur (Bilir, 2008:2). Fakat olumlu gelişmeler yaşanırken, kar amacı güden ve çalışan sağlığını önemsemeyen kurum ve kuruluşlarda halen aktif olarak çalışmalarına devam etmektedir. Özellikle yasal olarak suç sayılan çocuk işçi çalıştırılması ise halen devam eden bir problemdir (WHO a, 2018).

## TÜRKİYE'DE ÇOCUK İŞÇİLİĞİNE YÖNELİK YAPILAN ÇALIŞMA VE FAALİYETLERE ÖRNEKLER

**1.** Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ve Avrupa Çikolata, Bisküvi ve Şekerleme Sanayi Derneği (CAOBISCO) Türkiye'de mevsimlik fındık tarımı işlerinde en kötü biçimlerdeki çocuk işçiliğinin sona erdirilmesine katkıda bulunmaya yönelik bir proje işbirliği anlaşmasını 22 Nisan 2013 tarihinde imzalanmıştır. Türkiye'de mevsimlik tarım işlerinden fındık üretimindeki en kötü biçimlerdeki çocuk işçiliğinin sona erdirilmesine yönelik imzalanan bu proje işbirliği anlaşması ILO

ve Hollanda Hükümeti girişimiyle geliştirilen ve Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı ve ILO tarafından Karadeniz Bölgesindeki Ordu ilinde ortaklaşa yürütülmekte olan projenin kamu-özel sektör ortaklığı bileşenini tamamlanması planlanmıştır. Projenin genel amacı ve hükümet stratejisi doğrultusunda mevsimlik tarım işlerinde çocuk işçiliğinin en kötü biçimlerinin ortadan kaldırılmasına katkıda bulunmak; çocukların en kötü biçimlerdeki işlerden çekilmesi ve risk altındaki çocukların çalışma yaşamına girmesinin önlenmesi için yerel kapasitenin güçlendirilmesine katkıda bulunmak hedeflenmiştir (ILO Türkiye Ofisi, 2013:1).

**2.** Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO), çocuk işçiliğini önemli bir konu olarak ele almış,1992-1993 yıllarından itibaren ise çocuk işçiliği konusunu, ILO ölçeğinde gözetilmesi gereken bir konu olarak belirlemiş ve "Çocuk İşçiliğinin Sona Erdirilmesi Uluslararası Programı"nı (International Programme on the Elimination of Child labour- IPEC) başlatmıştır. IPEC programı 1992 yılında Brezilya, Hindistan, Endonezya, Kenya, Tayland ve Türkiye'de başlatılmış, 1994 yılında Bengaldeş, Nepal, Pakistan; Filipinler, Tanzanya, 1996-1997 yıllarında ise Kamboçya, Sri Lanka, Benin, Mısır, Madagaskar, Senegal, Kosta Rika, Dominik Cumhuriyeti, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nikaragua, Panama, Arjantin, Bolivya, Peru, Venezuella, Kolombiya ve Ekvator programa katılmıştır. Halihazırda 74 ülkede sürdürülen programa Afrika, Arap ülkeleri, Asya, Orta ve Doğu Avrupa'dan katılmak isteyen bazı ülkelerde de hazırlık çalışmaları yapılmaktadır. Programa katılan ülkelerdeki çalışan çocukların korunması amacıyla gerçekleştirilen ulusal düzeydeki çalışmalar, kamu, gönüllü kuruluşlar ve ilgili kilit gruplar (işçi sendikaları, iş müfettişleri, işveren örgütleri, eğiticiler, basın, aileler, çocuklar ve diğerleri) tarafından yürütülmektedir. ILO/ IPEC'in uzun vadeli asıl hedefi, çocuk işçiliğine son verilmesi, kısa ve orta vadeli hedefi ise çocukların korunması ve çalışma koşullarının iyileştirilmesidir. Ancak, ülkelerin sosyo ekonomik koşulları göz önüne alındığında kaynakların yetersizliği ve alt yapı eksikliği çocuk işçiliğinin çok kısa vadede sona erdirilmesinin zor olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun gerçekleşmesi pek çok ülkede sosyal ve ekonomik koşulların iyileşmesine bağlıdır. Bundan dolayı, IPEC önceliğini "en kötü biçimlerdeki çocuk işçiliği" olarak belirlemiştir. IPEC stratejisi hükümetlerin çocuk işçiliğiyle mücadeledeki politik istek ve kararlılıklarını; işçi, işveren ve sivil toplum kuruluşlarıyla işbirliği içinde en üst düzeye çıkarmasına katkıda bulunmak olarak özetlenmektedir (ILO, 2009:1; ILO Türkiye Ofisi, 2010:1).

**3.** Zamana Bağlı Ulusal Politika ve Program Çerçevesi'nin stratejik hedefi, çocuk işçiliğini, en kötü biçimlerinin acilen ortadan kaldırılmasına öncelik vermek ve bunu 2014 yılında başarıyla gerçekleştirmektir. ZBPPÇ, geçmiş başarıları birbirleriyle entegre etmeyi ve hızlandırmayı amaçlamıştır. Bu bağlamda ZBPPÇ, edinilen tecrübelerden faydalanarak, çocuk işçiliği ile bağlantılı politika ortamını daha elverişli hale getirebilme, güçlendirme ve ulusal öncelikleri gözetirken eş zamanlı olarak dış finansal destekli faaliyetler düzenleme çalışmalarını bir araya getirme olanağı sunmaktadır. ZBPPÇ'nin, çocuk işçiliğiyle gelecekte yapılacak mücadele için yaptığı çalışmalar hayli olumludur. Bu çerçevede, Türkiye'de mevsimlik tarımda çalışma, küçük ve orta ölçekli işletmelerde ağır ve tehlikeli işler ve sokakta çalışma, çocuk işçiliğinin en kötü biçimi (ÇİEKB) olarak belirlenmiştir. Paydaşlar, görüş birliği içinde, 18 yaşından küçük erkek ve kız çocuklar tarafın-

dan gerçekleştirilen bu tür işlerin, çocukların sağlığına, güvenliğine ve gelişimlerine zarar verebileceği kararına varmıştır. Bu değerlendirme, mevcut verileri ve çocuk işçiliği alanında çalışmalar yapan sosyal ortakların saha deneyimlerini temel almıştır.

**4.** Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Çalışma Genel Müdürlüğü İstihdam Politikaları Daire Başkanlığı tarafından (2017) "Çocuk İşçiliği ile Mücadele Ulusal Programı" rehberi yayınlanmıştır. Çocuk İşçiliği ile Mücadele Ulusal Programında (2017-2023) önemli başlıklar ve öncelikli hedef grupları "Sokakta Çalışma, Küçük ve Orta Ölçekli İşletmelerde Ağır ve Tehlikeli İşlerde Çalışma, Tarımda Aile İşleri Dışında, Ücret Karşılığı Gezici ve Geçici Tarım İşlerinde Çalışma" olarak belirlenmiştir. Bu program ile çocukların fiziksel, bedensel, ruhsal, sosyal ve ahlaki gelişimleri üzerinde ciddi olumsuz etkilere sahip olan çocuk işçiliğinin ortadan kaldırılmasına ilişkin faaliyetlerin, bütüncül ve katılımcı bir ulusal program çerçevesinde gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

## TÜRKİYE'DE ÇOCUK İŞÇİLİĞİNE YÖNELİK BAZI ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Çocuk işçiliği global düzeyde karşılaşılan önemli bir konudur ve yoksulluk, eğitim fırsatları, cinsiyet eşitsizlikleri ve çeşitli sağlık riskleri ile ilişkilidir (Parker, 1997:1395). Bu işlerde çalışan çocuklar okullarından geri kalabilmekte, boş zaman ve toplumsallaşma imkânları bulamayabilmektedir. Söz konusu çocukların gelecekleri de tehlikeye düşmekte ve çocuklar kötü beslenmeden hastalıklara, kazalara, şiddet eğilimlerine, sokak yaşamına veya suça karışmaya kadar uzanan çeşitli risklerle karşılaşmaktadır (UNICEF, 2011:1).

Çocuk Haklarına Dair Sözleşmenin 32. Maddesinde taraf devletler çocuğun ekonomik sömürüye, her türlü tehlikeli işte ya da eğitimine zarar verecek ya da sağlığı veya bedensel, zihinsel, ruhsal, ahlaksal ya da toplumsal gelişmesi için zararlı olabilecek nitelikte çalıştırılmasına karşı korunma hakkını kabul etmekte ve bu maddenin uygulamaya konulmasını sağlamak üzere yasal, idari, toplumsal ve eğitsel önlemleri almakla yükümlü tutulmaktadır (UNICEF, 2004:1). ILO ise, özellikle "çocuk işçiliğin en kötü biçimleri" (WFCL) olarak tanımlanan çalışma biçimleri olmak üzere dünya üzerindeki tüm çocuk işçilik biçimlerinin aşamalı olarak ortadan kaldırılmasını hedeflemektedir (Hurst, 2010:1).

Kökeni uzun yıllar öncesine dayanan çocuk işçiliği sorunu, günümüzde bir insan hakları sorunu olarak kabul edilmesine ve uluslararası insan hakları sözleşmelerine konu olmasına rağmen çözümlenmemiş, aksine kronikleşmiştir (Ünal, 2014:2892). Çocuk işçiliği adına atılacak bireysel, toplumsal ve ulusal düzeydeki adımlar aşamalı olarak uygulanır ise, ilerleyen dönemlerde çocuk işçiliği sorununun çözümlenmesi ya da azaltılması sağlanabilir. Yazımızın bu bölümünde çocuk işçiliğini azaltabilecek bazı önlem, uygulama ve öneriler yer almaktadır.

Çocukların yetişkinlerden farklı fiziksel, fizyolojik, davranış ve psikolojik özellikleri olduğu, sürekli büyüme ve gelişme gösterdiği, henüz kendilerini koruyacak fiziksel ve entelektüel erişkinliğe ulaşmamış olduğu temel alınmalıdır. Bu hususlara ilişkin bilincinin yerleşmesi, çocukların bakımının bir toplum sorunu olduğu ve bilimsel yaklaşımlarla devletlerin ve diğer ilgili tüm kesimlerin bu sorumluluğu yüklenmesi gerekmektedir (Göynüklü, 2012:15). Çocuk işçiliği

çocuğun eğitim hayatına zarar veren bir olgudur. Eğitimini tamamlayamayan çocuğun yaşamının geri kalan kısmında toplumsal kısır döngüden kurtulup kendini geliştirme şansı çok düşük olacak ve belli bir çevrenin kalıpları arasında sıkışmış olarak yaşayacaktır (Avşar & Öğütoğulları, 2012:9). Zorunlu eğitim süresinin uzatılması, çalışmayı bırakıp okula dönen çocuklara burs ve ödeneklerin verilmesi, çocuğunu çalıştıran ailelere yönelik yaptırımların ve denetimlerin artırılması gibi önlemler, çocukların eğitim haklarını kazanmalarında etkili olabilir. Ayrıca, en kötü biçimlerdeki çocuk işçiliğinin aynı zamanda ailelerin ihtiyaçlarına cevap vererek ücretsiz temel eğitimin önemine ve buna maruz çocukların bütün bu işlerden uzaklaştırılmaları gereğini ve onların rehabilitasyonlarını ve sosyal uyumlarının sağlanmasını dikkate almak suretiyle kapsamlı bir eylem planı yapılabilir.

Genç çalışanlar arasında iş kazası sıklığının yetişkinlere göre fazla olması nedeniyle, çocuk ve gençlerin çalışma hayatında özel olarak korunması gereği vardır. Bu amaçla ulusal ve uluslararası düzeyde çeşitli çabalar gösterilmektedir. Ancak çocuğun çalışmasının asıl nedeni ekonomik güçlük olduğuna göre, çocukların ve gençlerin çalışma hayatından kurtarılması bakımından öncelikle yapılması gereken şeyin ailelerin ekonomik gücünü geliştirmek olduğu unutulmamalıdır (Bilir, 2008:1).

Çocuk Haklarına saygıyı öngören bir kültür yaratılmasında çocuklarla birlikte ve çocuklar için çalışan profesyonellerin bu alanda eğitilmesi önemli bir boyuttur. Bu sayede sağlık çalışanlarının kendi mesleki politikalarında, kişisel uygulamalarında, sağlık hizmetlerinin düzenlenmesinde/sunulmasında ve çocuklar için tanıtım ve savunu çalışmalarının yürütülmesinde çocuk haklarını dikkate alıp gözetmeleri sağlanmış olacaktır (Örün & Tatlı, 2012:132).

## SONUÇ

Yoksulluk tek boyutlu değil, oldukça kompleks bir yapıya sahip olan bir kavramdır. Bu nedenle yoksulluğun genel bir tanımı olmamakla birlikte, yoksullukla mücadelede yapılacak eylem planları da ortak bir niteliğe sahip değildir. Yoksulluk bugün tüm dünyanın ortak sorunudur. Özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan bireylerin yaşamını olumsuz etkileyen yoksulluk kavramı, buralarda yaşayan bireylerin insan olarak doğuştan kazandığı haklarını korumalarına engel olmakta, sağlık, eğitim, iş güvenliği gibi Maslow'un temel ihtiyaçlar listesinde yer alan gereksinimlerini karşılamaktan yoksun kalmalarına neden olmaktadır. Çocuk işçiliğine ilişkin veriler incelendiğinde yine çocukların en çok etkilendiği kesim yoksul kesimlerde yaşayan çocuklardır.

Çocukların sağlıklı olarak gelişimleri ilerde toplumun daha sağlıklı olmasına neden olacak ve toplumdaki sağlıklı kuşakların yetişmesinde öncülük edeceklerdir. Nitekim çeşitli sosyal ve ekonomik politikaların adil dağılımının olmaması, yoksul kesimde yaşayanların yoksulluklarını arttırarak ucuz iş gücünü oluşturan ve kayıp dışı ekonomide en büyük kazanç kapısı olan çocuk işçiliğini pekiştirecektir.

Sonuç olarak bakıldığında, yoksullukla ve çocuk işçiliğiyle mücadelede ulusal ve uluslararası iş birliği çerçevesinde mücadelenin güçlendirilmesi, sosyal adalet kavramının güçlendirilerek toplumlardaki bireylerinden bilinçli katılımını sağlayarak yoksullukla ve çocuk işçiliğiyle mücadele eylemlerinin yürütülmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR


1. AMBADEKAR, N.N, Wahab, S.N, Zodpey, S.P, Khandait, D.W, (1999), "Effect of Child Labor on Growth of Children", Public Health, Vol. 113, pp. 303–306.
2. AVŞAR, Z, Öğütoğulları, E, (2012), "Çocuk İşçiliği ve Çocuk İşçiliği ile Mücadele Stratejileri", Sosyal Güvenlİk Dergisi, Cilt. 1, Sayı. 1, ss. 9-40.
3. AYKAÇ, M, Dağdemir, Ö, Gündoğan, N, (2013), "Gelir Dağılımı ve Yoksulluk", T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını: 2935, Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları.
4. AYMAN-GÜLER, B, (2005), "Sosyal Devlet ve Yerelleşme, Yasal Değişim Sürecinde İnsan, Toplum", Çevre, Kent ve Mimarlık Sempozyumu, Sözel Sunum, İstanbul.
5. BAŞTAYMAZ, T, (2000), "Çocuk Emeğinin Kullanımı Engellenebilir mi? IPEC Projesine Eleştirel Bir Bakış", Prof. Dr. Nusret Ekin'e Armağan, Türk Ağır Sanayi ve Hizmet Sektörü Kamu İşverenleri Sendikası Yayınları, ss. 291-302, Ankara.
6. BELLAMY, C, (2005), "Dünya Çocuklarının Durumu", Çocukluk Tehdit Altında, UNICEF, www.unicef.org .tr, Erişim Tarihi: 08.03.2015.
7. BİLİR, N, (2008), "Çalışma Hayatında Bir Risk Grubu: Genç Çalışanlar (Çalışan Gençlik)", http://www.tr.undp.org/content/dam/turkey/docs/Publications/nhdrs/backgroundpapersforNHDR2008/NHDR_BP_Nazmi_Bilir_Doc2.pdf, Erişim Tarihi: 08.03.2015.
8. BİLİR, N, Yıldız, A.N, (2013), "İş Sağlığı ve Güvenliği" (Genişletilmiş 2. Baskı), Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara.

9. ÇOCUK VAKFI, (2000), "Dünya Çocuk Günü'nde Yenibinyıl'ın Dünya Çocukları Sayısal Çocuk Uyarı Raporu", http://www.cocukvakfi.org.tr/resource/pdf/Raporlar/4yenibinyilin_dunya_cocuklari_raporu.pdf, Erişim Tarihi: 03.03.2015.

10. COŞKUN, S, Tireli, M, (2008), "Avrupa Birliğinde Yoksullukla Mücadele Stratejileri ve Türkiye", Nobel Yayınevi, Ankara.

11. DENAVAS-WALT, C, Proctor, B.D, Smith, J.C, (2013), "Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States: 2012", U.S. Census Bureau, Current Population Reports, pp. 60-245, U.S. Government Printing Office, Washington, DC.

12. GÖYNÜKLÜ, C, (2012), "Kuzey Kıbrıs'ta Çocuk Hakları", Kıbrıslı Türk İnsan Hakları Vakfı Yayınları, No: 2, 1. Baskı, Lefkoşa-Kıbrıs.

13. GUARCELO, L, Lyon, S, Rosati, F, (2014), "Impact of Working Time on Children's Health", Understanding Children's Work An Inter-agency Research Cooperation Project, Elektronik Kitap,http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:uEwDEs0Tb_4J :www.ilo.org/ipecinfo/product/download.do%3Ftype%3Ddocument%26id%3D5585+&cd=5&hl=tr&ct=clnk&gl=tr&client=safari, Erişim Tarihi: 04.05.2018.

14. GÜL, S.S, (2000), "Yüzyılda Yeni Sağın İdeolojik Yükselişi ve Yeni Sağda Sosyolojiye Saldırmanın Dayanılmaz Hafifliği", Ekonomik Yaklaşım, Cilt. 11, Sayı. 39, ss. 1-22.

15. GÜLOĞLU, T, (2005), "The Reality of Informal Employment in Turkey", Ithaca, NY: Cornell University, School of Industrial and Labor Relations, International Programs.

16. GÜNGÖR, F, Özuğurlu, M, (1997), "İngiliz Yoksul Yasaları: Paternalizm, Piyasa ya da Sosyal Devlet", Tartışma Metinleri, http://www.politics.ankara.edu.tr/eski/dosyalar/tm/SBF_WP_03.pdf, Erişim Tarihi: 01.04.2014.

17. GÜNÖZ, M, (2007), "Türkiye'de Çocuk İşçiliği sorunu ve Çözüm Önerileri", T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Türkiye İş Kurumu Genel Müdürlüğü Uzmanlık Tezi, Ankara.

18. GÜRE-ŞENALP, S, Diken, İ, (2011), "Report of the Pilot Research Project on Children Working in Artistic and Cultural Activities", International Labour Organization, Turkey, http://www.ilo.org/ipec/facts/lang--en/index.htm, Erişim Tarihi: 01.04.2014.

19. HARPER, C, Marcus, R, Moore, K, (2003), "Enduring Poverty and The Conditions of Childhood: Life Course and İntergenerational Poverty Transmissions". World Dev, Vol. 31, p.p. 535–554.

20. HAWAMDEH, H, Spencer, N, (2003), "Effect of Work Related Variables on Growth Among Working Boys in Jordan", J Epidemiol Community Health, Vol. 57, p.p. 154–158.

21. HURST, P, (2010), "Tehlikeli Çocuk İşçiliği". Uluslar arası Çocuk İşçiliğin Sona Erdirilmesi Programı, Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO), Geneva, İsviçre.

22. INTERNATİONAL LABOUR ORGANİZATİON (ILO), (2009), "Çocuk İşçiliğinin Sona Erdirilmesi: Türkiye Deneyimine Kapsamlı Bir Bakış", http://www.ilo.org/public/turkish/region/eurpro/ankara/publ/cocukisciligigenelbakis.pdf, Erişim Tarihi: 01.04.2014.

23. INTERNATİONAL LABOUR ORGANİZATİON (ILO), (2010), "Roadmap for Achieving the Elimination of the Worst Forms of Child Labour by 2016", The Hague Global Child Labour Conference 2010, Towards a World without Child Labour Mapping the Road to 2016, Published by Ministry of Social Affairs and Employment, http://www.ilo.

org/ipecinfo/product/viewProduct.do?productId=13453, Erişim Tarihi: 01.04.2014.

24. INTERNATİONAL LABOUR ORGANİZATİON (ILO), (2010). "Facts on Child Labour", Geneva, http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/dgreports/dcomm/documents/publication/wcms_126685.pdf, Erişim Tarihi: 01.04.2014.
25. INTERNATİONAL LABOUR ORGANİZATİON (ILO), (2013), "Marking Progress Against Child Labour - Global Estimates And Trends 2000-2012", Italy: ILO Publications.
26. INTERNATİONAL LABOUR ORGANİZATİON (ILO) TÜRKİYE OFİSİ, (2010), "Çocuk İşçiliği" http://www.ilo.org/public/turkish/region/eurpro/ankara/areas/child.htm, Erişim Tarihi: 01.04.2014.
27. INTERNATİONAL LABOUR ORGANİZATİON (ILO) TÜRKİYE OFİSİ, (2013), "CAOBISCO1 ve ILO Tarımda Çocuk İşçiliğine Karşı Mücadeleyi Yaygınlaştırıyor", http://www.ilo.org/public/turkish/region/eurpro/ankara/info/press/caobisco_and_ilo_against_child_labour.htm, Erişim Tarihi: 03.02.2015.
28. INTERNATİONAL LABOUR ORGANİZATİON (ILO), (2017), "Global Estimates of Child Labour: Results and Trends, 2012-2016", International Labour Office (ILO), Geneva.
29. INTERNATİONAL LABOUR ORGANİZATİON (ILO), (2018), "Child Labour", http://www.ilo.org/global/topics/child-labour/lang--en/index.htm, Erişim Tarihi: 17.04.2018.
30. KOVANCI, O, (2002), "Hayır Anlayışından Sosyal Devlete: İngiliz Yoksul Yasaları", Mülkiye, Cilt. 27, Sayı. 239, ss. 255-278.
31. LUNDY, S.K, Janes, S, (2009), "Community Health Nursing Caring for The Public's Health", (2nd ed.), Jones and BarlettPublishers, U.S.A.
32. NİES, A.M, McEwen, M, (2007), "Community/Public Health Nursing Promoting The Health of Populations", (4th ed.), Saunders Elsevier, Canada.
33. O'DONNELL, O, Rosati, C.F, Van Doorslaer, E, (2002), "Child Labour and Health: Evidence and Research Issues", Innocenti Research Centre, Florence, Italy.
34. OECD, (2001), "The DAC Guidelines Poverty Reduction", OECD Publications, France.
35. ÖRÜN, E, Tatlı, M.M, (2012), "Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi'ne Göre Türk Çocuklarının Sağlık ve Sosyal Hakları Açısından Durumu", Yeni Tıp Dergisi, Cilt. 29, Sayı. 3, ss. 132-137.
36. PARKER, D, (1997), "Health Effect on Child Labor", Lancet, Vol. 350, pp. 1395–1396.
37. POLAT, F.Ö, (2015), "Çocuk İşçiler", http://www.halksagligi.med.ege.edu.tr/seminerler/2006-07/Cocuk_Isciler_FOP.pdf, Erişim Tarihi: 08.03.2015.
38. ROGGERO, P, Mangiaterra, V, Bustreo, F, Rosati, F, (2007), "The Health Impact of Child Labor in Developing Countries: Evidence From Cross-Country Data", American Journal of Public Health, Vol. 97, pp. 271-275.
39. SARGUTAN, E, (2006), "Sosyal Politika", Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara.
40. T.C. BAŞBAKANLIK DEVLET PLANLAMA TEŞKILATI MÜSTEŞARLIĞI, (2010), "Binyıl Kalkınma Hedefleri Raporu", Türkiye.
41. TEKİN, E. (2010). "Çocuk İşçiliği". http://www.ercantekin.com/calismalar_cocuk_isciligi.asp, Erişim Tarihi: 25.03.2014.
42. T.C. ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI, (2017), "Çocuk İşçiliği ile Mücadele

Ulusal Programı", Ayrıntı Basımevi, Ankara.

43. TOR, H. (2010). "Türkiye'de Çocuk İşçiliğinin Boyutları", ZfWT, Cilt. 2, Sayı. 2, ss. 25-42.

44. TÜRKİYE İSTATİSTİK KURUMU (TÜİK), (2013), "Çocuk İşgücü Anketi Sonuçları 2012", Haber Bülteni Yayınları, Ankara.

45. TÜRKİYE İSTATİSTİK KURUMU (TÜİK), (2017), "İstatistiklerle Çocuk 2016". http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24645, Erişim Tarihi: 17.04.2018.

46. UNICEF, (2011), "Türkiye'de Çocukların Durumu Raporu", http://www.unicef.org.tr/files/bilgimerkezi/doc/sitan-tur-final-2011.pdf, Erişim Tarihi: 25.03.2014.

47. UNICEF, (2004), "Çocuk Haklarına Dair Sözleşme", http://www.unicef.org/turkey/pdf/_cr23.pdf, Erişim Tarihi: 25.03.2014.

48. U.S. DEPARTMENT OF LABOR'S BUREAU OF INTERNATİONAL LABOR AFFAİRS OFFİCE OF CHİLD LABOR, FORCED LABOR, AND HUMAN TRAFFİCKİNG, (2012), "2012 U.S. Department of Labor's List of Goods Produced by Child Labor or Forced Labor". http://www.dol.gov/ilab/reports/pdf/TVPRA_Report2014.pdf, Erişim Tarihi: 03.01.2015.

49. ÜNAL, C, (2014), "Çocukların Korunması Hakkı Kapsamında Çocuk İşçiliği Sorununun Çözümü ve Çözümsüzlüğü", VI. Sosyal İnsan Hakları Ulusal Sempozyumu, 13-15 Kasım 2014, Eskişehir.

50. WORLD BANK, (2003), "World Development Indicators", World Bank, Washington, DC, http://econ.worldbank.org/external/default/main?pagePK=64165259&theSitePK=469372&piPK=64165421&menuPK=64166093&entityID=000094946_03051504051563, Erişim Tarihi: 10.04.2014.

51. WORLD BANK, (2014), "World Bank Group – Turkey Partnership: Country Program Snapshot", April 2014, http://www.worldbank.org/content/dam/Worldbank/document/eca/Turkey-Snapshot.pdf, Erişim Tarihi: 10.04.2014.

52. WORLD HEALTH ORGANİZATİON, a (WHO), (2018), "Children's Environmental Health", http://www.who.int/ceh/risks/labour/en/, Erişim Tarihi: 05.05.2018.

53. WORLD HEALTH ORGANİZATİON, b, (WHO), (2018), Hazardous Child Labour, http://www.who.int/occupational_health/topics/childlabour/en/, Erişim Tarihi: 05.05.2018.

54. YAKIŞIK, N, (2010), "Fakirlikle Savaşta Uzun Dönemli Politikaların Önemi: Düzenleyici Politikalar ve Eğitim Konuları", Uluslararası Yoksullukla Mücadele Stratejileri Sempozyumu: Deneyimler ve Yeni Fikirler, Bildiriler Kitabı,13-15 Ekim 2010, İstanbul.

55. YOLCUOĞLU, İ.G, (2009), "Türkiye'de Çocuk Koruma Sisteminin Genel Olarak Değerlendirilmesi", Aile ve Toplum Dergisi, Cilt. 11, Sayı. 5, s.s. 18, Temmuz-Ağustos-Eylül.

CHAPTER 29

# KOLOREKTAL KANSER VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

**Mehmet DEMİRCİ**[1]

## Giriş

Kanser, genetik ve epigenetik değişimler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı bileşenlerini içeren birçok faktörün birlikte zemin hazırladığı bir hastalıktır. Kanserle ilgili yapılan genetik çalışmalar, kanser gelişimi sırasında rol alan olayların karmaşıklığını göstermektedir (Pope et al, 20117). Kanser dünya çapında insan toplumunda ciddi bir endişe kaynağı olmuştur. 1990'dan bu yana kanserlerin % 15.4-%17.8'inin enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde sırasıyla %21.0 -%26.3 ve %5.0-%9.0 olarak kabul edilmektedir (Meng et al, 2018). Her ne kadar insanlar genelde trilyonlarca mikroorganizma ile birlikte yaşıyor olsa da, sadece bazı bireyler kansere yakalanmaktadır. Bu nedenle, konak, mikrobiyota ve diğer pek çok risk faktörünün karsinogenez sürecinden kolektif olarak sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Garrett, 2015). Gerçekten de, kanser ve mikroorganizmalar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Kanser genellikle konakçı genetik ve çevresel faktörlerin bir hastalığı olarak kabul edilmesine rağmen, insan da gözlenen malignitelerinin yaklaşık %20'sinde mikroorganizmalar yer aldığı bilinmektedir (de Martel et al, 2012). Son yıllarda oluşturulan, birkaç büyük ölçekli ve kapsamlı proje, örneğin, insan mikrobiyom projesi, deri, ağız, vajinal ve burun boşlukları dâhil olmak üzere çeşitli vücut bölgelerinin mikrobiyotalarını araştırmıştır (Machesi et al, 2016). 1990'lardan beri, bakteriyel 16S ribozomal RNA (rRNA) genini hedefleyen moleküler yöntemlerin ortaya çıkması, hem dışkılardan hem de dokulardan yapılan analizlerle, bağırsak mikrobiyotası hakkındaki bilgimizi değiştirdi. Yapısının tarifi için genetik parmak izi teknikleri, terminal kısıtlı parçasal uzunluk polimorfizmi (T-RFLP), denatüre gradyan jel elektroforezi (DGGE), hibridizasyon yaklaşımları (floresan in situ hibridizasyon (FISH), mikroarray) ve klon kütüphanesi analizi uygulanmıştır. Halen, kantitatif PCR (qPCR) ve 16S rRNA geni için yeni nesil dizileme (NGS), bağırsaktaki bakteriyel topluluğunun bileşimini tanımlamak ve dolayısıyla sağlıklı bireylerin mikrobiyotalarını hastalıkları olan göre karşılaştırmak için en çok kullanılan yöntemlerdir (Villeger et al. 2018). Kötü prognoza sahip CRC'de erken teşhis çok önemlidir. CRC'nin erken evrelerinde hastalığı tespit edilerek tedavi edilen hastaların 5 yıllık sağkalım yüzdeleri, %72-%100 aralığına çıkmaktadır. Hem CRC için premalign lezyonların, hem de CRC'nin erken dönemde tespiti, tedavi ve hastalıktan kurtulma şansını arttırmak için çok önemlidir (Winawer, 2015). Yeni tanısal belirleyicilerin ortaya çıkarılması ve bunların doğrulanması, erken tanı için gereklidir. Bu nedenle, son yıllarda, CRC ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisi üzerine çalışmalar yoğunlaşmaktadır. CRC hastaları ile ilişkili olarak bağırsak mikrobiyotasında disbiyozun tanımlanması, bazı hastalığa spesifik bakteriyel türlerinin ve/veya bunların hedeflenebilecekleri metabolitleri gibi hedeflerin, dışkı örneklerinde saptanması, mevcut CRC tara-

1 Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. 34520, Istanbul, Türkiye

ma araçlarının kısıtlılıklarının ve kötü performansının üstesinden gelebilmek için ümit vaat eden yeni biyobelirteçler olarak düşünülebilirler (Villeger et al. 2018).

## Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser (CRC) yılda hem 1.36 milyon yeni vaka, hem de yılda 700.000 ölümle dünya genelinde kanserle ilişkili ölümlerin dördüncü önde gelen sebebidir. CRC, ayrıca hem erkek, hem de kadınlarda görülen en yaygın üçüncü kanser tipidir (Lucas et al, 2017). Batılı ülkelerdeki nüfusun yaklaşık %5'inde yaşamları boyunca CRC gelişebilmektedir (Villeger et al. 2018). CRC'de, diğer kanserler gibi genetik ve çevresel faktörlerinde etkilediği multifaktöryel bir hastalıktır. CRC vakalarının yaklaşık %10'unun kalıtsal olduğu düşünülürken, %90'dan fazlası sporadik olarak gelişir yani aile öyküsü veya genetik yatkınlık olmaksızın gelişir. Fiziksel inaktivite, sigara içme, fazla kırmızı ve işlenmiş et tüketimi ve alkol tüketimi dâhil olmak üzere CRC gelişimi için çeşitli risk faktörleri bildirilmektedir. Obezite, diyabet tip 2 ve inflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH) gibi bazı hastalıklar da CRC gelişme riskini artırmaktadır (Lucas et al, 2017). Gelişen teknolojilerle birlikte, kanserlerin genetik ve moleküler karakterizasyonu ve tespitindeki son gelişmelere rağmen, CRC, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda kötü prognoz ve çok düşük sağkalım oranları ile halen ilişkilidir (Villeger et al, 2018). Yapılan çalışmalarda, CRC'nin, tümör baskılayıcı genlerdeki (adenomatöz polipozis coli veya APC, CTNNB1, p53) ve onkogenlerdeki (KRAS) mutasyonlarla başlatıldığı görülmüştür. Çoklu mutasyonların birikmesi, epigenetik değişikliklerle modüle edilen kolondaki dönüştürülmüş epitelyal hücreler için seçici bir büyüme avantajına yol açar (Gonzales et al, 2017). Tüm bu epigenetik değişimlerle, normal epitelyum mukozasının hiper proliferatif epitelyum haline dönüşümü ile CRC gelişimine başlar. Bu hiper proliferatif intestinal epitel hücreleri (IEC'ler) organizmalarını ve yapılarını kaybederler ve adenomlar oluşturabilirler. Adenomlar daha sonra büyüyebilir ve submukozayı istila edebilir ve kansere geçme yeteneği olan bu hücreler kolonda kanser odağı haline gelebilir (Terzic et al, 2010). CRC'ye yol açan "adenom-karsinom dizisi" olarak adlandırılan bu olaylar dizisi heterojendir. Bu sıradaki oluşan moleküler değişikliklere bağlı olarak farklı Sporadik CRC'ler farklı alt tipleri ayrılabilir. Kromozomal instabilite (CIN), mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve CpG adası metilatör fenotipi (CIMP) çerçevesinde üç genetik instabilite mekanizması tanımlanmıştır. Bu mekanizmaların esasında, sinyal yolakları üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Bu etki ile sınırsız hücre çoğalması, sınırsız hücre büyümesi ile kanser gelişimi yönünde, konakta kolonda, hücrelerin kontrol kaybı gelişir (Lucas et al, 2017). CRC mortalitesinin azaltılması için, CRC'nin saptanmasıyla ya da premalign lezyonların giderilmesi amaçlanmaktadır. Bunun için ülkelerde bireysel (fırsatçı) ve popülasyona dayalı (organize) tarama stratejileri oluşturulmuştur (Zhang et al. 2017). CRC taraması için çeşitli yöntemler mevcuttur. Klasik invaziv endoskopik yaklaşımlara ek olarak, radyografik muayeneler, gaita ve kan bazlı testler de dahil olmak üzere, invazif olmayan yöntemlerin geliştirilmesi, değerlendirilmesi, etkin, güvenli ve uygun maliyetli tarama araçları yaratılması hedefi ile büyük ilgi görmektedir (Bevan and Rutter, 2018). Endoskopi (kolonoskopi), asemptomatik premalign poliplerin ve CRC'nin saptanmasında ve premalign lezyonların derhal uzaklaştırılmasıyla CRC gelişiminin önlenmesinde halen en etkili yöntemdir. Fakat hastaların bu yöntem

öncesinde bağırsak temizliğine ihtiyaç duyması ve bu yöntem sonrasında da hastaların karşılaştıkları sıkıntılar, bu yönteme düşük katılımın nedenleridir (Bevan and Rutter, 2018). Erken evre CRC ameliyatla tedavi edilir (Gonzalez et al, 2017).

## Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan vücudu, topluca insan mikrobiyotası olarak bilinen trilyonlarca mikroorganizmaya ev sahipliği yapmaktadır. Bu topluluğun çeşitliliği, bileşimi ve işlevi, farklı anatomik bölgelerdeki, benzersiz çevresel koşulların (örneğin pH, oksijen ve substrat mevcudiyeti, nem seviyesi) şekillendirildiği vücut bölgeleri arasında değişebilir. Gastrointestinal sistem ve özellikle bağırsaklar, kollektif bir genom topluluğu içermesi, çeşitli ve yoğun bir mikrobiyal ekosistemi barındırması ile, bağırsak mikrobiyotasını muhafaza etmek için çok iyi bir ortam sağlar (Karl et al. 2018).

Hipokrat'ın belirttiği "Tüm hastalık bağırsakta başlar" deyimi prensipte dönemin bilimsel incelemelerine dayanır (Nickolson et al, 2012). Gerçekten de, bağırsak mikrobiyotası, konakla paralel olarak gelişen ve konakçının fizyolojik koşullarına bağlı olan karmaşık bir ekosistemi temsil etmektedir. İnsanlar, binlerce yıl boyunca mikroorganizmalarla işbirliği yapmışlardır. Bağırsaklardaki, bakteri popülasyonu yaşamın ilk yıllarında stabilize olur ve yaşamımız boyunca ana popülasyonlar açısından stabil kalır. İnsan bağırsak mikrobiyotasında dört ana filum hakimdir ve bunlar; Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria'dır. İnsan bağırsağındaki bakteriyel türlerin sayısının 1000-1150 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Her bireyde bağırsakta, en az 160 çeşitli tür olduğu düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki gen sayısı, insan genomundaki gen sayısını 150 kat fazlasıdır ve bu toplam gen havuzunun büyük bir kısmı (%38) genellikle bireyden bireye paylaşılmaktadır (Sun and Kato, 2016).

Bu insan dışı genom ile birlikte yaşam, konak ve bağırsak mikrobiyotası arasında büyük ölçüde karşılıklı iki yönlü bir ilişki ile sonuçlanmaktadır. Konak misafirperver bir ortam ve besin sağlarken, bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi gelişimini ve işlevini şekillendirir, bağırsak bariyerini güçlendirir, sindirilmemiş besinleri ve ksenobiyotikleri metabolize eder, enterik ve merkezi sinir sistemi aktivitesini modüle eder ve konağı patojenlere karşı korur (Karl et al, 2018).

Gastrointestinal sistemde, sağlıklı bir bakteri dengesi, bağırsak mikrobiyotasının konakçı ile simbiyotik bir doğada çalışmasını, temel besinler, metabolizma, bağışıklık yanıtı ve bağırsak mimarisi gerekliliklerini sürdürmesini sağlar. Bununla birlikte, yararlı bakterilerin çeşitliliklerindeki bir azalma, potansiyel olarak patojenik bakterilerin yoğunluğunun artmasına yol açabilir ki bu da "Disbiyoz (dysbiosis)" olarak tanımlanır. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyoz durumu birçok hastalık durumu ile ilişkilendirilmiştir (Houghton et al, 2016). Gerçektende, disbiyoz sonrası gastrointestinal sistemin geçirgenlik değişimi ve inflamasyona neden oluşu ile obezite ve ilişkili kardiyometabolik hastalıklar, enflamatuar bağırsak hastalığı, kolon kanseri, otoimmün hastalıklar ve psikolojik rahatsızlıklar gibi çok sayıda kronik ve metabolik hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Karl et al, 2018). Diyet, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini belirlemede özellikle önemli bir faktördür. Bu nedenle, veganlar, vejeteryanlar ve omnivor'larda farklı mikrobiyota çeşitliliği ile karşılaşılabilir (Thomas et al, 2017). Bu nedenle, bağırsak

mikrobiyotasını, disbiyotik olmayan durumda tutmak için diyet dâhil farklı yöntemler ile manipülasyonu, genel sağlık durumunun iyileştirilmesi için çekici bir terapötik olarak göze çarpmaktadır (Houghton et al, 2016). Mevcut yüksek verimli (high-throughput) dizileme teknolojileri, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve işlevselliği hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotası ile konak arasındaki mekanik etkileşimlerin ve bağırsak mikrobiyotasının sağlığın korunmasında öneminin daha iyi anlaşılabilmesi için yeni araştırma yaklaşımlarının tespit edilmesi ve gelişen teknolojilerle birlikte, tıp, biyoloji ve mühendislik dallarının bütünleştirilmesi önemlidir (Arnold et al, 2016).

Bağırsak mikrobiyotası bileşimi, konak genetiği, çevre, diyet ve hijyen dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından belirlenir. Son bulgular, mukozal konak savunmasına katkıda bulunan, paneth hücre defensinlerinin, doğal antimikrobiyal peptitlerin, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu düzenleyebildiğini göstermiştir. Her ne kadar konak genetiğinin, mikrobiyota kompozisyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilse de, bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime giren spesifik genetik faktörlerin keşfi henüz başlangıç aşamasındadır. Örneğin α1,2-Fukosiltransferazlar (FUT2) sekretör genotipi, kolondaki bifidobakterilerin bolluğu ile ilişkilidir. FUT2 geni, histo-kan grubu antijenlerinden sorumludur ve bu gendeki polimorfizmler, IBD ve CRC ile ilişkilendirilmiştir (Keku et al, 2015).

## Bağırsak Mikrobiyotası ve Kolorektal Kanser etkileşimi

Kalın bağırsak bölgesindeki bağırsak mikrobiyotası, insan vücudundaki en karmaşık topluluktur. Bakteri popülasyonu öncelikle gram-pozitif Firmicutes ve gram-negatif Bacteroidetes ve Proteobacteria içerir (Meng et al, 2018). Bağırsak mikrobiyotası ve CRC'nin etkileşimi son zamanlarda birçok araştırmanın odak noktası olmuştur. Çevresel faktörlerin CRC üzerindeki etkisi esas olarak mikrobiyal disbiyozise bağlıdır. Gerçekten de, bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan çalışmalarda, mikrobiyal bileşimin, CRC'de ve prekanseröz lezyonlarda bozulduğunu ortaya çıkarmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CRC'li hastalarda bağırsak mikrobiyotasında patolojik bir dengesizlik tespit edilmiştir (Yang and Yu, 2018). Bağırsak mikrobiyotası, disbiyotik durumda kalırsa, yararlı komensalların çeşitliliğini ve miktarı azalacaktır. Bu durum, patojen mikroorganizmaların sayısının artmasına, *Escherichia coli* ve *Shigella dysenteriae*'nın sitolethal toksinleri, *B. fragilis* toksini ve ekstraselüler superoksidazı veya *Enterococcus faecalis* hidrojen peroksidazı gibi, ekzotoksin ve endotoksinlerinin birikmesine neden olacaktır (Meng et al, 2018). Bu bakteriyel toksinler doğrudan veya dolaylı olarak DNA hasarı, genomik instabilite, tümör oluşumu ve adenokarsinomun invazyonunu indükleyebilir. Ek olarak, disbiyoz, kolonik epitel hücrelerinin karsinojenlere maruz kalmasına neden olur. Eşlenmemiş DNA ve baz eksizyon onarımı (BER) ara maddelerinin birikmesi, genomik instabiliteye ve nihayetinde karsinojeneze yol açar. Ayrıca, mikrobiyal disbiyoz, immün yanıtları düzensizleştirebilir ve enflamasyonu artırabilir, bu da kanserlerin başlatılmasını ve / veya büyümesini hızlandırabilen PIK3CA mutasyonları ile sonuçlanabilir (Meng et al, 2018). Bağırsak mikrobiyotasını, CRC ile ilişkilendiren ilk çalışma 1975 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kimyasal olarak indüklenme ile CRC çalışılmış ve germ-free ve normal sıçanlar incelendiğinde, germ-free sıçanların, kimyasal

indüklenme ile normal sıçanlara göre daha az kanser geliştirdiği saptanmıştır (Weisburger et al. 1975).

CRC'de bağırsak bakterilerinin rolünü tam olarak anlamak için hayvan modellerinde mekanik çalışmalar önemlidir. Mikropsuz ortamlarda yetiştirilen ve genetik olarak tasarlanmış kemirgenler ile yapılan çalışmalar, CRC'de bakterilerin rolünü desteklemektedir. Örneğin, mikropsuz koşullar altında muhafaza edilen IL-10 veya transforme edici büyüme faktörü (TGF) -β / Rag2 baskılanmış fareleri, kanser geliştirmemiş ve önemli ölçüde daha düşük inflamasyon seviyelerine sahip oldukları tespit edilmiştir (Keku et al, 2015). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasında, *Roseburia* ve *Faecalibacterium* gibi butirat üreten bakterilerde önemli bir azalma ile birlikte, koli-bactin üreten *Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum ve Providencia* dahil olmak üzere spesifik bakterilerin artışının kolorektal karsinogenezise katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur (Yang and Yu, 2018). Bu verilere karşın, metagenomik sekans verileri nedensellik oluşturamaz çünkü belirli bir mikrobiyom değişikliği, CRC'nin bir nedeni veya bir sonucu olabilir. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için, CRC'nin germ-free fare modelleri, gnotobiyotik hayvan modelleri gibi çalışmalarda tespiti ve sonrasında genişletilmiş insan CRC vakalarında yakalanması değerli olacaktır (Bultman, 2017).

Bağırsak mikrobiyotaları, konakçıyı bağışıklık sistemi veya metabolitleri aracılığıyla etkiler. Kısa zincirli yağ asidi (SCFA) bütirat, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü en çok çalışılan metabolitlerdir. SCFA'ların (asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit) CRC grubunda anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Butirat ayrıca CRC'de, NF-κB baskılanmasını, WNT/beta-katenin aktivitesini ve apoptozu uyararak, mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) aktive ederek, rol oynadığı bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen ve bir toll-like reseptör (TLR)2 ligandı olan lipoteikotik asit (LTA), konakçıda inflamasyonu teşvik eder. Bununla birlikte, LTA eksikliği olan *Lactobacillus acidophilus*'un, inflamasyonu inhibe etiği ve kolon kanseri, kolit ve polipozis oluşumunu önleyebildiği gösterilmiştir (Feng et al, 2018). Bağırsak mikrobiyotası, CRC oluşumunu destekleyen ikincil safra asitlerinin oluşumunu düzenleyerek; karsinojenik bileşikleri oluşturarak, diyet, fitokimyasallarının ve ksenobiyotiklerin metabolik aktivasyonunu veya inaktivasyonunu sağlayarak, hormon metabolizması ve inflamasyon yollarının modifikasyonu gibi metabolik yolların etkilenmesi ile de metabolitleri aracılığı ile CRC oluşumuna katkı sağlayabilir. Diyet, safra asitleri ve bağırsak mikrobiyota arasındaki etkileşim karmaşıktır. Yüksek yağlı diyetler artmış safra sekresyonu ve artmış CRC riski ile ilişkilidir. Bağırsaktan atılan primer safra asitleri, hidrolaz aktiviteleri de dahil olmak üzere mikrobiyal türevli metabolizma yoluyla ikincil safra asitlerine dönüştürülür. Bu asitler bir enerji kaynağı olarak mikroorganizmalar tarafından kullanılırlar, ayrıca bu ikincil saftra asitlerinin, apoptoz, hücre proliferasyonu, DNA hasarı indüksiyonu ve kanser gelişimi gibi kolorektal karsinogeneze bağlı birçok sürece dâhil oldukları da bilinmektedir (Gagniere et al, 2016).

Biyoaktif gıda bileşenleri ve mikrobiyota bilgimiz arttıkça, kanser önleme ve kanser tedaavisinde prebiyotikler ve probiyotiklerin daha büyük bir rol oynaya-

cağı muhtemeldir. Prebiyotikler, sağlık yararı sağlayan bazı bağırsak mikrobiyotasını büyümesini ve / veya aktivitesini seçici olarak teşvik eden sindirilmeyen gıda bileşenleri olarak tanımlanır. Probiyotikler, gıdalarda mevcut olan canlı mikrobiyotanın tüketimine veya sağlık yararı sağlayan besin takviyelerine karşılık gelir (Bultman, 2017). Probiyotikler, yoğurt, peynir ve diğer sütlü yiyeceklerde kolayca bulunabilirler (Rea et al, 2018). CRC'deki zorluk, risk altındaki bireyleri erken saptama gereksinimidir. Henüz yapılan çalışmalarda, belirli bir bakterinin CRC için nedensel bir ajan olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, adenomların ve kanserin geliştirilmesi için bakteriyel bir biyobelirteçin bulunması, yeni koruyucu ve tedavi edici stratejiler sağlamak için büyük bir vaatte bulunmaktadır. Böylelikle bağırsak mikrobiyota profili ile bir kişinin adenom veya CRC geliştirme riskini tahmin edebilecek ve tedavi için manipülasyona izin verebileceği düşünülebilir. İnsan bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu, için muhtemelen probiyotik ve prebiyotikler yoluyla gerçekleştirilecektir. Bu tür tedavi edici veya önleyici müdahalelerin uygulanabilmesi için büyük ölçekli klinik çalışmaların yapılması gerekecektir (Keku et al, 2015). Hala çözülecek pek çok bilinmez ne yazık ki bulunmaktadır. İlk olarak, bağırsak mikrobiyotasının diyet ve CRC riski arasındaki en önemli bağlantılardan biri olduğunu bildiğimiz için, diyet ve CRC'nin etkileşiminde rol oynayan diğer faktörler nelerdir? Diyet aracılı CRC'de konak immün yanıtın rolü nedir? Bu çözülmemiş soruların deneysel modeller ve ileri teknoloji ile yanıtlanması gerekmektedir (Yang and Yu, 2018).

## Sonuç

CRC gelişimi ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisi varlığı günümüzde kesinleşmiştir. Fakat tüm bu bilgilere ve teknolojik olanaklarımıza rağmen, CRC erken tespiti için henüz kesinleşmiş bir bağırsak mikrobiyota profili ortaya konulamamıştır. Yapılacak insan çalışmalarına ne yazık ki farklı faktörlerde etki etmektedir. CRC ve bağırsak mikrobiyotası etkileşimin net açıklanabilmesi için gnotobiyotik hayvan modellerinin kullanılması ve denklemin değişkenlerinin tek tek kontrol edilmesi zorunludur. Ancak sabit bir bağırsak mikrobiyota profili ortaya çıkarılırsa, CRC'nin erken teşhisi veya probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımı ile sporadik CRC olgularının önlenmesi ve tedavisi için adımlar atılabilir.

## Kaynaklar

1. Pope JL, Tomkovich S, Yang Y, Jobin C. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine. 2017;179:139-154. doi:10.1016/j.trsl.2016.07.021.

2. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. Genomics, Proteomics & Bioinformatics. 2018;16(1):33-49. doi:10.1016/j.gpb.2017.06.002.

3. Garrett WS. Cancer and the microbiota. Science. 2015 Apr 3;348(6230):80-6. doi: 10.1126/science.aaa4972.

4. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012 Jun;13(6):607-15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.

5. Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(6):1310. doi:10.3390/ijms18061310.

6. Villéger R, Lopès A, Veziant J, et al. Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis. World Journal of Gastroenterology. 2018;24(22):2327-2347. doi:10.3748/wjg.v24.i22.2327.

7. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. Gastroenterology. 2010 Jun;138(6):2101-2114.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.058.

8. Zhang J, Cheng Z, Ma Y, He C, Lu Y, Zhao Y, Chang X, Zhang Y, Bai Y, Cheng N. Effectiveness of Screening Modalities in Colorectal Cancer: A Network Meta-Analysis. Clin Colorectal Cancer. 2017 Dec;16(4):252-263. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.018.

9. Bevan R, Rutter MD. Colorectal Cancer Screening—Who, How, and When? Clinical Endoscopy. 2018;51(1):37-49. doi:10.5946/ce.2017.141.

10. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut. 2016;65(2):330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990.

11. Winawer SJ. The history of colorectal cancer screening: a personal perspective. Dig Dis Sci. 2015 Mar;60(3):596-608. doi: 10.1007/s10620-014-3466-y.

12. González N, Prieto I, del Puerto-Nevado L, et al. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. Oncotarget. 2017;8(11):18456-18485. doi:10.18632/oncotarget.14472.

13. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science 2012;336:1262–1267.

14. Sun J, Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. Genes & Diseases. 2016;3(2):130-143. doi:10.1016/j.gendis.2016.03.004.

15. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, et al. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. Frontiers in Microbiology. 2018;9:2013. doi:10.3389/fmicb.2018.02013.

16. Houghton D, Stewart CJ, Day CP, Trenell M. Gut Microbiota and Lifestyle Interventions in NAFLD. Targher G, Lonardo A, eds. International Journal of Molecular Sciences. 2016;17(4):447. doi:10.3390/ijms17040447.

17. Thomas S, Izard J, Walsh E, et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. Cancer research. 2017;77(8):1783-1812. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2929.

18. Arnold JW, Roach J, Azcarate-Peril MA. Emerging Technologies for Gut Microbiome Research. Trends in microbiology. 2016;24(11):887-901. doi:10.1016/j.tim.2016.06.008.

19. Yang J, Yu J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. Protein & Cell. 2018;9(5):474-487. doi:10.1007/s13238-018-0543-6.

20. Weisburger JH, Reddy BS, Narisawa T, Wynder EL. Germ-free status and colon tumor induction by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Proc Soc Exp Biol Med. 1975 Apr;148(4):1119-21.

21. Gagnière J, Raisch J, Veziant J, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(2):501-518. doi:10.3748/wjg.v22.i2.501.

22. Feng Q, Chen W-D, Wang Y-D. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. Frontiers in Microbiology. 2018;9:151. doi:10.3389/fmicb.2018.00151.

23. Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov B, Han X. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. 2015;308(5):G351-G363. doi:10.1152/ajpgi.00360.2012.

24. Bultman SJ. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer. Molecular nutrition & food research. 2017;61(1):10.1002/mnfr.201500902. doi:10.1002/mnfr.201500902.

25. Rea D, Coppola G, Palma G, et al. Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. Oncotarget. 2018;9(25):17915-17927. doi:10.18632/oncotarget.24681.

CHAPTER 30

# MEME KANSERİNDE GENOMİK TEDAVİLER : DERLEME

**Damla BİNNETOĞLU[1], Kenan BİNNETOĞLU[2], Muhammed YAYLA[3]**

Günümüzde hızla gelişmekte olan kanser tedavileri seçeneklerinin öncüsü olan meme kanseri tedavisinde, toplumda farkındalığın artması nedeniyle erken tanı ve yeni tedavi olanaklarının doğması ile tedavinin başarı şansı giderek artmaktadır. Tedavideki başarı, moleküler biyolojinin kanser gelişimi ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi ile sağlanmaktadır. Ülkemizde meme kanseri hastalarının daha genç olması hastalığın genetik mutasyon etkeniyle oluştuğunu düşündürmektedir. Bu düşünce ile tedavide ve hastalığın oluşum mekanizmasında tümörü kontrol eden genlerin üzerinde durulmaya başlanmıştır. Böylelikle yeni tedavi hedefleri oluşumlarına önemli ölçüde katkı sağlanmıştır.

Hücrelerin büyümesinden ve sağlıklı kalmasından sorumlu olan genlerindeki nokta mutasyonları, kromozomal amplifikasyonlar, delesyonlar, yeniden düzenlenmeler, translokasyonlar, duplikasyonlar ve ekspresyon değişimleri ile karakterize olan kanser hastalığı genetik anormalliklerin progresif birikimi sonucu oluşur. Genetik yatkınlığıyla bilinen meme kanserinde genetik kökenli olanlar vakaların %30' unu oluşturmaktadır. Bugüne kadar üzerinde en çok çalışılan ve bilinen BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları, kalıtımsal meme kanserinin yaklaşık yarısını teşkil etmektedir. BRC gen ailesi dışında meme kanseriyle ilişkili birçok gen bulunmaktadır. TP53, PTEN, p16 (MTS1), RB1, DCC, CHEK2, ATM, FOXP1 gibi tümör süpresör genlerdeki mutasyonların da kalıtsal meme kanserine yol açtıkları gösterilmistir. Memenin invaziv duktal karsinomları üzerinde yapılan çalışmalarda PIWIL -2, PIWIL-1, DICER1 ve DDX-4 genlerinin ekspresyonları ölçülmüş ve sadece PIWIL-2 ve DICER gen ekspresyonunun yüksek olduğu görülmüştür. PIWIL-2 ve DDX-4'ün normal dokuda görülmeyen ekspresyonunun meme kanserinde artmış olması, meme kanserinin teşhis ve tedavisinde ve tedavi sonrası hastalığın takibinde bir marker olarak kullanılabileceğini göstermektedir(1-4)

Premenapozal meme kanserinin etiyolojisinde de genetik faktörlerin önemli olduğu görülmüştür. 17. ve 13. kromozomlar üzerinde yerleşmiş olan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin mutasyonunda meme kanseri riski arttığı bilinmektedir. Tüm meme kanserlerinin % 5'inde de BRCA1 ve BRCA2 genleri pozitif bulunmuştur. Son araştırmalara göre FANCD1 ve BRCA2 nin gerçekte aynı gen olduğu gösterilmiştir (5,6). Son dönemde gerçekleştirilen çalışmalar, genlerin 3' transle olmayan bölgelerindeki (3'UTR) polimorfizmlerin mikroRNA (miRNA) bağlanma fonksiyonunu etkilediklerini ve hastalarda kanser gelişimi riskinin belirlenmesinde ve hastanın uygulanılan tedaviden daha fazla fayda sağlaması bağlamında değerlendirilebilecek genetik belirteçler olabileceklerini ortaya koymuştur.(7)

1 ( Dr. Öğr. Üy.); Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Kars
2 ( Dr. Öğr. Üy.); Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, Kars
3 ( Dr. Öğr. Üy.); Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, Kars

Genomik instabilite meme kanserinin yaygın özelliğidir. Bugüne kadar primer tümörlerde ve kanser hücre hatlarında birçok kromozomal veya bölgesel kopya sayısı değişikliği gösteren bölge belirlenmiştir. Bu sebeple, bu bölgelerdeki potansiyel tümör baskılayıcı genler veya onkogenler araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, meme kanserinde kopya sayısı değişikliği gösteren bölgelerde bulunan mikroRNA genlerinin genomik düzensizlikleri araştırılmıştır. MikroRNA'ların genomik instabilitesi ekspresyon düzeylerine etki edebilir, bu da hedef genlerin ekspresyonunu etkileyecektir. MikroRNA'ların bu genleri nasıl düzenlediklerinin belirlenmesi tümörigenez mekanizmasına katkıda bulunacak, teşhis ve tedavi amaçlı uygulamalarda bu bilgiler kullanılabilecektir. (8) 13. kromozomda bulunan resesif retinoblastom geni bir tümör süpresör gendir ve bu kromozomda heterojenitenin kaybı premenopozal meme kanserine neden olmaktadır. Kolon kanserinde olduğu gibi 17. kromozomdaki P53 süpresör geni de meme kanseri gelişmesinde önemli bir gen olup, bu genin kaybı ile meme kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Söz konusu genler üzerinden yakın zamanda yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmesi muhtemeldir. (9) Erb-B2 onkogeninin de meme ve over kanseri prognozunu belirlemede önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir. (10) IGFBP5'in apoptotik potansiyaline dair yapılan çalışmalara tam paralellik göstermez. Hs578T meme kanseri hücreleri ile yapılan çalışmada eksojen olarak eklenen IGFBP5'in seramid ile indüklenen apoptoza karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir.(11) miR-410-3p inhibisyonu MCF7 hücrelerinde daha yüksek bir proliferasyon hızı ile sonuçlanmıştır. (12) Tümör hücrelerinde genellikle tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin aktifleştirilmesi ile bozulan ribozom biyogenezi hücre büyümesi ve bölünmesinde merkezi bir rol oynar. Ribozomal RNA (rRNA) gen ifadesi ribozom üretimini düzenleyen en önemli faktörlerden biridir. Yapılan bir çalışmada, 45S rDNA promotor bölgesi tümörigenik olmayan tüm meme kanseri hücre hatlarında oldukça metilenmiş olduğu görülmüştür. Ancak rRNA'lar (18S, 28S, 5.8S ve 45S ETS) bu ağır metilasyondan bağımsız olarak ifade olmuşlardır. Ayrıca normal meme dokularında 45S rDNA promotor metilasyon seviyeleri ile 18S rRNA oranı negatif olarak korele ederken bu korelasyon meme tümörlerinde bozulmuştur. Meme kanserinde rRNA gen ifadesinin promotor DNA metilasyonundan başka mekanizmalar tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir. Sağlıklı rRNA ifadesi, kırpılması ve olgunlaşması için gereken kontrol mekanizmasının bozulması tümörigeneze neden olabilir. Bu kırpılmış rRNA ifade seviyelerindeki korelasyonun bozulmasıyla sonuçlanan durumun daha ayrıntılı şekilde incelenmesi literatüre büyük katkı sağlayacaktır. (13,14) Herhangi tek bir genetik fonksiyon kaybı fenotip çözüm göstermez iken, iki ya da daha fazla tamamlayıcı sinyal yollarının susturulması hücre ölümüne neden olabilir. İki veya daha fazla gen arasındaki etkileşimin bu türü ''sentetik öldürücü'' olarak ifade edilir. Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri sentetik öldürücü olarak nitelendirilebilir. Sentetik öldürücüler kanser hücreleri spesifik olarak hedefleyebilir, kanser tedavisi için yeni bir yöntem sağlayabilirler.(15)

Kemoterapi ilaçlarına karşı gelişen direnç kemoterapisinin başarısını engelleyen etkenlerin en başında gelmektedir. Kombine tedavilerde ATP bağlanma kaseti (ABC) taşıyan proteinlerin fazla ifade edilmesi tedaviye direncin nedeni olarak görülmektedir. Bu taşıyıcı protein ailesinin üyesi olan meme kanseri di-

rençlilik proteini (BCRP), ABCG2 gen ürünüdür. BCRP genellikle MDR1 (çoklu ilaç dirençliliği ile ilgili protein) ifadesi olmayan meme kanseri hücrelerinde ifade edilmektedir. BCRP'nin fazla ifade edilmesi kemoterapi ilaçlarının hücre dışına atılmasına ve hücre içinde düşük ilaç düzeylerine neden olmaktadır. BCRP'nin neden olduğu bu ilaç atılımı bazı maddeler ile en aza indirilebilmektedir ancak bu maddelerinde çoklu toksisitelerinin olması kullanımını kısıtlamaktadır. Bu bağlamda toksisitesi en aza indirgenmiş BCRP nin kanser kemoterapisinin faydasını önleyici etkisini tersine çevirebilecek kimyasalların üretilmesi genetik tedavi yaklaşımı olarak fayda sağlayacaktır. (16-19)

Sinyal yolakları ve reseptörler, meme kanseri patogenezinde büyük öneme sahiptir. Mammalian target of rapamycin (mTOR) günümüzde yapılan çalışmalarda popüler olan bir yolaktır. mTOR fosfotidil inositid 3 kinaz (PI3K) ilişkili protein kinaz ailesine aittir. Hücre büyümesi, metabolizması, proliferasyonu gibi hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde ve hücresel hemostazın sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu yolakların aşırı ekspresyonu, mutasyonu veya sinyal yolağı bileşenlerindeki mutasyonlar PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağının sürekli aktivasyonuna sebep olmaktadır. Kanserde önemli olan sinyal yolaklarından mTOR inhibitörlerinin antikanser ilaç olarak faydalı olacağını göstermektedir. Kanser hücrelerinde malign fenotipin ortaya çıkmasında iyon kanalları ve reseptörlerin aşırı eksprese olarak katkıda bulunduğu saptanmıştır. Notch sinyal yolağı çeşitli moleküler mekanizmalar ile hücre farklılaşması ve çoğalması gibi süreçlerde rol oynar. Memelilerde bulunan dört tip Notch reseptöründen (Notch 1-4), Notch 1 ve Notch 4' ün meme kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Notch-4 moleküllerinin mTOR üzerinde etkin oldukları belirlenmiştir. Hücre proliferasyonunda merkezi bir rol olan bu molekülün sistem olarak ele alınması, Notch ile birlikte hedef alınarak tedavide etkin stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunması beklenmektedir. (20-22) Meme kanserinde geleneksel tedavi yöntemlerinin yetersizliği nükslere neden olmaktadır. Kanser kök hücrelerinin geleneksel tedaviyle yok edilememesi nedeniyle bu nüksler 10 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Kök hücre kontrolünde görev yapan yolaklardan biri olan Notch yolağı yeni tedavi seçeneklerinin şekillenmesinde önemli bir role sahiptir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda Notch yolağının meme dokusu gelişiminde ve tümör oluşumundaki aktivasyonu, insanda da meme kanserinde bir rolü olduğunu göstermiştir. Özellikle Notch 3 ekspresyonunun, meme kanseri hücre hatları ve tümörlerinde normal hücre hattına göre arttığı görülmüştür. Notch 3 aktivasyonunun önlenmesi meme kanserini önlemede yeni bir hedef olarak görülmelidir. (23) Meme hücrelerinin kansere dönüşmesinin altında yatan ve özellikle metastaz yapmalarına yol açan moleküler değişimler yoğun biçimde araştırılmaktadır. Yapılan çalışmada sodyum iyon kanalı fenitoinle Nocth 4 reseptörü de gama-sekretaz inhibitörü N-[N-(3,5-Difluorofenilasetil)-L-alanil]-Sfenilglisin t-bütil ester (DAPT) ile baskılanmıştır. Bu iki molekülün anti metastatik hedefler olduğu ortaya atılmıştır (24).

Tümörlerdeki genetik değişikliklerin belirlenmesi tedavinin moleküler hedefleri için kritik öneme sahiptir. Tümörlerdeki somatik mutasyonun belirlenmesi için geliştirilen analizler de meme kanseri tedavisinde fayda sağlayacak bir diğer yaklaşımdır. (25)Ayrıca meme kanserinde heterojenitenin belirlenmesi de

büyük öneme sahiptir. Heterojeniteyi belirlemek için genetik, patolojik, görüntüleme analizleri kullanılabilir. Bu yöntemler etkin bir tedavi planı oluşturulması sürecinde daha fazla fikir verir ve genetik düzeyde heterojenitenin karakterizasyonunu sağlar.(26)

## KAYNAKLAR


1. Vistad I, Kristensen GB, Fossa SD, Dahl AA, Morkrid L: Intestinal malabsorption in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009, 73(4):1141-1147.
2. Iau PT, Macmillan RD, Blamey RW: Germline mutations associated with breast cancer susceptibility. Eur J Cancer 2001, 37(3):300-321.
3. Lee JH, Jung C, Javadian-Elyaderani P, Schweyer S, Schutte D, Shoukier M, Karimi-Busheri F, Weinfeld M, Rasouli-Nia A, Hengstler JG et al: Pathways of proliferation and antiapoptosis driven in breast cancer stemcells by stemcell protein PIWIL-2. CancerRes2010, 70(11):4569-4579.
4. Lee JH, Schutte D, Wulf G, Fuzesi L, Radzun HJ, Schweyer S, Engel W, Nayernia K: Stem-cell protein PIWIL-2 is widely expressed in tumor sand inhibits apoptosis through activation of Stat3/Bcl-XL pathway. Hum Mol Genet 2006, 15(2):201-211.
5. Cardenosa G, Eklund GW: Benign Papillary Neoplasms of the Breast: Mammographic Findings, Radiology, 1991, 181:751-55.
6. Günay Balta, Fatma Gümrük, Çiğdem Altay: Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 2003 46:308-316.
7. Nilsen TW: Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animalcells. Trends Genet. 2007; 23: 243-9.
8. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM : Human microRNA gene sare frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci USA, 2004. 101(9): p. 2999-3004.
9. Beniamino Brancato, Armelle Munnia, FilippoCellai, ElisabettaCeni, TommasoMello, SimonettaBianchi, SandraCatarzi, Gabriella G. Risso, AndreaGalli, andMarco E. M. Peluso: 8-Oxo-7,8-dihydro-20-deoxyguanosine and other lesions along the coding strand of the exon 5 of the tumour suppressor gene P53 in a breast cancer case-control study. Dna Research, 2016, 0(0), 1–8.
10. Nancy A: Fatty and fibroglandular tissue volumes in breasts of women 20-83 years old: Comparison of X-Ray mammography and computer-assisted MR Imaging. American Journal of Radiology 1997, 168:501-6.).
11. Perks C. M, Bowen S, Gill Z. P, Newcomb P. V, Holly J. M: Differential IGF-independent effects of insulin-like growth factor binding proteins (1-6) on apoptosis of breast epithelial cells. Journal of Cellular Biochemistry, 1999, 75(4), 652–64.
12. Zhang YF, Yu Y, Song WZ, Zhang RM, Jin S, Bai JW, Kang HB, Wang X, Cao XC: miR-410-3p suppresses breast cancer progression by targeting Snail. Oncol Rep. 2016 Jul;36(1):480-6.

13. Gur Dedeoglu B, Konu O, Bozkurt B, Ergul G, Seckin S, Yulug IG: Identification of endogenous reference genes for qRT-PCR analysis in normal matched breast tumor tissues. Oncol Res 17: 353-365,2009

14. Tricarico C, Pinzani P, Bianchi S, Paglierani M, Distante V, Pazzagli M, Bustin SA and Orlando C: Quantitative real-time reserve transcription polymerase chain reaction: normalization to rRNA or single housekeeping genes is inapprotriate for human tissue biopsies. Anal Biochem 309:293-300.2002

15. Geng X, Wang X, Zhu D, Ying S: Synthetic lethal interactions in cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets. 2017;17(4):304-310

16. Doyle L, Ross DD: Multi drug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). Oncogene, 2003. 22(47), 7340-58.

17. Doyle, L. A, Yang, W., Abruzzo, L. V., Krogmann, T., Gao, Y, Rishi, A. K., &Ross, D D: A multi drug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci of the USA, 1998. 95(26), 15665-70.

18. Bates, SE, Robey R, Miyake K, Rao K, Ross D, Litman T: The role of half-transporters in multidrug resistance. J Bioenerg Biomembr. 2001 Dec; 33(6), 503-11.

19. Mao Q, Unadkat JD: Role of the breast cancer resistance protein (ABCG2) in drug transport. Cell, 2005. 7(1), 118-133.

20. Wong KK, Engelman JA, Cantley LC: Targeting the PI3K signaling pathway in cancer. Curr Opin Genet Dev. 2010 Feb. 20(1), 87-90.

21. Miele L: Notchsignaling. Clin Cancer Res. 2006 Feb 12(4), 1074-9.

22. Schwanbeck R, Martini S, Bernoth K, Just U: The Notch signaling pathway: molecular basis of cell context dependency. Eur J of Cell Biol. 2011 Jun-Jul; 90(6-7): 572-81.

23. Dontu G, Abdallah WM, Foley JM, Jackson KW, Clarke FM, Kawamura MJ, Wicha MS: Invitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. Genes Dev. 2003 May 15; 17(10): 1253-1270.

24. O'Neill, CF, Urs S, Cinelli C, Lincoln A, Nadeau RJ, León R, Toher J, Mouta-Bellum V, Friesel RE, Liaw L: Notch2 signaling induces apoptosis and inhibits human MDA-MB-231 xenograft growth. Am J Pathol. 2007 Sep; 171(3), 1023-36.

25. Amemiya K, Hirotsu Y, Goto T, Nakagomi H, Mochizuki H, Oyama T, Omata M: Touch imprint cytology with massively paralel sequencing (TIC-seq): a simple and rapid method to snapshot genetic alterations in tumors. Cancer Med. 2016 Oct 24. doi: 10.1002

26. Song JL, Chen C, Yuan JP, Sun SR: Progress in the clinical detection of heterogeneity in breast cancer. Cancer Med. 2016 Oct 24. doi: 10.1002

CHAPTER 31

# ANOREKTAL BÖLGENİN SELİM HASTALIKLARI

**Aylin Hande GOKCE**[1]

Rektum ve anal bölgeyle ilgilenen , cerrahi tedavisini üstlenen bölüm genel cerrahinin proktoloji parçasıdır . Bu bölgemuayenesi, hastalarda aynı meme ve jinekolojik muayenelerde olduğu gibi çekingenlik yaratmaktadır. Diğer muayenelerde de olduğu gibi çok iyi anamnez almak, hastaya saygılı ve güven verici yaklaşım olması gereklidir.

Proktoloji bölümüyle ilgilenmek için rektum ve anal bölgenin anatomisini iyi bilmek gereklidir. Bu bölümde bölgenin normal anatomisi ve selim hastalıkları tanımlanacaktır.

## ANATOMİ

Anal kanal barsak sisteminin son bölümünü oluşturur. Anal kanalın başlangıç kısmı mukokutanöz sınır veya anorektal çizgi olarakta bilinmektedir. Anorektal bölgede iç ve dış katmanda otonomik sinir sistemi tarafından innerve edilen kas grupları mevcuttur. İç kısımda düz kastan oluşan internal sfinkter, dış kısımda ise iskelet kası özelliğinde istemli kasılan eksternal sfinkter mevcuttur. Bu bölüm kontinans mekanizmasının aslını oluşturduğu için büyük önemi vardır.

İnternal sfinkter en alt bölümü dış sfinkterin en alt bölümüyle komşudur. Sfinkterler arası olukta internal sfinkter muayene ile fark edilir. Eksternal sfinkter puborektal ve levator ani kaslarıyla devam etmektedir. Dış sfinkter nervus rektalis inferior ve nervus sakralisin perineal dalları tarafından innerve edilir.

Anal kanal çevresindeki bazı boşluklar ya da yağlı- gözeli doku ile dolu potansiyel alanlar infeksiyonlar yönünden önem kazanırlar. Bu alanlar şunlardır;

1. Perianal alan
2. Postanal alan
3. İskiorektal alan
4. Retrorektal alan
5. Submüköz alan
6. Pelvirektal alan veya supralevator alan

## HEMOROİDAL HASTALIK

İnsanların yaklaşık %50 si hayatlarının bir dönemi hemoroidal hastalıkla karşılaştıkları tahmin edilmektedir. Semptomatik hemoroidlerin çoğu doktora gel-

1

meden önce piyasada bulunan bazı ilaçları kullanmış olarak başvururlar. Doktora en sık başvurma şikayetleri makattan kanama, ağrı, kaşıntı ve makatta şişliktir.

Dentat çizginin hemen üzerinde submüköz alanda hemoroidal pleksusu oluşturan korpus kavernosum rektideki hemoroidler internal, perianal subkutan alandan pleksusu oluşturan hemoroid olarak adlandırılır. Hemoroidal hastalık klinikte genellikle internal hemoroidlerin hastalığı olarak karşımıza çıkar. Eksternal hemoroidal hastalık daha nadirdir. İnternal hemoroidal hastalık 4 grade e ayrılır.

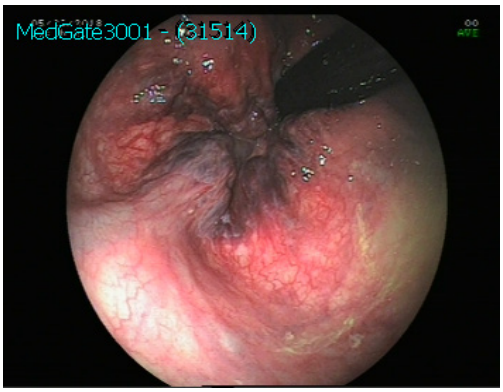
Grade 1: Rektoskopi sırasında dejenerasyon dentat çizginin proksimalindedir

Grade 2: Defekasyon sırasında prolabe olur sonra spontan yerine döner

Grade 3: Prolabe olan hemoroidler ancak manuel olarak redükte edilebilir

Grade 4: Prolabe olan hemoroidler manuel olarak redükte edilemez

Tanıda genel bir anamnez ve fizik muayeneden sonra sol yan dekubit veya prone pozisyonda proktolojik muayene yapılır. Tanıyı desteklemek için rektoskopi önerilebilir. Makattan kanama şikayeti varsa kolonoskopi yapılması önerilir. Özellikle makattan kanaması olan olgularda rektum kanseriyle karıştırmamak amaçlı kolonoskopi tetkiki yapılması önemlidir. Kolonoskopi tetkiki sonucuna ve hemoroidal hastalığın grade ine göre tedavi düzenlenir (Şekil 1) .




**Şekil 1:** Kolonoskopiyle retrofleksiyonda internal hemoroidin görünümü

Grade1-2 internal hemoroidde ilk başta diyet ve medikal tedavi tercih edilir. Diyet olarak posadan zengin diet, bol su alımı gibi önerilerde bulunulması önemlidir. Grade 3 internal hemoroidde cerrahi dışı girişimler veya cerrahi önerilebilir. Cerrahi dışı girişimlerde en sık kullanılanları lastik bant ligasyonu ve skleroterapidir. Grade 4 de sadece cerrahi önerilir. Operasyon yöntemi olarak açık cerrahi gibi klasik yöntemlerin yanında son dönemlerede lazer,ultrasonik disektör ile hemoroidektomi ve longo stapler ile ameliyat yöntemleri vardır.

Lazer yöntemiyle jinekolojik pozisyonda internal hemoroid pakelerine mukosaya paralel olarak probla yaklaşık 4-6 atış yapılır. Bütün pakelere bu işlemi

yaptıktan sonra buz uygulanır. Olgulara 1 ay boyunca medikal tedavide eklenmesi önerilmektedir. Bu işlemde postoperatif ağrı azdır.

Ultrasonik disektör ile aynı açık yöntemdeki hemoroidektomi gibi internal hemoroid pakeleri arasında sağlam mukosa kalacak şekilde pakeler ekstirpe edilir.

Longo stapleri ile yapılan hemoroidopekside ise anal girimden yaklaşık 2-3 cm distalden 360 derece polipropilen iplikle purse dönülür. Longo stapler yardımıyla hemoroidopeksi tamamlanır.

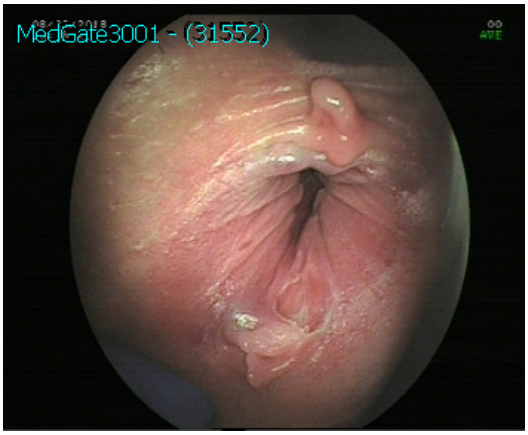
Akut tromboze eksternal hemoroidde hastada makat yanında ağrılı şişlik mevcuttur. Lokal anesteziyle trombozektomi yapılabilir. Trombozektomi sonrası medikal tedavi, diet ve oturma banyosu tedavisi önerilir. İyileşme süreci uzun ve nüksü yüksek olduğu için hemoroidektomi de tercih edilen yöntemlerdendir.

Gebelikte hemoroidal hastalıkla sık karşılaşılır. Gebelikle birlikte Kabızlık, karın içi basıncın artışı hormanal değişiklikler ve uterusun basısıyla venöz dönüşün engellemesi sonucu hemoroidal hastalığa zemin hazırlayabilir. Gebelikte mümkün olduğunca medikal, dışkı yumuşatıcı diet gibi şeylerle tedavi edilmelidir. Operasyona mecbur kalınırsa ise lokal anestezi tercih edilmelidir.

Hemoroidal hastalıkta tedavide en önemli şey etkinliği kanıtlanmış tedavi seçeneklerinden hastaya en uygun olanı seçmektir.

## ANAL FİSSÜR

Anal fissür anal kanaldan dentat çizgiden anal verge e doğru uzanan ülserdir. İyileşmeyen akut anal fissürler kronikleşir. Kronik anal fissürde fibrotik kenarları olan derin ülser mevcuttur (Şekil 2).




**Şekil 2**: Kronik anal fissür

Kronik anal fissüre bazen bekçi pili ve hipertrofik anal papilla eşlik edebilir. Etyolojide genelde kabul gören sert,büyük dışkılama veya ishal gibi sebeple anal kanal travmasıdır. Tanı anamnez ve fizik muayene ile konur. Kadınlarda anterior fissürler erkeklerden daha sık görülür.

Anal fissür tedavisinden kabızlık ve ishalin tedavisi en önemli yaklaşımlardandır. Diette posa yapıcı gıdalar ve ılık oturma banyosu önerilir. Dekspantenollü yumuşatıcı kremler ve sfinkter basıncını azaltmak için nitrogliserin içeren kremler kullanılabilir. Medikal tedaviyle düzelmeyen olgulara internal sfinktere botulinum toksini uygulanabilir. Böylece internal sfinkter felç edilerek anal kanal basıncı azaltılır ve oturma banyosu, kremlerle fissür iyileştirilebilir.

Medikal tedaviye yanıt alınamaya durumda cerrahi tedavi yapılır. Lateral internal sfinkterotomi, fissürektomi uygulanan ameliyat yöntemlerindendir.

## ANOREKTAL APSE

Anorektal apseler anorektal bölge alanlarından gelişir. Etyolojide özellikle anal guddelerde tıkanma ve enfeksiyon sonucunda absenin oluştuğu düşüncesi hakimdir. Çoğunda ilk semptom ağrı ve şişliktir.

Apselerin sınıflandırılmasında yerleşim bölgeleri kullanılır.

1. Perianal apse: En sık saptanan apsedir.
2. İskiorektal (iskioanal apse)
3. İntersfinkterik apse
4. Supralevator apse: En nadir görüleni ve tanısı en zor konulandır.

Apselerin tedavisi drenajdır. Apse üzerine insizyon yapılıp apse drene edilir ve apse loju yıkanır. Operasyon sonrası apse loju kapanana kadar pansuman ve oturma banyosuyla devam edilir. Antibiotik tedaviside eklenir. Anorektal apselerin yaklaşık %50 si perianal fistülle sonuçlanır.

## PERİANAL FİSTÜL

Perianal fistül; spontan veya cerrahi olarak drene olmuş apse yerinde perianal bölgede dış ağız, rektum veya anal kanalda iç ağıza kadar olan trakttır. Yani normalde olmayan bir kanaldır. Sfinkter kasları ile olan ilişkilerine göre sınıflandırılırlar. Dört ana fistül formu şunlardır;

1. İntersfinkterik fistül
2. Transsfinkterik fistül
3. Suprasfinkterik fistül
4. Ekstrasfinkterik fistül

En sık semptom dış ağızdan pürülan veya seröz akıntılı olan granülasyon dokusu bulunmasıdır. Tanıda fizik muayene yapılır ve fizik muayenede stile kullanılabilir. Görüntüleme tetkiklerinden Pelvik manyetik rezonans ve rektoskopi tanıda yardımcıdır.

Tedavide lazer kullanılabilir. Perianal fistülün dış ağızdan probla girilir ve iç ağızdan çıkılır. Lazer uygulanıp kanal mühürlenir. Uygulanan en sık cerrahi yöntemleri fistülotomi, fistülektomi ve seton uygulanmasıdır.

## KAYNAKLAR


1. İskende Sayek: Temel cerrahi. Anorektumun benign hastalıkları 1256-1268, 2004
2. Yeşim Erbil, Ünal Değerli. Mayo kliniği gastrointestinal sistem cerrahisi. Sık rastlanan anorektal problemler 589-623,2004
3. Cintron JR, Park JJ, Orsay CP, Pearl RK, NelsonRL, Abcarian H: Technical manual for manufactoringautologous fibrin tissueadhesive. Dis colon Rektum 42:1334-1338,1999
4. Hodgson WJB, Morgan J, Ambulatory hemorrhoidectomy with CO2 laser. Dis Colon Rektum,38:1265-1269,1995
5. Carol-ann Vasilevsky, fistula-in-ano and abcess in Beck DE, WexnerSD(eds). Fundementals of Anorectal Surgery, W.B. Saunders, Bath, p.153-174,1998.
6. Rowsell M, Bello M, Hemigway DM. Circumferentialmucosectomy (stapled haemorrhoidectomy) versus coventional haemorrhoidectomy:randomized controlled trial. Lancet 355:779-781,2000.
7. Pitt J, Boulos PB,: Chemical sphincterotomy for anal fissure: review. Colorect Dis 1:2-8,1999
8. Beattie GC, Loudon MA,: Circumferantial stapled anoplastyin the management of haemorrhoids and mucosal prolapse. Colorectal Dis 2:170-175,2000

CHAPTER 32

# AKUT APANDİSİT

**Aylin Hande GOKCE**[1]

Akut apandisit her yaş grubunda ve gebelikte görülebilen akut karın nedenlerinin en sık sebebidir. 19. Yüzyılın başlarına kadar peritiflit veya paratiflit olarak adlandırılan akut apandisit apendiks vermiformis denilen kör barsağın herhangi bir nedenden iltihaplanmasıdır. Tedavisi appendektomidir. Açık yöntem veya laparoskopik yöntemle appendektomi yapılabilir. Bu bölümde apendiks vermiformisin anatomisi, apandisitin tanı ve tedavi yöntemleri anlatıldı.

## ANATOMİ

Apendiks gelişimi ilk olarak embriyolojik dönemin 8. haftasında çekumun terminal bölümünden başlar. Embriyolojik dönemde ve doğum sonrasında apendiks, çekumun proksimali kadar hızla büyümemesi nedeniyle mediale doğru yani ileoçekal valve doğru itilir. Kolonun çapı bebek doğduğunda apendiks çapından yaklaşık 4,5 kat, erişkinlerde ise 8,5 kat daha geniştir. Yaklaşık boyu erişkinlerde 2-22cm. (ortalama 9 cm.) dir.

Apendiks tabanının çekuma açıldığı yer aynıdır ama distal ucu değişik anatomik pozisyonlarda olabilir. Bu anatomik pozisyonlar: Retroçekal, subçekal, pelvik, sağ parakolik ve preileal dir.

Apendiks lenfoid dokudan zengindir. Lenf folikülleri sayısı 30 yaşından sonra azalmaya başlar. Yaşlanmayla beraber lenfoid atrofi olur ve giderek artarak fibrozise yol açar. Bu fibrozis apendiks lümenini kısmen veya tamamen tıkar. Apendikste bulunan lenfoid doku miktarıyla akut apandisit görülmesi arasında bir ilişki vardır. Apendikste lenfoid foliküllerin çok sayıda bulunduğu yaş aynı akut apandisit gibi genç yaşdır.

Apendiks vermiformisin nadirde olsa bazı anomalileri bildirilmiştir. Bunlardan bazıları apendiksin yokluğu, ektopik apendiks, solda yerleşmiş apendiks ve apendiks duplikasyonlarıdır.

Apendiks duvarı kolona benzer. Dıştan içe doğru katmanları: serosa, longitudinal ve sirküler tabakalardan oluşan muskularis , subukosa ve mukosadır.

## DAMARLARI – LENFATİK DRENAJ - İNNERVASYON

Apendiküler arter genellikle tektir ve çoğunlukla ileokolik aterin ileal bir dalından veya çekal arterden köken alır. Apendiküler ven çekal venlerle birleşerek ileokolik veni oluşturmaktadır.

İleoçekal bölgenin lenfatik drenajı lenf bezi zincirleriyle çölyak lenf nodülleri ve sisterna şiliye ulaşır.

1

Sempatik innervasyonu çölyak ve superior mezenterik ganglionlardan, parasempatik innervasyonu ise vagal sinirden sağlanır.

## APENDİKS DİVERTİKÜLİ

Apendikste çok nadir olarak bir veya daha çok sayıda divertikül saptanabilir.

## AKUT APANDİSİT

Apendiks vermiformisin inflamasyonudur. Akut apandisit en sık 20-30 yaş grubunda görülmektedir. 15-25 yaş grubu arasında erkeklerde kadınlara göre 2 kat sık , 25 yaşından sonra cinsiyet açısından eşit oranda görülür.

### Etyoloji – Patogenez

Apendiks lümeninin tıkanmasıyla veya daralmasıyla apendiks lümeninde mukosa sekresyonunun birikir ve giderek intraluminal distansiyon olur. Bu tıkanıklığın en sık sebebi fekalittir. İkinci sıklıkta tıkanıklık nedeni ise lenfoid doku hiperplazisi diğer nedenler ise meyva çekirdeği gibi yabancı cisimler, barsak parazitleridir. Tıkanma dışı nedenler ise sistemik enfeksiyon ve fibrozisdir.

### Semptomlar

Apendikste olan tıkanıklık nedeniyle oluşmuş intraluminal distansiyon viseral afferent sinir uçlarını uyarır ve karnın ortası veya epigastrik bölgede ağrı hissedilmeye başlar. 1-12 saat arasında değişebilen süre içerisinde, genellikle 4-6 saatte ağrı sağ alt kadrana lokalize olur. Ama bu ağrı pozisyonları her zaman böyle olmayabilir. İştahsızlık ve kusma bulguları çoğu apandisit olgularında vardır. Bu bulgular genellikle önce iştahsızlık sonra karın ağrısı ve sonrasında kusma görülür. Ama bu sıra kural değildir.

### Tanı

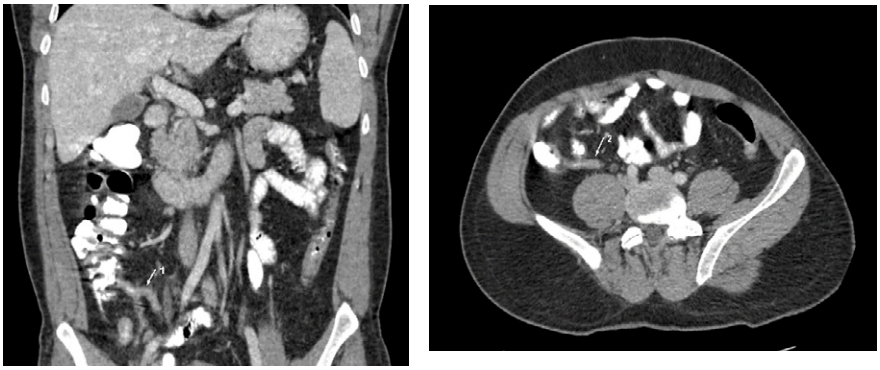
Önce iyi bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Fizik muayenede sağ alt kadranda genellikle rebaund mevcuttur. Sol alt kadrana bastırıldığı zaman sağ alt kadranda ağrı hissetme yani rovsing belirtiside saptanabilir. Başlangıçta istemli defans olabilir ama inflamatuar olayın ilerlemesiyle periton irritasyonuda ilerler. Böylece kas spazmıda artar ve defans istemsiz duruma gelir. Gerçek defans budur ve bu durumda apandisitin ilerlediğini anlayabiliriz. İnflame apandisitin bulunduğu anatomik pozisyona göre fizik muayene değişiklik gösterebilir. Retroçekal apandisitte karın bulguları daha az ama kasık bulguları daha çok olabilir. Pelvis içinde serbest sallanan apandisitte karın bulgusu neredeyse hiç olmayabilir. Bu durumda rektal muayenede psoas bulgusu saptanabilir.

Laboratuar bulgularında komplikasyona yol açmamış akut apandisitte lökosit değeri genellikle 10.000-18.000/mm$^3$ dür. Eğer lökosit değeri bu değerden yukarıdaysa perfore olmuş veya apseleşmiş olabilir. CRP yüksekliği saptanabilir ve tanıda yardımcıdır.

Ayakta direk batın grafisinde apandisit bölgesinde psoas gölgesi kaybı, lokalize sağ alt kadran ileusu olması tanıda yardımcıdır. Ultrasonografide apendiks ön arka çapı 6 mm veya daha fazla ölçülmesi ve probla bastırıldığında bu çapta

azalma olmaması apandisit tanısında anlamlıdır.

Tanıda ultrasonografinin yetersiz kaldığı veya retroçekal apandist tanısında karna yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) çektirilebilir. BT de gerginleşmiş ve genişlemiş apendiks saptanabilir (Şekil 1).



**Şekil 1**: Bilgisayarlı tomografide akut apandisitin görünümü

## AKUT APANDİSİT KOMPLİKASYONLARI

Akut apandisit tanısı konulduğu zaman appendektomi yapılmalıdır. Akut apandisit ilerlediği zaman perfore veya plastrone olabilir. Perfore apandisitte saptandığı zaman opere edilmelidir. Perforasyon en sık lümenin obstrükte olduğu yerin distalinden olmaktadır. Vakaların çoğunda perforasyon sınırlandırılır. Eğer sınırlandırılamazsa generalize peritonite ilerler.

Plastrone apandisitte ise fizik muayene sağ alt kadranda ele sınırları tam belirlenemeyen kitle saptanır. Bu olguların anamnezinde semptomların varlığı genelde 4 günden uzundur. BT ile tanı konulabilir. Apse yoksa medikal tedaviyle tedavi edilip yaklaşık 6-8 hafta sonra elektif appendektomi planlanılabilir. Apendiks apsesinde peruktan drenaj denenebilir.

## GEBELİKTE AKUT APANDİSİT

Akut apandisitin insidansı gebelikte artış göstermez. Yaklaşık 2000 gebelikte 1 görülür. Gebelikte uterusun büyümesiyle apendiksin lokalizasyonunda değişiklik olur. Apendiks dışa ve yukarı doğru itilir. Lökosit sayısı tanıya çoğu kez yardımcı olmaz. Akut apandisitte fetal ölüm yaklaşık %5, perfore akut apandisitte ise %25 civarıdır. Gebeliğin erken dönemlerinde laparoskopik appendektomi yapılabilir.

## AİDS VE HİV ENFEKSİYONU OLAN OLGULARDA AKUT APANDİSİT

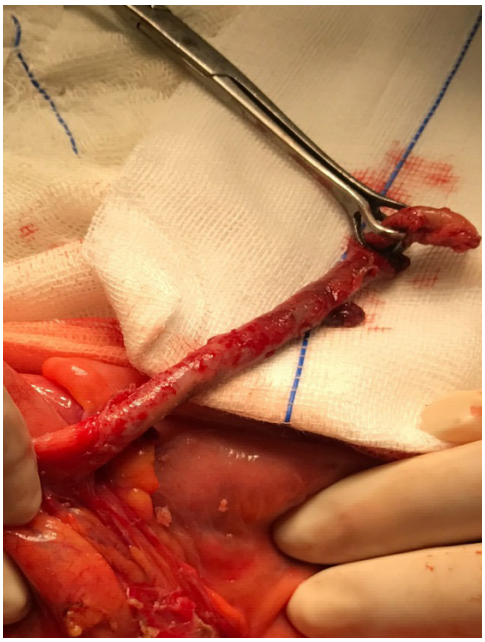
Aids ve HİV(+) olan olgularda akut apandisit nedeni diğer popülasyondaki olgulara benzerlik gösterir. Bazı vakalarda sitomegalovirüs veya kaposi sarkomu gibi hastalıklara sekonder olarak gelişen fırsatçı enfeksiyonlara sekonder olarak gelişebilir. Genellikle diğer popülasyonla aynı bulguları olsada bu grupta çoğunlukla lökositoz saptanmaz. Tanı konan olguya duruma göre yeterli hidrasyon ve

elektrolit dengesizliği sağlandıktan sonra opere edilmelidir. Açık veya laparoskopik appendektomi yapılabilir.

## TEDAVİ

## AÇIK APPENDEKTOMİ

Komplikasyonsuz akut apandisitte insizyon en sık Mc Burney noktasından Mc Burney insizyon nadirende Davis-Rockey insizyon yapılır. Mc Burney noktası spina iliaka santerior superior ile umblikus arasındaki dik çizgi üzerinde, göbeğe 2/3 oranında uzaklıktadır. Kesinin 1/3 lük kısmı Mc Burney noktasının üst kısmında, 2/3 lük kısmı alt kısmındadır. Apendikse ulaşmanın en kolay yolu önce çekumun bulunmasıdır. Çekum bulunduktan sonra teniaların son bulduğu nokta bulunur. Burası apendiksin kökünün olduğu yerdir. Bazende lateralden meiale doğru parmakla yapılan süpürme haraketiyle apendiksin ucu saptanabilir. Apendiks bulunduğu zaman appendektomi yapılır (Şekil 2) .



**Şekil 2**: Açık appendektomi

Appendektomide yapışıklıklar ayrıştırılıp apendiks mesodan ayrılır. Apendiks kökü bağlanıp, çekuma pürse dikişi atılıp appendektomi sonrası güdük gömülerek üzerine mesoplasti eklenir. Ooerasyonda akut apandisit saptanmazsa önce çekum ve mesenter dikketli muayene edildikten sonra terminal ileumdan itibaren incelemeye başlanır. Meckel divertiküli araştırılır. Kadınlarda pelvik organlar muayene edilir. Aynı zamanda üst karında bulunan organlarda dikkatli muayene edilir.

## LAPAROSKOPİK APPENDEKTOMİ

Laparoskopik appendektomi hasta sırt üstü yatar pozisyonda, orta derecede trendelenburg da, hafif sola dönük pozisyonda yapılır. Mesane boşatılması önerilir. Cerrah hastanın solunda yer alır. Yeterli pnömoperitoneum oluşturulur. Göbek altından tek portla yapılabildiği gibi, Göbek altından bir trokar, pubisin sağ ve sol yanındanda birer trokar olmak üzere üç trokarlada yapılabilir. Yeterli karın eksplorasyonu yapıldıktan sonra apandisit bulunur. Mesodan elektrokoagülasyon veya termokoagülasyon ile cerrahın tercihine göre ayrıştırılır. Apendiks kökü bağlanıp kesilir. Apendiks kökü hazır düğüm malzemeleriyle (endoloop) ile bağlanabilir. Daha sonra distal kısmıda kapatılıp kesilir. Appendektomi tamamlandıktan sonra tercihe göre güdük septik bir solüsyonla dezenfekte veya koterize edilebilir. Komplike olmayan apandisit 10 luk trokardan yakalama pensiyle çıkarılabilir. Eğer kompilke veya frajil olduğu düşünülüyorsa endoskopik poşet içine konularakta çıkarılabilir.

Laparoskopik appendektominin en önemli avantajı apendiks lokalizasyonunun doğru,kolay saptamak ve batının eksplorasyonunu daha detaylı yapılabilmesidir. Obes hastalarda uzun trokarlarla patolojiye rahat ulaşımda sağlamaktadır. Aynı zamanda göreceli olarak insizyonel herni riskinin daha az olduğu sayılabilir.

## APPENDEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

En sık rastlanan komplikasyon yara infeksiyonudur. Yara infeksiyonu insidansı yaklaşık %2-3 dür. İntraabdominal abse de yaklaşık %0,01 inde saptanır. Bunlar dışında saptanan komplikasyonlar hemoraji, organ yaralanması, ileus, peritonit, güdük kaçağı olarak sayılabilir.

## KAYNAKLAR


1. Sarr MG: Skandalakis cerrahi anatomi: modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri. Apendiks 841-846, 2008.
2. Lee SL, Walsh AJ, Ho HS. Computed tomography and ultrasonography do not improve and delay the diagosis and treatment of acute appendicitis. Arch Surg 136:556-562.2001.
3. Katkouda N, Friedlander MH, Grant SW, Achanta KK, Essani R, Paik P, Velmahos G, Campos G, Mason R, Mavor E. Intraabdominal abscess rate after laparoscopic appendectomy. Am J Surg 2000;180:456-461.
4. Schwartz SS, Daly FG. Prıncıples of surgery: cerrahinin ilkeleri. Apendiks 1403-1415,1999
5. Fallon WF, Newman JS, Fallon GL, et al: The surgical management of intra-abdominal inflammatory conditions during pregnanc. Surg Clin North Am 75:1,1995.
6. Guidry SP, Poole GV: the anatomy of appendicitis. Am Surg 60:68,1994.
7. Kelly KA, Sarr MG, Hinder RA. Mayo kliniği gastrointestinal sistem cerrahisi. Apandisit 525-532,2004.
8. Barie PS: Management of complicated intra-abdominal infections. J Chemother 11:464-477, 1999.

9. Slim K, Pezet D, Chipponi J: Laparoscopic or open appendectomy? Critical review of randomized, controlled trials . Dis Colon Rectum 41:398-403, 1998.

10. Avcı C, Avtan L. Videoskopik cerrahi: Laparoskopik torakoskopik pelvioskopik artroskopik temel ve ileri teknikler. Laparoskopik appendektomi. 274-287, 2006.

11. Shirmer BD, Schmicg RE, Dix J, Edge SB. Laparoscopic versus traditional appendectomy for suspected appendicitis. Am J Surg 1993;165670-75.

12. Mompean JAL, Campos RR, Paricio PP. Laparoscopic versus open appendocomy: a prospective assessment. Br J Surg 1994;81:133-135.

13. Sayek İ. Temel cerrahi. Akut apandisit. 1191-1196, 2004.

14. Sabiston, Tekstbookof Surgery. 16th ed. Philadelphia, WB. Saunders;2001,pp:916-927.

CHAPTER 33

# PEYNİRLERDE PATOJEN MİKROORGANİZMALARIN VARLIĞI VE HALK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

**Yasin AKKEMİK[1], Kemal Kaan TEKİNŞEN[2]**

## GİRİŞ

Peynir, dünyanın birçok yerinde, özellikle inek, koyun, keçi, manda gibi hayvanların sütlerinden ve/veya bunların karışımından üretilen ve onlarca çeşidi bulunan, besin değeri yüksek bir süt ürünüdür. İlk olarak ne zaman üretildiği tam olarak bilinmese de, bazı hayvanların evcilleştirilmesinden sonra, günümüzden yaklaşık 7000 yıl kadar önce, sütün hayvan mide ya da derileri içerisinde taşınması sırasında tesadüfen oluşan ekşi sütten yapıldığı tahmin edilmektedir (Tekinşen, 2000). IDF'nin 2012 verilerine göre, 2011 yılı içerisinde dünya genelinde yaklaşık 19 milyon ton peynir üretilmiştir. Bazı peynir çeşitlerinin ilk kayıt tarihleri tablo 1'de, ülkelere göre peynir üretimleri ise tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1**: Bazı peynir çeşitlerinin ilk yapım tarihlerine ilişkin bilgiler (Scott, 1986)

| Çeşit | Tarih | Çeşit | Tarih |
|---|---|---|---|
| Gorgonzola (İtalya) | 897 | Cheddar (İngiltere) | 1500 |
| Schabzieger (İsviçre) | 1000 | Permesan (İtalya) | 1579 |
| Roquefort (Fransa) | 1070 | Gouda (Hollanda) | 1697 |
| Maroilles (Fransa) | 1174 | Gloucester (İngiltere) | 1783 |
| Schwangenkase (Almanya) | 1178 | Stilton (İngiltere) | 1785 |
| Grana (İtalya) | 1200 | Camembert (Fransa) | 1791 |
| Taleggio (İtalya) | 1282 | St.Paulin (Fransa) | 1816 |

( ): Ülke

**Tablo 2**: Bazı ülkelerde 2011 yılı peynir üretim miktarları (IDF, 2012).

| Ülke | Peynir Üretimi (1000 ton) | Ülke | Peynir Üretimi (1000 ton) |
|---|---|---|---|
| Mısır | 620 | Afrika | 578 |
| Nijerya | 9 | Güney Afrika | 47 |
| Okyanusya | 606 | Zimbabve | 2 |
| Yeni Zellanda | 257 | Avusturya | 349 |
| Türkiye | 519 | Asya | 981 |
| İsrail | 125 | İran | 260 |
| Çin | 20 | Japonya | 45 |

1 S.Ü Karapınar Aydoğanlar MYO
2 S.Ü Veteriner Fakültesi

| | | | |
|---|---|---|---|
| Güney Kore | 4 | Hindistan | 8 |
| Kanada | 330 | Amerika | 4807 |
| İzlanda | 7 | Meksika | 275 |
| Güney Amerika | 1388 | Brezilya | 675 |
| Arjantin | 521 | Şili | 90 |
| Uruguay | 61 | Kolombiya | 41 |
| AB | 8634 | Almanya | 2196 |
| Fransa | 1930 | İtalya | 1094 |
| Hollanda | 750 | Polonya | 650 |
| İngiltere | 359 | Danimarka | 276 |
| Yunanistan | 190 | İrlanda | 180 |
| Avusturalya | 160 | İspanya | 130 |
| Çek Cumhuriyeti | 110 | Litvanya | 104 |
| İsveç | 103 | Finlandiya | 101 |
| Belçika | 76 | Macaristan | 69 |
| Romanya | 62 | Estonya | 41 |
| Slovakya | 32 | Letonya | 28 |
| Rusya | 425 | Ukrayna | 255 |
| Belarus | 149 | Norveç | 84 |
| Hırvatistan | 30 | | |

Peynir yapımı, çiğ sütün fermantasyon yoluyla korunmasının bir sonucu olarak gelişmiştir. Laktobasil, streptokok ve laktokoklar gibi sütte faydalı doğal floranın bulunması veya bu organizmaların starter kültür olarak doğrudan eklenmesi, süt ürünlerini muhafaza eder ve birçok durumda bakteriyel patojenlerle rekabete girerler. Süt ve süt ürünleri, günlük diyette, sağlık açısından çok önemli yer tutsa da, gıda kaynaklı patojenlerin ana kaynağı olabilirler (Oliver, Jayarao, & Almeida, 2005). Patojenik mikroorganizmalar çiğ süte direkt olarak kandan (sistemik enfeksiyon) ya da meme enfeksiyonlarından (mastitis) bulaşabildiği gibi, indirekt olarak da sağım sırasında ya da sağımdan sonra dışkıdan, hayvan derisinden, çevreden vb. bulaşabilir (Verraes, et al., 2015). Etkin bir pastörizasyon işlemi sütten patojenleri uzaklaştırır, fakat peynir üretimi sırasında patojenler ile kontamine olmuş ekipmanların kullanılması ya da enfekte bir çalışanın olması peynirin patojenler ile kirlenmesine sebep olabilir (Oliver, Jayarao, & Almeida, 2005).

Bazı peynir çeşitlerinin özellikleri, mikrobiyal patojenlerin büyüme ve hayatta kalma potansiyelini belirlemektedir. Örnek olarak, olgunlaşmamış yumuşak peynirler ve olgunlaşmış sert peynirler verilebilir. Bu iki peynir çeşidi karşılaştırıldığında, patojenlerin büyüme ve hayatta kalma riski olgunlaşmamış yumuşak peynirlerde daha yüksektir; içerik ve su aktivitesinin (aw) yüksek olması, peynirleri mikrobiyolojik olarak güvensiz hale getirir. Her ne kadar peynirler gıda kaynaklı hastalık salgınları ile ilişkilendirilmiş olsa da, dünyanın dört bir yanından toplanan epidemiyolojik kanıtlar, bu durumun nadiren gerçekleştiğini göstermektedir. (De Buyser, Dufour, Maire, & Lafarge, 2001) (Gould, Mungai, & Behravesh, 2014).

2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre, süt ürünleri, Avrupa Birliği'nde gıda kaynaklı salgınların başlıca etkenleri arasında gösterilmemiştir, fakat birkaç va-

kada da rol oynamışlardır (Tablo 3). Polonya'da bir Listeria salgınının, Slovakya'da bir Salmonella salgınının ve birçok veroteksik *Escherichia coli* (VTEC) salgınının peynirden kaynaklandığı ve birkaç *Campylobacter* salgınının sütten kaynaklandığı doğrulanmıştır (Picon, 2018). Gıda veya yemden kaynaklı olan ve insan sağlığına ciddi şekilde tehlikeye atan risklerin derhal iletilmesine yönelik bir ağ olan Gıda ve Yem için Hızlı Uyarı Sistemi (RASFF), tüm Avrupa Üye Devletleri, İsviçre, İzlanda, Lihtenştayn ve Norveç, EFSA ve Avrupa Komisyonu'nu (EC) kapsamaktadır. Süt ürünleri kaynaklı birçok bildirim (Tablo 4) 2015 RASFF faaliyet raporuna dahil edilmiştir (Picon, 2018).

Tablo 3: Avrupa Birliği üyesi ülkelerde 2013 yılında süt ürünleri kaynaklı gerçekleşen salgınlar (EFSA-ECDC, 2015).

| Patojen | Doğrulanmış İnsan Vakaları | Ölüm Oranı | Süt Ürünü |
|---|---|---|---|
| *Listeria* | 1736 | %15.60 (191) | Peynir |
| VTEC | 6043 | %0.36 (13) | Peynir |
| *Salmonella* | 85268 | %0.14 (59) | Peynir |
| *Campylobacter* | 214779 | %0.05 (56) | Süt |

Tablo 4: RASFF'in 2015 yılı verilerine göre, süt ürünlerinde gıda zehirlenmesi vakaları (EC, 2016)

| Patojen | Miktarı | Gıda Ürünü | Ülke | Doğrulanmış İnsan Vakaları |
|---|---|---|---|---|
| *Listeria monocytogenes* | $6x10^3$ kob/gr | Çiğ inek sütünden üretilmiş peynir | Fransa | 1 |
| VTEC (O26) | | Çiğ inek sütünden üretilmiş peynir | İrlanda | 2 |
| *Salmonella enteritidis* | 25gramında var olması | Çiğ sütten üretilmiş Reblochon peynir | Fransa | 15 |
| *Staphylococcal enterotoxin* | | Çiğ inek sütünden üretilmiş peynir | Fransa | 114 |

Kontamine süt ürünlerinin tüketilmesinden sonra bir hastalığın gelişimi, suşun patojenisitesine, yutulan mikroorganizmaların sayısına, yutulduğu anda tüketicinin sağlık durumuna vb. çeşitli faktörlere bağlıdır. Gençler, yaşlılar, gebeler ve immun yetmezliğe sahip kişiler *L. monocytogenes* gibi bazı patojenler için sağlıklı kişilere göre daha yüksek bir enfeksiyon riskine sahiptirler (Picon, 2018). EFSA BIOHAZ Paneline göre *Salmonella, Campylobacter* ve Verotoksijenik *Escherichia coli* düşük sayılarda hastalığa neden olabilir ve 3 puan alır; *L. monocytogenes, Brucella, Mycobacterium bovis* ve *Streptococcus*'un patojenik türleri hastalığa neden olmak için çoğalmak zorundadırlar ve 2 puan alırlar ve *Staphylococcus aureus*'un yeterince toksin üretebilmesi için yüksek sayılara (genellikle 5 kob/ g'den yüksek) ulaşması gerekir ve 1 puan almışlardır (EFSA, 2013).

## PEYNİRLERDE HALK SAĞLIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Peynirlerde halk sağlığını etkileyen faktörler; fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehlikelerden oluşabilir. Bakteriyel patojenler, *Salmonella enterica, Listeria mo-*

*nocytogenes, Staphylococcus aureus* ve patojenik *Escherichia coli;* özellikle Shiga toksini üreten patotipleri, peynirin güvenliği için en büyük riski oluşturmaktadır (De Buyser, Dufour, Maire, & Lafarge, 2001) (Leuschner & Boughtflower, 2002). Peynirlerin patojenik bakterilere karşı güvenilir kalmasını sağlayan faktörler; sütün kalitesi, kullanılan starter kültür, laktik asit bakterilerinin peynir yapımı sırasında gelişimi, kontrollü pH, lor pişirme, tuz ekleme, olgunlaşma koşullarının kontrolü ve peynirin olgunlaşması sırasında meydana gelen diğer değişimlerdir (Johnson, Nelson, & Johnson, 1990c). Bazı teknolojiler de, (Örn; patojenleri inhibe edici maddeler üreten starter kültürlerin kullanımı) bakteriyel patojenlerin büyümesi için engeller oluşturmak için fırsatlar sağlayabilir. Çiğ süt peynirleri üreticileri için ürün güvenliğini sağlamak için sistematik bir yaklaşımın olması özellikle önemlidir.

## PEYNİRLERDE VARLIĞI MUHTEMEL PATOJEN MİKROORGANİZMALAR

### Staphylococcus aureus

*Staphylococcus* düşük su aktivitesi (aw), düşük pH ve yüksek tuz konsantrasyonlarında üreyebilen, gram pozitif, fakültatif anaerobik, kokoid şeklinde bir bakteridir. *S. aureus,* mastitisin en yaygın bakteriyel ajanlarından biridir (Le Marechal, Thiery, Vautor, & Le Loir, 2001).

*S. aureus* gıda zehirlenmesi, stafilokokal enterotoksinler (SE) içeren gıdaların alınmasından kaynaklanır. En az 21 SE türü tanımlanmıştır, bunlardan bazıları (SEI - SEI, SER, SES ve SET) kusmaya sebep olur (Cretenet, Even, & Le Loir, 2011). SE'ler pastörizasyona dayanıklıdırlar (Le Loir, Baron, & Gautier, 2003). Semptomlar arasında ani başlayan bulantı, kusma, abdominal kramp ve ishal vardır (Rosengren, Fabricius, Guss, Sylven, & Lindqvist, 2010)

*S. aureus,* çiğ süt ile üretilen peynirlerde en sık görülen patojendir (De Buyser, Dufour, Maire, & Lafarge, 2001) Çiğ veya pastörize sütlerden yapılan peynirlerin neden olduğu çeşitli salgınlar belgelenmiştir (Cretenet, Even, & Le Loir, 2011). Peynir yapımında, 10°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda ve/veya zayıf starter kültür aktivitesinde sütün depolanması, *S. aureus* üremesi ve stafilokokal zehirlenmelerin oluşmasında sorumlu ana faktörlerdir. *S. aureus* seviyeleri peynir olgunlaşması sırasında azalmaya meyillidir ve tam olarak olgunlaşmış peynirde bulunmayabilir, ancak SE'ler mevcut olabilir (Cretenet, Even, & Le Loir, 2011).

Her çeşit peynirde toksin üretimiyle ilişkili riskin azaltılması için hem çiğ sütte hem de pastörize edilmiş sütte *S. aureus*'un düşük seviyelerde olmasını sağlamak gerekmektedir (Hamama, El Hankouri, & El Ayadi, 2002) (Delbes, Alomar, Chougui, Martin, & Montel, 2006).

Çiftlik yapımı peynirler üzerinde yapılan araştırmalar, enterotoksijenik *S. aureus*'un çiğ süt ile üretilmiş taze peynirlerde sık sık endişe verici düzeyde bulunduğunu ortaya koymuştur (Rosengren, Fabricius, Guss, Sylven, & Lindqvist, 2010) (Jakobsen, Heggebo, Sunde, & Skjervheim, 2011). Starter kültürlerin kullanımı çiğ süt ile üretilmiş taze peynirlerde *S. aureus* seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür (Rosengren, Fabricius, Guss, Sylven, & Lindqvist, 2010). Yaklaşık

7.3 Log kob / ml *S. aureus* içeren sütle hazırlanan yumuşak peynirlerde, patojen seviyeleri imalat sonrasında yaklaşık 8,5 Log kob/g değerine ulaşmış ve depolama sırasında önemli bir azalma göstermemiştir (Lopez-Pedemonte, Brinez, Roig-Sagues, & Guamis, 2006)

### *Escherichia coli*

*Escherichia coli*, memelilerin intestinal sisteminde yer alan, gram negatif, fakültatif anaerobik, çubuk şeklinde bir bakteridir. Birçok yüksek oranda adapte olmuş virülant *E. coli* klonları, mukozal bir bölgeye kolonileşerek, konakçı savunmasını önleyebilir ve konakta hasara neden olabilir (Karper, Nataro, & Mobley, 2004).

Peynir üreticileri için özellikle Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) Shiga benzeri toksinler, Stx1 ve Stx2 üretme yeteneğine sahiptir. *E. coli* O157: H7 gibi Enterohemorajik *E. coli* (EHEC), artmış virülans ve potansiyel olarak yüksek mortaliteye sahip STEC'in bir alt kümesidir. Enterohaemorajik *E. coli* (EHEC) salgınlarına toksin üreten suşlar (STEC veya VTEC olarak da bilinir) neden olur ve birçok gıda ile ilişkilendirilmiştir. Toksinin sistemik emilimi hemorajik kolit, kanlı olmayan diyare, hemolitik üremik sendrom ve hatta ölüme yol açabilir. O157: H7 serotipinin suşları en önemli VTEC patojenleridir, ancak O26 ve O111 serogrupları gibi diğer serotipler de hastalığa neden olabilir (Karper, Nataro, & Mobley, 2004). *E. coli* O157: H7 için enfeksiyöz dozun <100 organizma olduğu düşünülmektedir (Strachan, Doyle, Kasuga, Rotariu, & Ogden, 2005) Sığırlar VTEC için ana rezervuar olarak tanımlanmıştır ve Avrupa'da sütte VTEC ve *E. coli* serotip O157: H7 için tahmini frekanslar sırasıyla % 0 ile % 5.7 arasında ve % 0 ile % 2 arasındadır (Claeys, et al., 2013). Küçükbaş hayvanlar da VTEC'i barındırabilir. Pastörizasyon VTEC'yi tahrip etmiştir ve patojen, sıcaklıkta ve kötü üretim koşullarında meydana gelse de, pastörize soğutulmuş sütlerde yetişemez (Claeys, et al., 2013).

Farklı çeşitlerde peynirlerde *E. coli* O157: H7'nin var oluşu üzerinde yapılan çalışmalar sayısızdır. Süzme peynirinde, *E. coli* O157: H7 düzeyleri üretim sürecinde 100 kat artmış, fakat lor ve peynir altı suyunun pişirilmesinde ölüm meydana gelmiştir (Arocha, McVey, Loder, Rupnow, & Bullerman, 1992). Sütte $10^4$ kob / ml'de inoküle edilen *E. coli* O157: H7, Camembert ve Beyaz Peynirin'nın üretim sürecinde hayatta kalmış ve depolama süresince (sırasıyla 65 ve 75 gün) çoğalmıştır (Ramsaran, Chen, Brunke, Hill, & Griffiths, 1998). $10^5$ kob/ml'de *E coli* O157: H7 ile aşılanmış pastörize edilmemiş sütten yapılan Mozzarellada, 80 ° C'de patojen tamamen tahrip edilmiş, ancak 70 ° C'de sadece 10 kat azalma sağlamıştır (Spano, Goffredo, Beneduce, Tarantino, Dupuy, & Massa, 2003). *E coli* büyümesinin, pişirme sıcaklığından ve asit oranından etkilendiği, ancak kullanılan starter kültürden veya çiğ sütün kendi mikroorganizmalarından etkilenmediği görülmüştür (Masoud, Vogensen, Lillevang, Abu Al-Soud, Sorensen, & Jakobsen, 2012)

### *Salmonella* spp.

*Salmonella*, genellikle glikozdan gaz üreten, tek karbon kaynağı olarak sitrat kullanan ve genellikle laktoz kullanamayan, flagelları ile hareket edebilen, gram

negatif, fakültatif anaerobik, çubuk şeklinde, semptomatik veya asemptomatik fekal dökülme ile ortaya çıkan, ruminant hayvanları enfekte eden (Ryser, Applied dairy microbiology, 2001) ve sütün fekal kontaminasyonu sonucu insanlarda gıda kaynaklı salmonellosise sebep olan bir mikroorganizmadır (El-Gazzar & Marth, 1992).

*Salmonella enterica ssp. enterica serovars enteritidis* ve *typhimurium*, insanlarda görülen gıda kaynaklı hastalıkların en sık bildirilen nedenlerinden biridir. Patojen içeren yiyecekleri tükettikten sonra sindirim sistemine girer, ince bağırsakta yetişir ve enterokolit ile sonuçlanan iltihaplanmaya neden olur. Semptomlar (karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma, üşüme ve ateş) genellikle kontamine yiyecekler yedikten 12 ila 36 saat sonra ortaya çıkar ve 2 ila 6 gün sürer (Gravani, 1984)

Çoğu çalışma, dökme tank sütlerinde %1'in altında *Salmonella spp* sıklığını bildirmektedir (Claeys, et al., 2013). Amerika Birleşik Devletleri ve Fransa'da peynirden kaynaklanan çeşitli *Salmonella* salgınları bildirilmiştir (Doyle, 2015).

Genel olarak, peynir tüketimiyle ilişkili salmonelloz salgınları, enfekte bir süreden çiğ veya yetersiz pastörize edilmiş süt kullanımına bağlanmaktadır (Johnson, Nelson, & Johnson, 1990b) (El-Gazzar & Marth, 1992) (Maguire, et al., 1992) (Rampling, 1996) (Cody, et al., 1999) (De Valk, et al., 2000) (Heaghebaert, et al., 2003) (Austin, et al., 2008). Ayrıca iyi üretim uygulamaları (GMP) kurallarına uymamak ve yetersiz kontrol programlarının uygulanması da salmonelloz salgınları ile ilişkilidir (Fontaine, Cohen, Martin, & Vernon, 1980). İyi üretim uygulamalarına uyulmadığı takdirde; ekipmanlar tarafından (Hedberg, et al., 1992), diğer çiftlik hayvanları (Örneğin tavuk) tarafından (Ellis, et al., 1998), hasta çalışanlar tarafından (Allerberger, et al., 2000) çapraz kontaminasyona sebep olabilir.

Süzme peynirlerde *Salmonella*, 43.3°C ve 46.1°C'lik pişirme sıcaklıklarını canlılığını sürdürmüştür, ancak 51.7°C'den 54.4°C'ye kadar olan sıcaklıklarda canlı kalamamışlardır. 4.4°C'de saklanan süzme peynirlerde *Salmonella* seviyelerinde herhangi bir düşüş gözlenmemiştir (McDonough, Hargrove, & Titsler, 1967). *Salmonella*'nın 4C°'de 90 güne kadar ya da 10°C ve 21°C'de 30 güne kadar olan süreler ile hayatta kaldığı belirtilmiştir (Shrestha, Grieder, McMahon, & Nummer, 2011b). %5 veya %10 NaCl ile pastörize manda sütünden üretilen ve 4 ila 6 kob/ml *Salmonella typhi* ile aşılanmış Domiati peynirinde, *S. Typhi*'nin hayatta kalma süreleri sırasıyla düşük ve yüksek NaCI'li peynirlerde 34 ve 16 gün olmuştur (Naguib, Sabbour, & Nour, 1979).

## Listeria monocytogenes

*Listeria*, doğada yaygın olarak bulunan Gram-pozitif, fakültatif anaerobik, psikrotrofik, katalaz pozitif, çubuk şeklinde bir bakteridir (Warriner & Namvar, 2009). *Listeria* cinsi, 19 tür ve 6 alt türden (www.bacterio.net) oluşur, ancak sadece *L. monocytogenes* ve *L. ivanovii* patojeniktir.

*L. monocytogenes* iki hastalık türüne neden olabilir: invazif sistematik bir hastalık ve ateşli bir gastroenterit (Warriner & Namvar, 2009). Gastroenterit, sağlıklı bireylerde bir ila yedi gün arasında sürer ve *L. monocytogenes* (> 8 kob) kontamine gıda tüketildikten sonra ortaya çıkar. Semptomlar birkaç gün içinde kaybolsa da, *L. monocytogenes* birkaç hafta boyunca dökülebilir (Drevets & Bronze, 2008).

İnvaziv hastalık çeşidi esas olarak gençler, yaşlılar, gebeler ve immun sistem yetersizliği olanları etkiler. Duyarlı bireylerde hastalığa neden olmak için gerekli doz 100–1000 hücre arasında olduğu düşünülmektedir. *L. monocytogenes* gastrointestinal epiteli istila edebilir ve daha sonra lenfatik sistem ile karaciğer ve dalağa geçebilir. Sinir sistemine ve plasental bariyere geçerek septisemi, ensefalit, menenjit ve ölü doğuma neden olabilir (Drevets & Bronze, 2008). Listeriosis insidansı düşük olmasına rağmen, savunmasız popülasyonlardaki yüksek morbidite ve mortalite oranları, *L. monocytogenes*'i en önemli gıda kaynaklı patojenlerden biri haline getirmektedir (Warriner & Namvar, 2009).

Dünya genelinde yapılan sayısız araştırmanın bir araya getirdiği veriler, dökme çiğ inek sütünün yaklaşık % 2.2-3.8'inin *L. monocytogenes* içerdiğini göstermektedir (Farber & Peterkin, 1991) (Ryser, 2007). Mevcut olduğunda, çiğ sütteki seviyeler genellikle çok düşüktür (<1 ila 1.0 Listeria/mL) (Beckers, Soentoro, & Delfgou van Asch, 1987) (Lovett, Francis, & Hunt, 1987) (D'Amico, Groves, & Donelly, 2008b). *L. monocytogenes* çevre streslerine tolerans gösterir, 0,4 ve 45°C arasındaki sıcaklıklarda artış gösterir, ayrıca su aktivitesi (aw) ve pH değerleri sırasıyla 0.90 ve 0.97 ile 4.3 ve 10 arasındadır (Farber & Peterkin, 1991) (Nolan, Chamblin, & Troller, 1992) (Ryser, Applied dairy microbiology, 2001). *L. monocytogenes* ayrıca %10'a kadar tuz konsantrasyonlarında gelişebilmektedir ve aylarca soğutmada %26'ya kadar tuz konsantrasyonlarında hayatta kaldığı bilinmektedir (Ryser, 2001).

*Listeria*, pastörizasyon ile etkisiz hale getirilir, bu nedenle işlenmiş süt ürünlerinin *Listeria* ile kontaminasyonu büyük olasılıkla süt fabrikası ortamından pastörizasyon sonrası meydana gelmektedir. Aslında, çok sayıda araştırma, zemin, drenaj, dondurucu, işleme odaları (özellikle girişler), paspaslar, ayak banyoları vb. dahil olmak üzere süt fabrikası ortamında *Listeria spp* varlığını belgelemektedir (Pritchard, Beliveau, Flanders, & Donnelly, 1994) (Pritchard, Flanders, & Donnelly, 1995) (Sutherland & Porritt, 1996) (Wagner, Maderner, & Brandl, 1996) (Kabuki, Kuaye, Wiedmann, & Boor, 2004) (Makino, et al., 2005) (D'amico & Donnelly, 2008) (D'Amico & Donnelly, 2009).

Listeriyoz salgınlarına karışan gıdalar; yüksek proteinleri, orta derecede su aktiviteleri (aw) ve düşük mikroflorası nedeniyle, hazır yemek etleri, yumuşak peynir ve deniz ürünleridir. *L. monocytogenes*'in düşük sıcaklıkta büyüyebildiği, biyofilm oluşturduğu ve saniterlere direnç gösterebilme yeteneği, gıda işleme ortamlarından elimine edilmesini çok zorlaştırmaktadır (Marchand, de Block, de Jongh, Coorevits, Heyndrickx, & Herman, 2012).

*L. monocytogenes*'in peynirdeki var oluşu, üretim, olgunlaşma ve depolama sırasında pH ve sıcaklık koşullarına bağlıdır. Beyaz peynir *L. monocytogenes* gelişimini desteklememektedir (Papageorgiou & Marth, 1989a). Mozzarellada, 3-4 dakika boyunca 77°C'de su içinde (6,2 × $10^4$ kob/g ihtiva eden) pıhtıyı eritmek patojenin tamamen yok olmasına neden olmuştur (Buazzi, Johnson, & Marth, 1992). *L. monocytogenes* seviyeleri Camembert üretimi sırasında 10 kat artmış, olgunlaşmanın ilk 18 günü boyunca azalmıştır (Ryser & Marth, 1987b). Cheddar'da, üretim sırasında L. monocytogenes'in büyümesi uygun asit gelişimi ile engellenmiştir (Ryser & Marth, 1987a). Düşük tuzlu Cheddar'ın üretim sonrası kontaminasyonu bile *L. monocytogenes*'in gelişimini desteklememiştir (Shrestha,

Grieder, McMohan, & Nummer, 2011a). Doğal olarak kontamine olmuş çiğ süt çiftliklerinde Cheddar, *L. monocytogenes* hiçbir zaman 20 kob/g'yi aşmamıştır ve beş aylık olgunlaşma sonrasında tespit edilememiştir (Dalmasso & Jordan, 2014). Parmesan peynirinin olgunlaşması sırasında *L. monocytogenes* seviyeleri diğer sert peynirler için bildirilenlere göre neredeyse doğrusal ve daha hızlı azalmıştır ve 2–16 haftalık olgunlaşma sonrasında saptanmamıştır (Yousef & Marth, 1990).

### *Campylobacter* spp.

*Campylobacter*, amino asitlerden veya trikarboksilik asit çevrimi ara maddelerinden enerji elde eden bir veya iki flagella ile hareket eden, spiral görünüşlü, gram-negatif, mikroaerofilik, çubuk şekilli bir bakteridir. Yabani ve çiftlik hayvanlarının gastrointestinal kanallarında yaygın olarak bulunur ve çevrede de oldukça yaygındır (Picon, 2018). *Campylobacter* süt sığırlarında sık olmayan bir mastit nedenidir, ancak asemptomatik hayvanların dışkıları, dökme tank süt kirlenmesinin ana kaynağı olarak kabul edilmektedir (Ruegg, 2003). Çoğu çalışma, dökme tank sütünde %0 ile%6 arasında bir *Campylobacter* frekansı bildirmektedir (Claeys, et al., 2013).

*Campylobacter* ile kontamine süt ve süt ürünleri tüketimi, sporadik kronik gastrit, enterokolit ve septisemi vakaları ile karakterize edilen gıda kaynaklı bir hastalığa neden olur. *Campylobacter* ilişkili Guillain-Barré sendromu gibi patolojik sonuçlar doğurabilir (Oliver, Jayarao, & Almeida, 2005). Termofilik (42°C'de büyüyebilir) *Campylobacter* suşları (*C. jejuni, C. coli, C. lari* ve *C. upsaliensis*) insanlarda en sık görülen bakteriyel gastroenterit ajanlardır (Kwan, et al., 2008) Tetrasiklin ve florokinolonlara dirençli suş türlerinin meydana gelmesi, ortaya çıkmakta olan bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (Doyle, 2015).

*Campylobacter*, 2005 yılından beri AB'de insanlarda en sık bildirilen gastrointestinal bakteriyel patojen olmuştur. Broyler eti, en yaygın bulaşma kaynağı olarak tanımlanmıştır. Bunu takiben diğer kanatlı etleri ve ürünleri ile süt ve süt ürünleri takip eder (Picon, 2018).

### Mikrobiyal Kaynaklı Diğer Riskler

Peynirler ve diğer fermente gıdalar, gıda zehirlenmesi olaylarının ajanları olan, yüksek seviyelerde biyolojik aminler (BA) içerebilirler (Halasz, Baratha, Simon-Sarkadi, & Holzapfel, 1994).

Sütlü gıdalardaki en önemli BA'lar tiramin, histamin (sırasıyla tirozin ve histidin enzimatik dekarboksilasyonu ile üretilir), putresin (ornitin dekarboksilasyon veya agmatin deaminasyon yoluyla sentezlenir) ve az miktarda kadaverindir (lizin dekarboksilasyonundan kaynaklanır). Sütün içinde bulunan gram-negatif bakteriler (çoğunlukla *Enterobacteriaceae*), histamin, putresin ve kadaverin üretebilmektedir. Bununla birlikte, peynirdeki ana BA üreticileri çoğunlukla LAB'dır (Fernandez, Hudson, Korpela, & de los Reyes-Gavilan, 2015). BA üretmeyen starter kültürlerin (Crow, Curry, & Hayes, 2001) kullanımı, pastörize veya yüksek basınçlı işleme tabi tutulmuş sütün peynir yapımında kullanımı (Novella-Rodrigues, Veciana-Nogues, Trujillo-Mesa, & Vidal-Carou, 2002) veya çiğ süt peynirlerinde yüksek basınçlı işleme (Calzada, Del Olmo, Picon, Gaya, & Nunez, 2013) peynirde BA birikimini azaltmak için stratejiler olarak önerilmiştir.

Mikotoksinler karsinojenik, tremorojenik, hemorajik, teratojenik ve dermatitik olduğu bildirilen bazı filamentöz mantarlar tarafından sentezlenen ikincil metabolitlerdir (Sweeney & Dobson, 1998). Süt ürünlerindeki mevcudiyeti, süt ürünleri üzerindeki küflerin büyümesi yoluyla, emziren hayvanlar tarafından kontamine yemlerin alınması veya doğrudan kontaminasyon sonucu olabilir. Çeşitli peynirlerden izole edilen *Penicillium* ve *Aspergillus* cinslerinin türlerinin çok çeşitli mikotoksinler ürettiği gösterilse de, peynirdeki olgunlaşma sıcaklıkları ve karbonhidrat içeriği mikotoksin üretimi için uygun değildir. Ancak, mikotoksinlerin peynirdeki varlığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (Himery, et al., 2014).

## SONUÇ

Süt ve süt ürünleri, özellikle de onlarca çeşidi olan peynirler, gerek besin içeriği gerekse de kontaminasyonlara açık olması sebebiyle patojenlerin yaşaması ve çoğalması için uygun ortam oluşturmaktadırlar. Süt ürünlerindeki patojenlerin varlığını sınırlamak ve halk sağlığını korumak için çeşitli kontrol önlemlerinin alınması zorunludur. Bu önlemler;

1. Çiftliklerde kontaminasyonu önlemek için ortam hijyeni en üst seviyede tutulmalıdır.
2. Süt sıcaklıkları patojenlerin çoğalmasını önlemek için mümkün olduğunca düşük seviyelerde tutulmalıdır.
3. Süt işleme sırasında, patojenlerin çoğalmasını kısıtlamak için etkili starter kültürler kullanılmalıdır.
4. Peynir üretiminde ısıl işlem görmüş sütler kullanılmalıdır.
5. Peynir üretiminden sonra, gıda güvenliğinin sağlanabilmesi için tüketiciye sunulana kadar düşük sıcaklıklarda muhafaza edilmelidir.
6. Kullanılan malzemelerin temizliği ve dezenfeksiyonu sağımdan satışa kadar büyük önem taşımaktadır.

Tüm bu önlemleri yerine getirmek için, İyi Hijyen Uygulamaları, İyi Üretim Uygulamaları, ISO22000 Gıda Güvenliği Yönetim Sistem, HACCP vb. programları etkin bir şekilde uygulamak ve sürdürmek gerekmektedir. Uygulanan etkin programlar sayesinde kaliteli ve sağlık açısından zararlı olmayan peynirlerin üretilebileceği ve halk sağlığının korunabileceği öngörülmektedir.

## Kaynakça

1. Allerberger, F., Kreidl, P., Dierich, M. P., Klingsbichel, E., Jenewein, D., Mader, C., et al. (2000). Salmonella enterica serotype Oranienburg infections associated with consumption of locally produced tyrolean cheese. *Euro Surveill.* , 123-126.
2. Arocha, M. M., McVey, M., Loder, S. D., Rupnow, J. H., & Bullerman, L. (1992). Behaviour of hemorrhagic Escherichia coli O157:H7 during the manufacture of Cottage cheese. *Journal of Food Protection* , 379-381.
3. Austin, C., Saatholf-Huber, L., Bordson, M., Dobbins, C., Gross, C., Marishta, K., et al. (2008). Outbreak of multidrug-resistant Salmonella enterica serotype Newport infections associated with consumption of un pasteurized Mexican-style aged cheese-Illniosis, March 2006-April 2007. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* , 432-435.

4. Beckers, H. J., Soentoro, P. S., & Delfgou van Asch, E. H. (1987). The occurrence of Listeria monocytogenes in soft cheeses and raw milk and its resistance to heat. *Int. J. Food Microbiol.* , 249-256.

5. Buazzi, M. M., Johnson, M. E., & Marth, E. H. (1992). Fate of Listeria monocytogenes during the manufacture of Mozzarella cheese. *Journal of Food Protection* , 80-83.

6. Calzada, J., Del Olmo, A., Picon, A., Gaya, P., & Nunez, M. (2013). Reducing biogenic amineproducing bacteria, decarboxylase acitivity and biogenic amines in raw milk cheese by high pressure treatments. *Applieed and Environmental Microbiology.* , 1277-1283.

7. Claeys, W., Cardoen, S., Daube, G., De Block, J., Dewettinck, K., Dierick, K., et al. (2013). Raw or heated cow milk consumption: Review of risks and benefits. *Food Control* , 251-262.

8. Cody, S. H., Abbott, S. L., Marfin, A. A., Schulz, B., Wagner, P., Robbins, K., et al. (1999). Two outbreaks of multidrugresistant Salmonella serotype Typhimurium DT104 infections linked to raw-milk cheese in northern California. *Jama* , 1805-1810.

9. Cretenet, M., Even, S., & Le Loir, Y. (2011). Unveiling Staphylococcus aureus enterotoxin production in dairy products: a review of recent advances to face new challenges. *Dairy Science & Technology* , 127-150.

10. Crow, V., Curry, B., & Hayes, M. (2001). The ecology of non-starter lactic acid bacteria (NSLAB) and their uses as adjuncts in New Zealan Cheddar. *International Dairy Journal.* , 275-283.

11. Dalmasso, M., & Jordan, K. (2014). Absence of growth of Listeria monocytogenes in naturally contaminated Cheddar cheese. *Journal of Dairy Research.* , 46-53.

12. D'Amico, D. J., & Donnelly, C. W. (2009). Detection, isolation, and incidence of Listeria spp. in small-scale artisan cheese processing facilities: a methods comparison. *J. Food Prot.* , 2499-2507.

13. D'amico, D. J., & Donnelly, C. W. (2008). Enhanced detection of Listeria spp. in farmstead cheese processing environments through dual primary enrichment, PCR, and molecular subtyping. *J. Food Prot.* , 2239-2248.

14. D'Amico, D. J., Groves, E., & Donelly, C. W. (2008b). Low incidence of foodborne pathogens of concern in raw milk utilized for farmstead cheese production. *J. Food Prot.* , 1580-1589.

15. De Buyser, M. L., Dufour, B., Maire, M., & Lafarge, V. (2001). Implication of milk and milk products in food-borne disease in France and in different industrialized countries. *Int. J. Food Microbiol* , 1-17.

16. De Valk, H., Delarocque-Astagneau, E., Colomb, G., Pie, S., Goddard, E., Vailland, V., et al. (2000). A community-wide outbreak of Salmonella enterica serotype Typhimurium infection associated with eating a raw milk soft cheese in France. *Epidemiol. Infect.* , 1-7.

17. Delbes, C., Alomar, J., Chougui, N., Martin, J. F., & Montel, M. C. (2006). Staphylococcus aureus growth and enterotoxin production during the manufacture of uncooked, semihard cheese from cows' raw milk. *Journal of Food Protection* , 2161-2167.

18. Doyle, M. E. (2015). Multidrug-resistant pathogens in the food supply. *Foodborne Pathogens and Disease.* , 261-279.

19. Drevets, D. A., & Bronze, M. S. (2008). Listeria monocytogenes: epidomiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immınology Medical Microbiology* , 151-165.

20. EC. (2016). *The rapid alert system for food and feed-2015 annual report.* RASSF.
21. EFSA. (2013). *Scientific opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 1 (outbreak data analysis and risk ranking of food/pathogen combinations).* EFSA Journal.
22. EFSA-ECDC. (2015). *The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013.* EFSA Journal.
23. El-Gazzar, F. E., & Marth, E. H. (1992). Salmonellae, salmonellosis, and dairy foods: a review. *J. Dairy Sci.* , 2327-2343.
24. Ellis, A., Preston, M., Borczyk, A., Miller, B., Stone, P., Hatton, B., et al. (1998). A community outbreak of Salmonella Berta associated with a soft cheese product. *Epidemiol. Inpect* , 29-35.
25. Farber, J. M., & Peterkin, P. I. (1991). Listeria monocytogenes, a food-borne pathogen. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* , 476-511.
26. Fernandez, M., Hudson, J. A., Korpela, R., & de los Reyes-Gavilan, C. G. (2015). Impact on human health of microorganisms present in fermented dairy product: An overview. *BioMed Research İnternational.*
27. Fontaine, R. E., Cohen, M. L., Martin, W. T., & Vernon, T. M. (1980). Epidemic Salmonellosis from cheddar cheese: surveillance and prevention. *Am. J. Epidemiol.* , 247-253.
28. Gould, L., Mungai, E., & Behravesh, C. (2014). Outbreaks attributed to cheese: differences between outbreaks caused by unpasteurized pasteurized dairy products, United States, 1198-2011. *Foodborne Pathog. Dis* , 545-551.
29. Gravani, R. B. (1984). Salmonellosis-Salmonella food poisoning. *Dairy Food Sanitation* , 227.
30. Halasz, A., Baratha, A., Simon-Sarkadi, L., & Holzapfel, W. (1994). Biogenic amines and their production by microorganisms in food. *Trends in Food Science and Technology.* , 42-49.
31. Hamama, A., El Hankouri, N., & El Ayadi, M. (2002). Fate of enterotoxigenic Staphylococcus aureus in the presence of nisin-producing Lactococcus lactis strain during manufacture of Jben, a Moroccan traditional fresh cheese. *Int. Dairy J.* , 933-938.
32. Heaghebaert, S., Sulem, P., Deroudille, L., Vanneroy-Adenot, E., Bagnis, O., Bouvet, P., et al. (2003). Two outbreaks of Salmonella enteritidis phage type 8 linked to the consumption of Cantal cheese made with raw milk, France, 2001. *Euro Surveill* , 151-156.
33. Hedberg, C. W., Korlath, J. A., D'Aoust, J. -Y., White, K. E., Schell, W. L., Miller, M. R., et al. (1992). A multistate outbreak of Salmonella javiana and Salmonella oranienburg infections due to consumption of contaminated cheese. *JAMA* , 3203-3207.
34. Himery, N., Vasseur, V., Coton, M., Mounier, J., Jany, J. -L., Barbier, G., et al. (2014). Filamentous fungi and mycotoxin in cheese: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* , 437-456.
35. IDF. (2012). *The world dairy situation.* Brussels: International Dairy Federation.
36. Jakobsen, R. A., Heggebo, R., Sunde, E. B., & Skjervheim, M. (2011). Staphylococcus aures and Listeria monocytogenes in Norwegian raw milk cheese production. *Food Microbiology* , 492-496.
37. Johnson, E. A., Nelson, J. H., & Johnson, M. (1990b). Microbiological safety of cheese made from heat-treated milk. Part II. Microbiology. *J. FDood Prot.* , 519-540.

38. Johnson, E., Nelson, J., & Johnson, M. (1990c). Microbiological safety of cheese made from heat-treated milk, part 111. Technology, discussion, recommendations, bibliography. *J. Food Prot.* , 610-623.

39. Kabuki, D. Y., Kuaye, A. Y., Wiedmann, M., & Boor, K. J. (2004). Moleculer subtyping and tracking of Listeria monocytogenes in Latin-style freshcheese processing plants. *J. Dairy Sci.* , 2803-2812.

40. Karper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. (2004). Pathogenic Escherichia coli. *Nature Reviews Microbiology* , 123-140.

41. Kwan, P. S., Birtless, A., Bolton, F. J., French, N. P., Robinson, S. E., Newbold, L. S., et al. (2008). Longitudinal study of the molecular epidemiology of Campylobacter jejuni in cattle on dairy farms. *Applied on Environmental Microbiology.* , 3626-3633.

42. Le Loir, Y., Baron, F., & Gautier, M. (2003). Staphylococcus aureus and food poisoning. *Genetics and Molecular Research* , 63-76.

43. Le Marechal, C., Thiery, R., Vautor, E., & Le Loir, Y. (2001). Mastitis impact on technological properties of milk and quality of milk products. *Dairy Science & Technology* , 247-282.

44. Leuschner, R., & Boughtflower, M. (2002). Laboratory-scale preparation of soft-cheese artificially contaminated with low levels of Escherichia coli O157, Listeria monocytogenes and Salmonella enterica serovars typhimiurium, enteritidis and dublin. *J. Food Prot* , 508-514.

45. Lopez-Pedemonte, T., Brinez, W. J., Roig-Sagues, A. X., & Guamis, B. (2006). Fate of Staphylococcus aureus in cheese treated ultrahigh pressure homogenization and high hydrostatic pressure. *Journal of Dairy Science* , 4536-4544.

46. Lovett, J., Francis, D. W., & Hunt, j. M. (1987). Listeria monocytogenes is raw milk: detection, incidence and pathogenicity,. *J. Food Prot.* , 188-192.

47. Maguire, H., Cowden, J., Jacob, M., Rowe, B., Roberts, D., Bruce, J., et al. (1992). An outbreak of Salmonella dublin infection in England and Wales associated with a soft unpasteurized cows' milk cheese. *Epidemiol. Infect.* , 389-396.

48. Makino, S. I., Kawamoto, K., Takeshi, K., Okada, Y., Yamasaki, M., Yamamoto, S., et al. (2005). An outbreak of food-borne listeriosis due to cheese in Japan, during 2001. *Int. J. Food Microbiol.* , 189-196.

49. Marchand, S., de Block, J., de Jongh, V., Coorevits, A., Heyndrickx, M., & Herman, L. (2012). Biofilm formation in milk production and processing environments: influence on milk quality and safety. *Comprehensive Reviews in Food Science and Safety.* , 133-147.

50. Masoud, W., Vogensen, F. K., Lillevang, S., Abu Al-Soud, W., Sorensen, S. J., & Jakobsen, M. (2012). The fate of indigenous microbiota, starter cultures, Escherichia coli, Listeria innocua and Staphylococcus aureus in Danish raw milk and cheeses determined by pyrosequencing and quantitative real time (qRT)-PCR. *International Journal of Food Microbbiology* , 192-202.

51. McDonough, F. E., Hargrove, R. E., & Titsler, R. P. (1967). The fate of Salmonella in the manufacture of cottage cheese. *Journal of milk and Food Techonology* , 354-357.

52. Naguib, M. M., Sabbour, M. M., & Nour, M. M. (1979). The effect of rate and initial count of Salmonella typhi in Domiati cheese-milk on its longevity during pickling. *Archiv fur Lebensmittelhygiene.* , 150-151.

53. Nolan, D. A., Chamblin, D. C., & Troller, J. A. (1992). Minimal water activity levels for growt and survival of Listeria monocytogenes and Listeria innocua. *Int. J. Food Microbiol* , 323-335.

54. Novella-Rodrigues, S., Veciana-Nogues, M. T., Trujillo-Mesa, A. J., & Vidal-Carou, M. C. (2002). Profile of biogenic amines in goat cheese made from pasteurized and pressurized milks. *Journal of Food Science.* , 2940-2944.

55. Oliver, S., Jayarao, B., & Almeida, R. (2005). Foodborne pathohens in milk and dairy farm environment: food safety and public healty implication. *Foodborne Pathogens and Disease* , 115-129.

56. Papageorgiou, D. K., & Marth, E. H. (1989a). Fate of Listeria monocytogenes during the manufacture, ripening and storage of Feta cheese. *Journal of Food Protection.* , 52-87.

57. Picon, A. (2018). Cheese microbial ecology and safety. P. Papademas, & T. Bintsis içinde, *Global Cheesemaking Technology.* USA: John Wiley & Sons, Ltd.

58. Pritchard, T. J., Beliveau, C. M., Flanders, K. J., & Donnelly, J. W. (1994). Increased incidence of Listeria species in dairy processing plants having adjacent farm facilities. *J. Food Prot.* , 770-775.

59. Pritchard, T. J., Flanders, K. J., & Donnelly, C. W. (1995). Comparison of the incidence of Listeria on equipment versus environmental sites within dairy processing plants. *Int. J. Food Microbiol.* , 375-384.

60. Rampling, A. (1996). Raw milk cheeses and Salmonella. *Brit. Med. J.* , 67-68.

61. Ramsaran, H., Chen, J., Brunke, B., Hill, A., & Griffiths, M. W. (1998). Survival of bioluminescent Listeria monocytogenes and Escherichia coli O157:H7 in soft cheeses. *Journal of Dairy Science* , 1810-1817.

62. Rosengren, A., Fabricius, A., Guss, B., Sylven, S., & Lindqvist, R. (2010). Occurrence of foodborne pathogens and characterization Staphylococcus aureus in cheese produced on farm-dairies. *International Journal of Food Microbiology* , 263-269.

63. Ruegg, P. L. (2003). Pratical food safety interventions for dairy production. *Journal of Dairy Science.* , 1-9.

64. Ryser, E. T. (2001). Applied dairy microbiology. E. H. Marth, & J. L. Steele içinde, *Public Health Concerns.* New York: Marcel Dekker, Inc.

65. Ryser, E. T. (2007). Incidence and behavior of Listeria monocytogenes in unfermented dairy products. E. H. Marth, & E. T. Ryser içinde, *Listeria, Listeriosis and Food Safety.* (s. 358-367). New York, NY: Marcel Dekkel, Inc.

66. Ryser, E. T., & Marth, E. H. (1987a). Behaviour of Listeria monocytogenes during the manufacture and ripening of Cheddar cheese. *Journal of Food Protection.* , 7-13.

67. Ryser, E. T., & Marth, E. H. (1987b). Fate of Listeria monocytogenes during the manfactur and ripening of Camembert cheese. *Journal of Food Protection.* , 372-378.

68. Scott, R. (1986). *Cheesemaking practis.* London: Applied science publisher.

69. Shrestha, S., Grieder, J. A., McMahon, D. J., & Nummer, B. A. (2011b). Survival of Salmonella serovars introduced as a post-aging contaminant during storage of low-salt Cheddar cheese at 4, 10, and 21 degress C. *Journal of Food Science.* , 316-621.

70. Shrestha, S., Grieder, J. A., McMohan, D. J., & Nummer, B. A. (2011a). Survival of Listeria monocytogenes introducedas a post-aging contaminant during the storage of low-salt Cheddar cheese at 4, 10, and 21 degrees C. *Journal of Dairy Science.* , 4329-4335.

71. Spano, G., Goffredo, E., Beneduce, L., Tarantino, D., Dupuy, A., & Massa, S. (2003). Fate of Escherichia coli O157:H7 during the manufacture of Mozzarella cheese. *Letters in Applied Microbiology* , 73-76.

72. Strachan, N. J., Doyle, M. P., Kasuga, F., Rotariu, O., & Ogden, I. D. (2005). Dose response modeling of Escherichia coli O157 incorporating data from foodborne and

environmental outbreaks. *Int. J. Food Microbiol* , 35-47.

73. Sutherland, P., & Porritt, R. (1996). Dissemination and ecology of Listeria monıocytogenes in Australian dairy factory environments. *Food Australia.* , 172-178.
74. Sweeney, M. J., & Dobson, A. D. (1998). Mycotoxin production by Aspergillus, Fusarium and Penicillium species. *International Journal of Food Microbiology.* , 141-158.
75. Tekinşen, O. C. (2000). *Süt ürünleri teknolojisi.* Konya: Selçuk Üniversitesi Basımevi.
76. Verraes, C., Vlaemynck, G., Weyenberg, S. V., Zutter, L. D., Daube, G., Sindic, M., et al. (2015). A review of the microbiological hazards of dairy products made from raw milk. *International Dairy Journal* , 32-50.
77. Wagner, M., Maderner, A., & Brandl, E. (1996). Random amplification of polymorphic DNA for tracing and moleculer epidomiology of Listeria contamination in cheese plant. *J. Food Prot.* , 384-389.
78. Warriner, K., & Namvar, A. (2009). What is the hysteria with Listeria? *Trends in Food Science and Techonology.* , 245-254.
79. Yousef, A. E., & Marth, E. H. (1990). Fate of Listeria monocytogenes during the manufacture and ripening of Parmesan cheese. *Journal of Dairy Sicience.* , 3351-3356.

CHAPTER 34

# GASTROİNTESTİNAL PEPTİDLER VE MOTİLİTE

**Aliye Sağkan ÖZTÜRK**[1]

## 1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

### 1.1. Gİ kanal;

Gİ kanal insanlarda, ağızla başlayan ve anüsle son bulan 8 metrelik bir tüptür. Diğer canlı türlerinde ise farklı uzunluk ve anatomik yapıya sahip olan Gİ kanal, yutak ile mide arasındaki muskuler yapılı bir tüp olan özofagusu içermektedir. Gİ kanalın başlıca organları mide, ince ve kalın barsaklar, pankreas ve safra kesesidir. Bu organların hepsi yiyecek ve içeceklerin alınması ile başlayan ve feçes ile bunların atılımına kadar süren sindirim süreçleri içerisinde görevlidir. Yiyeceklerin sindirimi ve emilimi, GİS yani mide-barsak kanalında oluşan koordineli çalışmaların bir sonucudur. Bu işlevlerin koordinasyonu ve düzenlenmesi, safra asitleri, bikarbonat, sindirim enzimleri ve hidroklorik asit gibi sıvıların sekresyon ve inhibisyonlarını sağlayan hormonlara bağlıdır (Barrett ve ark., 2010; Burtis ve Bruns, 2014).

### 1.2. Sindirim Süreci;

Sindirim süreci nörojenik, gastrik ve bağırsak fazlarından oluşmaktadır (Burtis ve Bruns, 2014).

*Nörojenik (vagal) faz*, (1) görme, (2) koku ve (3) gıdayı tatma ile başlatılır. Bunların hepsi önce serebral korteksi ve ardından vagal çekirdeği stimule ederek, pepsinojen, HC1 ve gastrin salgılanmasına neden olur.

*Gastrik faz*, gıda alımı sonrası midedeki gerilme ile başlar. Parietal hücrelerin vagus siniri tarafından doğrudan stimülasyonu, antrumun lokal olarak gerilmesi ve antral hücrelerin vagus siniri tarafından uyarılmasıyla gastrin salınması ve böylece parietal hücrelerden HCI salınmasına neden olur. Gastrin salınımı, pilorik bölgeye giren gıda tarafından gastrik HCl'nin neredeyse nötralizasyonu (pH 5 ila 7) ile stimüle edilir.

*Barsak fazı;* İncebağırsağın motilitesi sayesinde besin maddeleri pankreas ve safra salgısı ile karışır, oluşan kimus duodenumdan kolona doğru ilerletilir. Bu sayede bir yandan emilim gerçekleşirken bir yandan da emilmeyen maddeler uzaklaştırılır. İncebağırsağın transit zamanı yaklaşık 2-4 saattir. İncebağırsakta görülen hareket şekilleri aşağıdaki gibidir;

a. ***Segmentasyon****: İncebağırsağın en sık görülen hareket tarzı olup yaklaşık 1-2 cm'lik bir bağırsak segmentinde kasılma meydana gelmesi ile kimus hem ileri hem de geriye doğru hareket etmesini sağlar. Kasılma*

1 Doç.Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,Veteriner Fakültesi,İç Hastalıkları AD. Antakya/Hatay

*sonlandığında kimus yine eski yerine döner, bu hareket sayesinde kimus pankreas sıvıları ve safra ile karışır ve emilim yüzeyi ile temas etmiş olur.*

b. ***Peristaltizm:*** *Peristaltizm tüm incebağırsakta görülen bir harekettir ancak kısa segmentlerde meydana gelen bu hareketin kimusun taşınmasındaki rolü kısıtlıdır. Bu hareketlerin meydana gelmesi incebağırsak lumeninin gerilmesine bağlıdır ve incebağırsağa gelen besin maddeleri bağırsak duvarının gerilmesine ve myenterik pleksusun uyarılmasına neden olur.*

c. ***Migrasyon:*** *Emilimin olmadığı ve emilimden geriye kalan kimustan barsağın temizlenmesini sağlayan bir hareket olup mideden başlar ve kolona kadar devam ederek incebağırsakta bakteri çoğalmasını da kısmen engellemiş olur (Ganong, 2003; Hasler, 2003).*

Vitamin ve mineralleri içeren pek çok besin, suyun aktif olarak absorbe edildiği ve elektrolit dengenin düzenlendiği kalın bağırsaklara geçene kadar absorbe edilmektedir. Bu süreçler dışkının oluşumunun tamamlanması ile son bulur (Field, 2003).

## 2. GIS DÜZENLEYİCİ PEPTİDLER VE MOTİLİTE

Mide bağırsak sistemi, vücudun en büyük endokrin organıdır ve aynı zamanda diğer bölgelerden salınan pek çok hormonun işlevini yaptığı bir hedef organdır. GİS'de hormon sentezleyen hücrelere enteroendokrin hücreler adı verilir. GI düzenleyici peptidler, pankreatik adacıklardan (örneğin somatostatin) veya mide-bağırsak mukozasındaki endokrin hücrelerden (örneğin CCK) salınırlar. Bu peptitlerin birçoğu (VIP ve somatostatin gibi) enterik sinirlerde ve merkezi sinir sisteminde bulunur ve GIS'in nöroendokrin kontrolünde önemli role sahiptirler. Birçoğu (örneğin, sekretin ve gastrin), uzak hücrelere etki eder iken, bazıları nörotransmitter olarak işlev görürler veya bitişik hücreler üzerinde lokal (parakrin) etkilere sahiptir. Kısaca bu hormonlar mide ve bağırsaklarda hareketlilik, sekresyon, sindirim ve absorpsiyonu etkilerler. Mide barsak sistemi dışında safra akışını ve pankreas hormonlarının salgılanmasını da düzenler ve damar duvarlarının esnekliği ile kan basıncını ve kalp debisini de etkilerler. Gİ peptidler ile Gİ-hipotalamik yolaktaki herhangi bir bozukluk, besin alımının normal kontrolünde bozulma ve obeziteye neden olan pek çok mekanizmanın açıklanmasına yeni anlayışlar getirerek katkı sağlamaktadır (Barrett ve ark., 2010; Burtis ve Bruns, 2014).

Gİ hormonlar ayrıca, hücrenin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu, apoptozis ve gen ekspresyonunu etkileyerek, Gİ homeostazisi düzenlerler. Bu biyolojik sürecin kontrolündeki bozukluklar GI neoplazmaların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (Rozengurt ve Walsh 2001, Hur ve ark 2006).

Gİ motilite esas olarak beyin-bağırsak peptidleri yani humoral hormonlar tarafından hem merkezi sinir sistemi hem de periferik enterik sinir sisteminden sinir vericileri olmak üzere iki faktörle düzenlenir. Bu peptidler beyin-bağırsak etkileşiminin bir parçası olan santral sinir sistemi yoluyla Gİ hareketliliğin düzenlenmesinde rol oynar (Rogers ve ark., 1996; Gue ve Bueno, 1996).

Gİ peptitler motilitenin düzenlenmesinde GİS'in farklı bölgeleri üzerine etki ederek sindirim ve emilim faaliyetlerinin devamını sağlarlar. Proksimal midede, kolesistokinin (CCK), gastrin ve sekretin kasılmaları inhibe ederek intragastrik basıncı azaltır ve sıvıların gastrik boşalmasını yavaşlatır. Yine gastrik inhibitör polipeptid (GIP), glukagon ve vazoaktif intestinal peptid (VIP)'de aynı etki ile mide boşalmasını yavaşlatabilmektedir. Aksine, motilin proksimal gastrik kasılmaları arttırır ve sıvıların gastrik boşalmasını hızlandırır. Distal midenin kasılmaları gastrin, CCK ve motilin tarafından uyarılır ve sekretin, GIP ve VIP ile inhibe edilir. Distal mide kasılmalarının bu hormonlarla modülasyonu, midede sindirim faaliyetlerini ve katı gıdaların boşalmasını etkileyebilir. Pyloric kasılmalar, gastrin tarafından bloke edilir, CCK ve sekretin ile güçlendirilir. İnce bağırsakta CCK, gastrin, motilin, VIP ve glukagon kasılmaları uyarırken, sekretin kasılmaları inhibe eder. Yine ince bağırsaklarda CCK ve motilin geçişi hızlandırırken VIP ve glucagon yavaşlatır. Açlık sırasında ortaya çıkan gastroduodenal kasılmaların döngüsel tekrarları plazmada motilin konsantrasyon artışı ile, gıda alımı sonrası kasılmalar ise gastrin ve CCK'nin eksojen uygulaması ile artırılabilir (Harvey 1975).

Motilite disfonksiyonu, mide ve ince bağırsaktaki geçişte hızlanma veya gıda ve sıvıların Gİ kanaldan emilimi için geçen zamanın kısalmasıdır. Kolonik motilitededeki bozulma sekum ve rektumdan geçişi hızlandırır. Sigmoid kolon, rektosignomid kavşak veya rektumdaki anormal motilite dışkı çıkışında kontrolün kaybolmasına neden olabilir. Bozulan motilite sadece bağırsak geçişinde hızlanma ve diyareye neden olmaz aynı zamanda zayıf motilite ve bağırsak durgunluğuna da neden olup bakteriyal aşırı üremeyle sonuçlanabilir. İritabl bağırsak hastalığı (İBS), karsinoid sendrom, troidin medullar karsinoması, VIP sekrete eden tümör, zollinger ellison sendromu (dumping syndrome) ve giardiosis gibi hastalıklarda özellikle bağırsaklarda motilitede disfonksiyon meydana gelmektedir (White and Truax, 2007).

GI peptidler yapılarındaki benzerliklerine, göre gastrin ve CCK içeren gastrin ailesi, sekretin, glukagon, glukagon like peptit (GLP), GIP ve VIP içeren sekretin ailesi ve motilin ve ghrelin hormonunu içeren motilin ailesinden oluşan üç farklı enteroendokrin aileyi içerir (White ve Porterfield 2013).

**3.1. Gastrin:** Mide antrumundaki G hücreleri tarafından üretilen gastrin, parietal hücrelerden asit sekresyonunu uyaran bir hormon olarak dolaşımda bulunur (Rozengurt ve Walsh 2001, Hur ve ark 2006). Gastrin ayrıca neoplastik dönüşüm gibi anormal ve diğer normal biyolojik olaylarda rol oynar (Floor ve ark. 1991).

Gastrinin ana görevi gastrik asit ve pepsin sekresyonunu artırmak olsa da mide, incebağırsak ve kolon mukozanın büyümesini stimule eder. Gastrin, antral motiliteyi, enzim bakımından zengin pankreas sıvılarının ve pepsinojenlerin salgılanmasının yanı sıra sekretin, insülin, asetilkolin, somatostatin ve pankreatik polipeptit (PP) gibi Gİ hormonlarının salınmasını da uyarmaktadır (McArthur ve Feldman 1989). Intraluminal mide pH'ı, gastrin üretimini ve salgılanmasını düzenleyen ana faktördür. Artan gastrik pH seviyeleri serum gastrin düzeylerini arttırırken, düşen pH seviyeleri gastrik D hücrelerinde somatostatin üretimine

neden olur (Burtis ve Bruns, 2014). Asidik ortamda, pepsinojenler hızla aktif proteolitik enzim olan pepsine dönüştürülür. Yemek mideye girdiği zaman midenin kasılmaları ile karıştırılır. Gastrinin de dahil olduğu çeşitli Gİ hormonlar, hem sinirsel hem de lokal stimülasyon yoluyla salınır ve sindirim ve emilimini düzenlemek için Gİ kanalının çeşitli bölgeleri üzerinde hareket eder (Holst ve ark., 1992). Gastrin salgılanması, sindirilmiş proteinler, lipidler ve gastrik HCl ile temas eden üst duodenum mukozası tarafından (Vadokas ve ark., 1997) ve daha az olarak gastrik gerilme, protein bakımından zengin gıdalar ve serum kalsiyum seviyelerinin yükselmesi ile uyarılmaktadır (Dockray, 2001).

Nervus vagus gastrik asit sekresyonu ve gastrin salınımı için merkezi rolü olan bir sistemdir. Vagal düzenlenme pariyetal hücrelerden M3 kolinerjik reseptörlerin uyarımı ile histamin salınımını uyarır ve bunun sonucunda endokromafin benzeri hücreler ve G hücrelerinden gastrin salınımı gerçekleşir (Debas ve Carvajal 1994). Inman ve ark (1990) vagotominin asit salınımını azalttığı, bununla birlikte parietal hücre kitlesi veya gastrin hücre kitlesi üzerine etkileri hakkındaki bilgilerin yeterli düzeyde olmadığını ifade etmişlerdir. Aynı araştırıcılar trunkal vagatomi uyguladıkları köpeklerde serum gastrin konsantrasyonlarının önemli oranda arttığını ancak antral gastrin hücre kütlesisinin normal köpeklere göre önemli ölçüde farklı olmadığını ifade etmişlerdir.

**2.2. Kolesistokinin (CCK)-Pankreozimin:** Çoğunlukla duodenum ve jejunumdaki I hücreleri tarafından salgılanır ve dolaşımdaki yarı ömrü 5 dakikadır. Yağ, protein ve HCI varlığına cevap olarak duodenumdan serbest bırakılan bu hormon kaynaklı asetilkolin salınımının aracılık ettiği safra kesesi kasılması ve pankreatik enzimlerden zengin bir sekresyonun meydana gelmesine neden olur (Grider 1994). Bu sebeple pankreozimin olarak da adlandırılmaktadır. CCK salgısı incebağırsak mukozasına temas eden peptid, amino asitler, ve yağ asitleri ile artar. Ayrıca enterokinaz ve glukagon sekresyonunu artırır. Negatif feed back mekanizması ile salınan CCK hormonun konsantrasyonu incebağırsak mukozasına temas eden peptid, aminoasitler, ve yağ asitlerinin ortadan kalkması ile düşer. CCK salınımı ayrıca somatostatin ve pankreatik peptid tarafından inhibe edilir. Pankreatik asiner hücreler tarafından salınan bir proteaz olan tripsin, CCK salgılayan peptidi hidrolize eder (Liddle, 1995).

CCK gastrik boşalmayı önlediği ve mide hareketliliğinin fizyolojik düzenlenmesinde rol oynadığı, mide asidi salgısını azaltarak ince bağırsakta sindirime aracılık ederek motiliteyi artırdığı ifade edilmesine rağmen, CCK'nin sıvıların mide boşalmasını kontrol ettiği ancak katı bileşenlerin kontrol edemediğide ifade edilmektedir (Beglinger 1994). Ek olarak CCK'nın distal mideyi etkileyerek gastrik boşalmayı düzenleyebileceğide Schwizer ve ark (1997) tarafından ortaya konulmuştur.

CCK, hem nörotransmitter hem de hormonal fonksiyonlara hizmet eden bir beyin-bağırsak peptididir. Kolonik myenterik gangliyon, submukozal gangliyon ve düz kaslara ayrılan sinir liflerinde de bulunan (Larsson ve Rehfeld 1979) CCK seviyeleri ve kolonik motor aktivitesi oral gıda alımından sonra artmaktadır. Bu nedenle CCK'nın, gastrokolonik yanıt olarak adlandırılan kolonik motor aktivitesinde postprandiyal yani gıda alımı sonrası artışa aracılık ettiği düşünülmektedir (Niederau ve ark 1992).

**2.3. Sekretin:** Gastrik asit tarafından duodenumun uyarılması ile buradaki S hücrelerinden salgılanır. Pankreastan bikarbonat sekresyonunu arttırır. CCK'nin safra kesesi kasılması ve pankreatik sekresyonlar üzerindeki etkisini iyileştirir. Gastrik asit sekresyonunu inhibe eder. Sekretin sekresyonu incebağırsak mukozasının asit ile temasında artar, dolayısıyla mideden gelen asidin nötralizasyonunu sağlar (Afroze ve ark., 2013). Mide tarafından pepsinojen salınımını uyarır, gastrin ve gastrik asit sekresyonunu inhibe eder, gastrik ve duodenal motiliteyi azaltır (Burtis ve Bruns, 2014).

Sekretin GI motilitenin önemli düzenleyicilerindendir (Lu ve Owyang 1995). İnce bağırsakların üst kısmındaki hareketliliği ve özofagus sfinkter basıncını azaltır (Hubel 1972). Sıçanlarda sekretinin gastrik asit sekresyonu ve motiliteyi inhibe etmesi vagal aferent yol ile meydana getirilmektedir (Li ve ark 1998). Pilorik sfinkterin sıkılaştırılması, gastrik motilite ve sekresyonun azaltılmasıyla sekretin, mide içeriğinin ince bağırsaklara geçiş oranını azaltır. Böylece mideden bağırsaklara içeriğin çok hızlı ve birden bire gelmesi engellenmiş olur (http://faculty.etsu.edu/currie/GIThormones.htm).

**2.4. GIP (Gastric inhibitory peptide, Glucose-dependent insulinotropic polypeptid):** Duodenum ve jejunumdaki K hücrelerinden salgılanır. Salgılanması duodenuma glukoz ve yağ girişi ile artar. Yüksek dozlarda gastrik motilite ve sekresyonu baskılar. Böylece midenin yavaşça boşalmasını sağlar ve bu etkiyi motor aktiviteyi orta derecede azaltarak gerçekleştirir. Ayrıca bağırsak hareketliliğini de azaltır ve hiperglisemi varlığında insülin sekresyonunu arttırır (Thorens, 1995). İnsülin salınımını sağlaması nedeni ile inkretin hormon adıda verilmektedir. Bağırsak hareketlerini azaltarak bağırsak glikoz emilimi inhibe eder (Ogawa ve ark 2011). İnsülin salgılanması ile Gİ kanaldaki besinlerin taşınması ve metabolizması için uygun dokuları hazırlanır (Irwin ve Flatt 2013).

**2.5. Glucagon-like peptide (GLP)-1:** İleal mukozada ağırlıklı olarak bulunan L hücrelerinden salgılanır ve üst Gİ motilitenin bir inhibitörü olarak işlev gören "ileal fren" in bir parçası olduğu bilinir (Wettergren ve ark 1993; Holst 2007). GIP'ye benzer şekilde, hiperglisemi sırasında insülin sekresyonunu uyarır ve iki inkretin hormondan biridir (Nauck ve ark 1993b). Ayrıca GLP-1 gastrik boşalmayı ve böylece besinlerin emilerek dolaşıma katılmasını yavaşlatır. Gıda alımı sonrası GLP-1 ile gastrik boşalmanın yavaşlaması glukoz homeostazı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Nauck ve ark 1997). GLP-1'in azaltılmış salgılanması obezitenin gelişmesine katkıda bulunabilir ve abartılı salgılanma postprandial reaktif hipoglisemiden sorumlu olabilir (Holst 2007). GIP ve GLP-1'in benzer fizyolojik koşullar altında salınması nedeniyle insülin sekresyonu üzerinde paralel etkiler göstermelerine rağmen (Nauck ve ark 1993a), GLP-1 nin fizyolojik etkilerinden olan gastrik boşalmayı, glukagon sekresyonunu ve besin alımını inhibe etme özellikleri GIP'de gözlenmemektedir. Her iki inkretin hormonun da sekresyonlarını takiben, başlıca dipeptidil peptidaz IV (DP IV) enzimi tarafından hızla yıkılmaları nedeniyle, GIP ve GLP-1'in yarı ömürleri oldukça kısadır (Güçlü ve İmamoğlu 2007).

**2.6.VIP (vazoaktif intestinal polipeptid):** Bağırsakta ve sinir lifleri boyunca bulunur ve güçlü bir vazodilatatör olup alt özefageal sfinkter, mide ve safra

kesesindeki düz kasların gevşemesine yardımcı olur (Linder ve ark., 1987). Çok sayıda fizyolojik etkisi olan VIP, secretin ve GIP etkileşim halindedir. İncebağırsakta su ve elektrolit salgısı ile bikarbonattan zengin pankreas sıvısının salgılanmasını arttırır. Ayrıca incebağırsak düz kaslarında gevşeme oluşturarak, gastrine bağımlı gastrik asit salgısını inhibe eder (Burtis ve Bruns, 2014). VIP, yaklaşık iki dakika bir yarı ömre sahiptir (Henning ve Sawmiller 2001).

**2.7. Somatostatin:** Somatostatin pilorik antrum, duodenum ve pankreatik adacıklardaki delta hücrelerinden salgılanan, asit salınımını azaltmak için G-proteine bağlı bir reseptör (adenilat siklaazı inhibe eden, dolayısıyla histaminin uyarıcı etkisini etkili bir şekilde antagonize eder) yoluyla asit üreten parietal hücrelere doğrudan etki eden ve gastrin, sekretin ve histamin gibi hormon ve kimyasal mediatörlerin salınmasını önleyerek mide asidi üretimini dolaylı azaltabilen bir hormondur. Pilorik antrumda salınan somatostatin, portal venöz sistemi vasıtasıyla kalbe doğru ilerleyerek, sistemik dolaşıma girer ve inhibe edici etkileri göstereceği yerlere ulaşır. Buna ek olarak, delta hücrelerinden salınan somatostatin, parakrin bir şekilde etki yapabilir (Boron ve Boulpareb 2012; Burtis ve Bruns, 2014). Ayrıca vagal stimülasyonun delta hücrelerinden somatostatin salınımını baskılayarak bu hücreleri somatostatinden arındırdığını gösteren çalışmalar vardır. Zira vagal stimülasyon somatostatinin aksine mide de asit salgısı, histamin gibi maddelerin artışının önemli bir uyarıcısıdır (Debas HT and Carvajal 1994). Bu bağırsak peptidi, mide boşalmasını yavaşlatarak gıdaların bağırsağa geçişini azaltır (http://faculty.etsu.edu/currie/GIThormones.htm).

**2.8. Motilin:** Özellikle duodenum ve jejunumdaki M hücrelerinden salınır. İnce bağırsak ve midede düz kasların kasılmasına neden olarak motilitenin artırılmasını sağlar. Motilin reseptör agonistleri veya antagonistlerinin sindirim sistemi bozukluğu üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalar olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir (Poitras ve Peeters, 2008). Antrum ve duodenum düz kaslarını uyarır ve migrasyon motor kompleks hareketlerinin gerçekleşmesini sağlar. Motilinin etkileri bir diğer GI peptit olan ghrelinin aksine vagal aktiviteye bağlı değildir (Miyano ve ark 2013). Açlık esnasında 1,5-2 saatlik aralıklarda ve nöral uyarı ile ince bağırsak hareketlerini sağlar. Motilin antibakteriyel etkisinden dolayı da kullanılan bir makrolit grubu antibiyotik olan eritromisin ile aynı etkiyi sağlar (Itoh ve ark 1984; Altan ve ark 2018).

**2.9. Ghrelin:** Mideden salgılanana ghrelin hormonu, iştahın düzenlenmesinde sorumlu (Askar ve ark 2018) bir hormon olup "açlık hormonu" olarak adlandırılır. Açlıkta salgısı artar, gıda alımı sonrası baskılanmaktadır. GİS üzerinde en belirgin fizyolojik etkisi motiliteyi artırması ve sekresyonu düzenlemesidir (Sagkan-Ozturk ve ark 2013; Sagkan-Ozturk ve Kontas-Askar 2015; Sagkan-Ozturk ve ark 2016). Bunların dışında antienflamatuar etkileri de vardır (Fujimiya ve ark 2008). Ghrelin bu etkilerini sentral ya da lokal bir yolla ve vagal düzenleme yolu ile gerçekleştirmektedir (Xu ve ark 2013; 2014; Gong ve ark 2014).

Motiline benzer şekilde ghrelin uygulamaları açlık esnasında insanlarda prematüre faz III kontraksiyonları indükler (Tack ve ark 2006). Bazı çalışmalarda, motilinin fonksiyonunu engelleyici faktörler kullanıldığında ve ghrelin uygulandığında, yine gastrik motilitenin ve gastrik kontraksiyonun gerçekleştiği ifade

edilmektedir. Ghrelin'in bu etkisi, vagal sinir aktivitesinin bloke edilmesi ile neredeyse tamamen ortadan kalkmaktadır. Dolayısıyla, ghrelin hormonunun gastrik etkisi büyük oranda vagal sinir yolu ile gerçekleşmektedir (Dornonville de la Cour ve ark., 2004).

## 3. SONUÇ

GİS, ağız yolu ile alınan gıdaların sindirim, emilim ve boşaltım faaliyetlerinin gerçekleştiği çoklu organ sistemlerinden oluşmaktadır. Bütün bunların fizyolojik bir ahenk içerisinde devam etmesi için GIS'de görevli olan peptit hormonlar birbirleri ile sıkı bir ilişki içerisinde çalışmalıdırlar. GI peptidlerin salınımında meydana gelen değişiklikler, motilitede azalma ya da artmaya sebep olabilmektedir. Yine GIS'de motilite ile ilişkili olmayan hastalıklar peptid hormonlardaki değişimlere bağlı meydana gelebildiği gibi bu hormonların değişimlerinin nedeni bazı sindirim sistemi hastalıkları da olabilmektedir.

Sonuç olarak GI peptidlerin motilite üzerine etkilerinin ve birbirleri ile ilişkilerinin detaylı şekilde araştırılmaları, pek çok motilite hastalığının hem etiyolojisi ve hem de patogenezinin açıklanmasına ve yeni tedavi protokollerinin oluşturulmasına ışık tutacaktır.

## 4. KAYNAKLAR


1. Afroze S, Meng F, Jensen K, McDaniel K, Rahal K, Onori P, Gaudio E, Alpini G, Glaser SS. The physiological roles of secretin and its receptor. Ann Transl Med. 2013;1(3):29.
2. Altan S, Donmez K, Altan F, Alkan F. The effects of three different prokinetic drugs on the motility hormones level in lambs with postoperative ileus. Turk J Vet Anim Sci. 2018; 42: 435-440.
3. Askar S, Askar TK, Guzel M. Effect of Mycobacterium bovis infection in cattle on changes in appetite-related hormones.Austral Journal of Veterinary Sciences, 2018; 50(3), 119-123.
4. Barrett KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL. 2010. Ganong's Review of Medical Physiology. Chapter:26 "Overview of Gastrointestinal Function & Regulation". ISBN: 978-0-07-160568-7. Pp:429-450.
5. Beglinger C. Effect of cholecystokinin on gastric motility in humans. Ann N Y Acad Sci. 1994. 23;713:219-25.
6. Boron, Walter F.; Boulpaep, Emile L. Medical Physiology, 2e Updated Edition, 2nd Edition (2nd ed.). Philadelphia, PA: Elsevier. 2012. ISBN 9781437717532.
7. Burtis CA, Bruns DE. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Chapter 38: Gastrointestinal and Pancreatic Diseases. 2014; Pp:726-738.
8. Debas HT and Carvajal SH. Vagal regulation of acid secretion and gastrin release. Yale J Biol Med. 1994; 67(3-4): 145-151.
9. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T. The gastrins: their production and biological activities. Ann Rev Phys 2001; 63:119-139.
10. Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, and Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. Regul Pept. 2004; 120,23–32.
11. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. J Clin Invest. 2003; 111(7): 931–943.

12. Floor MK, Jahangeer S, D'Ambrosio C, Alabaster O. Serum gastrin increases with increasing dietary calcium but not with increasing dietary fat or fiber in Fischer-344 rats. J Nutr. 1991; 121(6):863-8.
13. Fujimiya M, Asakawa A, Ataka K, Kato I, Inui A. Different effects of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on gastroduodenal motility in conscious rats. World J Gastroenterol. 2008; 14: 6318–6326.
14. Ganong WF. Regulation of gastrointestinal function. In Ganong WF, ed. Review of medical physiology, edn 21. McGraw-Hill, 2003; 483-517.
15. Gong Y, Xu L, Guo F, et al. Effects of ghrelin on gastric distension sensitiveneurons and gastric motility in the lateral septum and arcuate nucleus regulation. J Gastroenterol 2014; 49:219–230.
16. Grider JR. Role of cholecystokinin in the regulation of gastrointestinal motility. J Nutr. 1994; 124(8):1334S-1339S.
17. Gué M, Buéno L. Brain-gut interaction. Semin Neurol. 1996; 16(3):235-43.
18. Güçlü M, İmamoğlu Ş. İnkretinler ve Klinik Pratikte Kullanımı (Incretins and usage in Clinical Practice). Turkiye Klinikleri (J Int Med Sci). 2007; 3(3):53-60.
19. Harvey RF. Hormonal control of gastrointestinal motility. Am J Dig Dis. 1975; 20(6):523-39.
20. Hasler WL. Motility of the small intestine and colon. In Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology, edn 4.Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003; 220-248.
21. Henning RJ, Sawmiller DR. Vasoactive intestinal peptide: cardiovascular effects. Cardiovascular Research. 2001; 49(1):27-37.
22. Holst JJ, Orskov C, Seier-Poulsen S. Somatostatin is an essential paracrine link in acid inhibition of gastrin secretion". Digestion. 1992; 51(2):95-102.
23. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev. 2007; 87(4):1409-39.
24. http://faculty.etsu.edu/currie/GIThormones.htm. Erişim tarihi:02.11.2018.
25. Hubel KA. Secretin: a long progress note. Gastroenterology. 1972; 62:318-41.
26. Hur K, Kwak MK, Lee HJ, Park DJ, Lee HK, Lee HS, Kim WH, Michaeli D, Yang HK. Expression of gastrin and its receptor in human gastric cancer tissues. J Cancer Res Clin Oncol. 2006; 132(2):85-91.
27. Inman L, Lee SK, Shah IA, Thirlby RC, Feldman M. Effect of truncal vagotomy on parietal cell mass and antral gastrin cell mass in dogs. Gastroenterology. 1990; 99(6):1581-92.
28. Irwin N, Flatt PR. Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition) Chapter 166 – GIP. 2013, pp:1227-1235.
29. Itoh Z., Nakaya M., Suzuki T., Arai H., and Wakabayashi K. Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. Am J Physio. 1984; 247:688-694.
30. Larsson LI, Rehfeld JF. Localization and molecular heterogeneity of cholecystokinin in the central and peripheral nervous system. Brain Res. 1979; 165:201-218.
31. Li P, Chang TM, Chey WY. Secretin inhibits gastric acid secretion via a vagal afferent pathway in rats. Am J Physiol 1998; 275:G22-8.
32. Liddle RA "Regulation of cholecystokinin secretion by intraluminal releasing factors". The American Journal of Physiology. 1995; 269(3-1):319–27.
33. Lu Y, Owyang C. Secretin at physiological doses inhibits gastric motility via a vagal afferent pathway. Am J Physiol. 1995; 268(6-1):1012-6.

34. McArthur K E and Feldman M. Gastric acid secretion, gastrin release, and gastric emptying in humans as affected by liquid meal temperature.Am J Clin Nutr. 1989; 49:(1)51-4
35. Nauck MA, Bartels E, Ørskov C, Ebert R, and Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7–36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 1993a; 76: 912–917.
36. Nauck MA, Heimesaat MM, Ørskov C, Holst JJ, Ebert R, and Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1993b; 91: 301–307.
37. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, and Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1997; 273:981-988.
38. Niederau C, Faber S, Karaus M. Cholecystokinin's role in regulation of colonic motility in health and in irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1992; 102(6):1889-98.
39. Ogawa E, Hosokawa M, Harada N, Yamane S, Hamasaki A, Toyoda K, Fujimoto S, Fujita Y, Fukuda K, Tsukiyama K, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N. The effect of gastric inhibitory polypeptide on intestinal glucose absorption and intestinal motility in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2011; 7, 404(1):115-20.
40. Poitras P, Peeters TL Motilin. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008; 15(1):54-7.
41. Rogers RC, McTigue DM, Hermann GE. Vagal control of digestion: modulation by central neural and peripheral endocrine factors. Neurosci Biobehav Rev. 1996; 20:57-66.
42. Rozengurt E, Walsh JH. Gastrin, CCK, signaling, and cancer. Annu Rev Physiol. 2001; 63:49-76.
43. Sağkan Ozturk A, Guzel M, Askar TK, Aytekin I. Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum; ghrelin, motilin and gastrin. Veterinary Record. 2013; 172(24): 636-636.
44. Sağkan Öztürk A, Demır EA, Öztürk A. Prokinetics stimulate the increase of ghrelin in mice. Bratıslava Medıcal Journal-Bratıslavske lekarske Lısty. 2016; 117(12):726-729.
45. Sağkan Öztürk A, Kontas-Askar T. Sekum Dilatasyonlu ve Omazum Konstipasyonlu Sütçü Sıgırlarda Motilite HormonlarınınDegerlendirilmesi. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi. 2015; 21(6):919-922.
46. Schwizer W, Borovicka J, Kunz P, Fraserb R, Kreissb C, D'Amatod M, Crelierc G, Boesigerc P, Fried M. Role of cholecystokinin in the regulation of liquid gastric emptying and gastric motility in humans: studies with the CCK antagonist loxiglumide. Gut. 1997; 41:500-504.
47. Tack, J., Depoortere, I., Bisschops, R., Delporte, C., Coulie, B.,Meulemans, A.,Janssens J., Peeters T. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. Gut. 2006; 55:327-333.
48. Thorens B. "Glucagon-like peptide-1 and control of insulin secretion". Diabète & Métabolisme. 1995; 21(5):311–8.
49. Vadokas B, Lüdtke FE, Lepsien G, Golenhofen K, Mandrek K. Effects of gastrin-releasing peptide (GRP) on the mechanical activity of the human ileocaecal region in vitro. Neurogastroenterol. Motil. 1997; 9(4):265–270.
50. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P.E., et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78–107-amido) inhibits gastric and pancreatic functions in man Dig. Dis. Sci. 1993; 38:665-673.

51. White B, Truax D. The Nurse Practitioner in Long-Term Care: Guidelines for Clinical Practice Pp:246 Jones & Bartlett Learning. 2007; 566.

52. White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology, Mosby Physiology Monograph Series. 2013. ISBN: 978-0-323-08704-9. 4th edition. Pp:29-30

53. Xu L, Gong Y, Wang H, et al. The stimulating effect of ghrelin on gastric motility and firing activity of gastric-distension-sensitive hippocampal neurons and its underlying regulation by the hypothalamus. Exp Physiol 2014; 99:123-135.

54. Xu L, Qu Z, Guo F, et al. Effects of ghrelin on gastric distention sensitive neurons in the arcuate nucleus of hypothalamus and gastric motility in diabetic rats. Peptides 2013; 48:137-146.

CHAPTER 35

# EVRE II- III KOLON KANSERİ TANILI GERİYATRİK YAŞ GURUBU HASTALARDA KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİ DURUMU

**Selim YALÇIN**[1]

**Giriş**: Opere kolon kanserinde Evre-II ve III hastalarda adjuvan kemoterapinin sağ kalım üzerine etkisi açık olmasına rağmen geriyatrik yaş gurubunda bu tedaviye tolerasyonları ile ilgili açık ve net çalışmalar azdır.

**Yöntemler:** Ocak 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında Evre-II ve III kolon kanseri tanısı olan rezeke edilmiş, ardından 5- fluorourasil ( 5-FU) temelli adjuvan kemoterapi almış 100 hasta dosyası retrospektif incelendi. 65 yaş üstü ve altı olarak iki ayrı guruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri ve yaşa göre kanserlerin histolojik alt tipleri, ve 5-FU temelli kemoterapiye bağlı yan etikler karşılaştırıldı. Hastaların 3 yıllık sağ kalımları karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Yöntem

Veri kümemiz S.P.S.S. versiyon 17.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak değerlendirildi. Hastaların tanımlayıcı özellikleri ortalama standart sapma ±, yüzdelik ve sayısal olarak sunuldu. Verilerin dağılımları basıklık-çarpıklık yöntemi ile analiz edildi. -2 ve + 2 aralığında olan verilerin normal (parametrik) bu aralığın dışındaki verilerin anormal (non-parametrik) dağılım gösterdiği varsayıldı. Kategorik veriler Chi-Square test ile karşılaştırıldı. Parametrik testllerstudent t test ile non-parametrik testler two-indepent test ile karşılaştırıldı. P<0,05 anlamlı (%95 güven aralığında) farklı kabul edildi.

**Bulgular**: Toplam 100 hastanın 44 ü 65 yaş altı olup ( % 44) (Gurup I ), 56'sı ise geriyatrik yaş gurubundaydı (% 56) ( Gurup II ). Her iki gurup evre, tanı anı karsino-embriyonik antijen ( CEA), lenfovasküler tutulum, tümör grade açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların 66'sı erkek 34'ü kadın ortanca yaş her iki gurupta 62 idi. 3 yıllık genel sağkalım Gurup I için % 71 iken Gurup II'de % 59 idi ( P=0,155). Tablo-1 de her iki gurubun demografik özellikleri verilmiştir. Yaş dikkate alındığında genel sağ kalımlar açısından anlamlı fark bulunmadı. Kemoterapi yan etkileri bakımından Gurup I'de 44 hastanın 8'inde ( % 18 ) grade 3- 4 toksisite yaşanırken, Geriyatrik gurupta 56 hastadan 17'sinde (% 30) toksisite görüldü. Tedaviyi yarıda kesme, yarıda bırakma açısından Gurup I'de 2 hasta planlanan kürleri tamamlamamışken, Gurup II de 6 hasta tedaviyi yan etkiler nedeniyle tamamlayamadı( P=0.08).

**Sonuç**: Yaşlı hastaların 5-FU temelli adjuvan kemoterapiye tolerans daha genç guruba göre benzerdir. Grade 3-4 yan etkileri bir miktar daha fazla olsa da, istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadı. Ancak yine de yaşlı gurupta her hasta tek tek toksisite açısından dikkatli değerlendirilmelidir.

1 Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji BD Kırıkkale

Kolorektal kanserler yani hem kolon hem de rektum olarak Dünyada erkeklerde ve kadınlarda en sık tanı konulan üçüncü kanserdir.(1) Tüm dünyada Kanser ölümleri açısından gene benzer şekilde her iki cinsiyette de üçüncü sırada yer almaktadır. (2-3) Mevcut verilere rağmen erken tanı olanakları ve tarama yöntemleri ve daha etkin tedavi prensiplerinin kullanılması ile birlikte son 30 yılda kolon kanser mortalitesi azalmıştır. Erken evre olarak adlandırılan Evre I ile III arasındaki kolon kanserlerinin esas tedavisi primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonudur. Kolon kanseri tedavisinde amaç kür sağlamak olduğundan dolayı giderek artan sayıda adjuvan kemoterapi kullanılmaya başlanmıştır.(4) Adjuvan kemoterapi primer tümörün uzak dokularda rekürrensini önlemeyi hedefleyen, cerrahi veya radyoterapiyi takiben tam remisyondaki hastalara uygulanan kemoterapidir. adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır. Adjuvan kemoterapi uygulanmasının tartışmalı olduğu Evre II kolon kanseridir.. American Society of Medical Oncology (ASCO) 5-florourasil (5-FU) içeren rejimlerin tüm evre II kolon kanserlerinde uygulanmasını tartışmalı bulmaktadır.(5) ASCO, yeterli lenf nodları çıkarılmamış, T4 lezyon, perforasyonla başvurmuş olan veya kötü differansiye tümöre sahip hastalarda adjuvan tedaviyi önermektedir; Adjuvan kemoterapinin hastalık nüksünü azaltması ile ilgili olarak Evre III kolon kanserlerindeki hastalık nüksünde %30 azalma ve mortalitede ise %22 ile %32 arasında bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.(4) Evre III kolon kanserinde adjuvan kemoterapi seçimi MOSAIC çalışması'na göre FOLFOX (oksaliplatin infüzyonal 5-FU ve folinik asit) olmalıdır.(6)Kapesitabin evre III kolorektal kanserlerde kullanım için 2005 yılında Food and Drug Administration(FDA) tarafından onay almış olup bu kullanım büyük ölçüde Adjuvan Kolon Kanseri Tedavisinde Xeloda (X-ACT) çalışmasına dayanmaktadır.

Yaşlanma olgusu, yaşlılarda giderek daha fazla kolorektal kanser (CRC) insidansına neden olmaktadır.Bu yüzden kolon kanseri yaşartışı ile paralellik göstermektedir. Yaşlı ve yaşlı olmayan kanser hastaları kronolojisinde 65 bazı yaınlar da 70 yaşı baz almaktadır. Opere kolon kanserinde Evre-II ve III hastalarda adjuvankemoterapinin sağ kalım üzerine etkisi açık olmasına rağmen geriyatrik yaş gurubunda bu tedaviye tolerasyonları ile ilgili açık ve net çalışmalar azdır. Bu çalışmamızda 65 yaş üstü hastalarda adjuvan kemoterapi yan etkileri ve tolerasyonları daha genç hastalara göre retrospektif olarak incelendi.

**Yöntemler:** Ocak 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında Evre-II ve III kolon kanseri tanısı olan rezeke edilmiş, ardından 5- fluorourasil ( 5-FU) temelli adjuvan kemoterapi almış 100 hasta dosyası retrospektif incelendi. 65 yaş üstü ve altı olarak iki ayrı guruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri ve yaşa göre kanserlerin histolojik alt tipleri, ve 5-FU temelli kemoterapiye bağlı yan etikler karşılaştırıldı. Hastaların 3 yıllık sağ kalımları karşılaştırıldı Hastaların 56 sı ( % 56 ) 65 yaş üstü, 44 ü ( % 44 ) 65 yaş altıydı. Hastaların ortanca yaşı 71 ( 39-86) , 66 erkek, 34 kadın hasta vardı. Hastaların 35 i evre II , 65 i evre III kolon kanseriydi. Cerrahi tipi , histolojik derecelemesi, preoperatif CEA düzeyleri hasta yaşı ve sürviye göre düzenlendi. Preoperatif CEA düzeyleri Gurup A da ortalama 4,53ng/ml ( 2,2-6,89) , Gurup B de ortalama 4,97ng/ml( 3,02-8,89) Her iki gurup arasında istatistiki fark yoktu( p=0,258). Histolojik grade açısından Gurup

A da low grade , intermediate grade ve high grade hasta sayısı sırasıyla 4,29,11 ve Gurup B de sırasıyla 5,37,14 tü. ( p= 0,12) Kolon cerrahisi açısından da her iki gurup arasında fark yoktu. ( tablo 1). Yaşlı ve genç yaş hasta grupları medyan kemoterapi sayısı veya doz yoğunluğu bakımından farklılık göstermedi. Her iki grup da en az 2 kür ve en fazla 6 olan kür aldı (P = 0.887; Wilcoxon rank - sum testi). Kemoterapi yan etkileri bakımından Gurup I'de 44 hastanın 8'inde ( % 18 ) grade 3- 4 toksisite yaşanırken, Geriyatrik gurupta 56 hastadan 17'sinde (% 30) toksisite görüldü. Tedaviyi yarıda kesme, yarıda bırakma açısından Gurup I'de 2 hasta planlanan kürleri tamamlamamışken, Gurup II de 6 hasta tedaviyi yan etkiler nedeniyle tamamlayamadı( P=0.08).Grad 3-4 toksiste gurup A da 3 hastada gözlenirken,gurup B de 5 hastada gözlendi . İki guruparasında istatistiki fark gözlenmedi. Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanılarak 3 yıllık sağkalım oranı belirlendi. Evre II ve III kolon karsinomlu yaşlı hastalar için (≥ 65 yaş) 3 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım oranları, genç hastalardan (65 yaş altı) istatistiksel olarak farklı değildi.p=0,09 şekil 1

Tartışma: Kolorektal kanserler yani hem kolon hem de rektum olarak Dünyada erkeklerde ve kadınlarda en sık tanı konulan üçüncü kanserdir. Tüm dünyada Kanser ölümleri açısından gene benzer şekilde her iki cinsiyette de üçüncü sırada yer almaktadır.1

Bu çalışmada riskli evre II ve evre III opere kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi standart öneri ve uygulamamız NCCN kalvuzunda da kategori 1 de tavsiye edilen infüzyonel 5FU/LV/oksaliplatin (FOLFOX 4) ve Capeox ( kapasitabin ve oksaliplatin )şeklindedir.

Yaşlı bireylerde komorbid hastalıkların ( Diyabet , koroner arter hastalıkları , kronik bronşithipertansiyon) sıklığının artması nedeniyle kemoterapi ilaçlarına olan toleranslarının az olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir.(7,8) Bazı çalışmalarda da geriatrik popülasyonda kolon kanseri tedavileri toksistelerinin genç guruplarla yakın olduğu yönündedir.7 Bu çalışmada da 5-FU temelli kemoterapiler yaşlı gurpta grad 3 toksiste bir miktar yüksek bulunsa da istatistik olarak farklı değildi. Kemoterapiyi tamamlama açısından da anlamlı fark çıkmamış olup Bakogeorgos ve arkadaşlarının çalışması da buna benzer sonuçlardadır. (9) Klinisyenlerde ve hasta yakınlarında geriatrik yaş gurubunda kemoterapinin verilmemesi ve ya başlangıçta dozunun azaltılması gibi kanaat bu çalışmalar ile çürütülmektedir. Çaışmamızda her iki gurup arasında 3 yıllık sağkalım da fark gözlenmemiş, bu da kemoterapinin yaşlı gurupta da etkin koruma sağladığının işaretidir. Çalışmamızı kısıtlayan yönlerden bir az sayıda hasta olması tek bir merkez verisi olması ve sağ kalım süresinin 3 yılda tutulmasıdır.

Yaşlı hastaların 5-FU temelli adjuvan kemoterapiye tolerans daha genç guruba göre benzerdir. Grade 3-4 yan etkileri bir miktar daha fazla olsa da, istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Ancak yine de yaşlı gurupta her hasta tek tek toksisite açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Sonuç olarak yaşlı diye tabir edilen 65 yaş üstü hastalarda genel sağlık durumları göz önüne alındığında , genç guruplara verilen standart kemoterapilerine verilebileceği akıldan çıkartılmamalıdır.

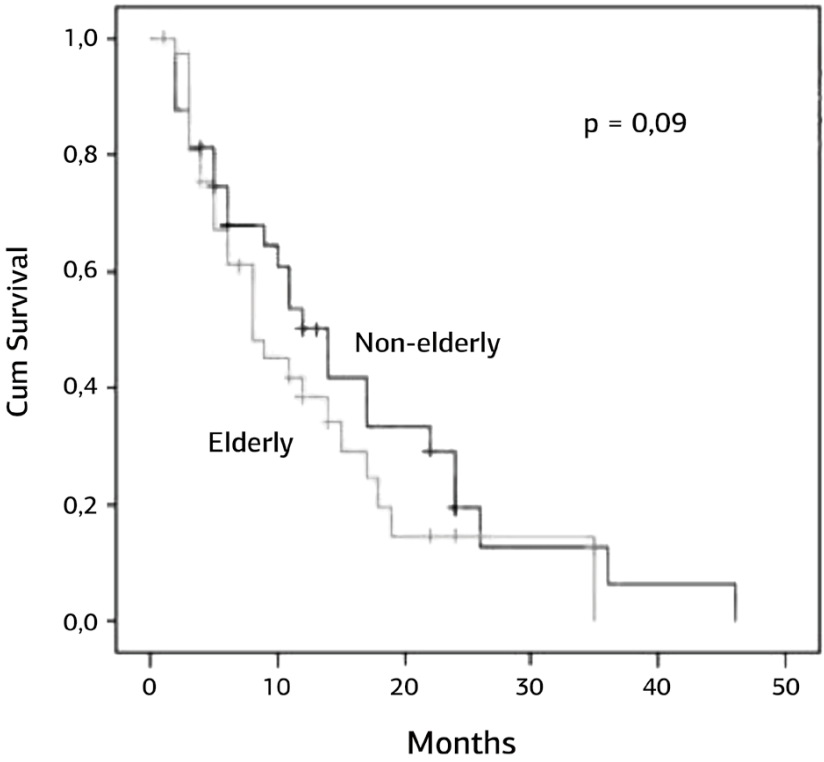
## Referanslar


1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71–96
2. Fata F, Mirza A, Wood CG at all. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma Cancer 2002; 94(7), 1931-38
3. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. Cancer 1997;80:1273-1283.
4. O' Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 1997;15:246-50.
5. Jessup JM, Stewart A, Greene FL et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. JAMA 2005;294:2703-2711.
6. Casidy J, Scheithauer, McKendrick H, et al. Capecitabine (X) vs bolus 5FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trilal. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:3509-13.
7. de Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. J Clin Oncol. 2005;23:16S(June 1 suppl).
8. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials(IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 1995;345:939-44.
9. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trials to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes'B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C–04. J Clin Oncol 1999;17:3553–59.


**Tablo 1** Hastaların demografik özellikleri

| **Hasta karakteristikleri** | **Gurup A <65, n= 44** | **Gurup B >65, n=56** |
|---|---|---|
| Cinsiyet, E/K | 28/16 | 38/18 |
| Preop CEA(ng/ml) | | |
| <5 | 39 | 48 |
| >5 | 5 | 8 |
| **Histolojik Grade** | | |
| Lowgrade | 4 | 5 |
| Intermediategrade | 29 | 37 |
| High grade | 11 | 14 |
| Sağ Hemikolektomi | 25 | 29 |
| Sol Hemikolektomi | 19 | 26 |
| | | |

**Şekil 1** Yaşlı ve genç guruplar arası survi



CHAPTER 36

# ARTERIA RADIALIS ANATOMİSİ, VARYASYONLARI VE ANOMALİLERİ

**Sinan BAKIRCI[1], Mahmut ÇAY[2]**

Arteria radialis'in klasik anatomisi, arterin fossa cubitalis'te başladığı, el bileğinde fovea radialis'e geçtiği ve buradan musculus interosseus dorsalis I'i delديği ve avuç içinde arcus palmaris profundus'u oluşturduğu şeklindedir. Ancak üst ekstremiteye ait damarların varyasyonları oldukça fazla görülmektedir. Bu nedenle üst ekstremitenin damarları ve onlarla ilgili varyasyonlar pek çok anatomik çalışmaya kaynaklık etmektedir. Üst ekstremitede, klinik açıdan en önemli arterlerden biri arteria radialis'tir.

Arteria radialis, insan vücudunda nabız saymak için en sık kullanılan arterdir. Kan gazı alımı için yoğun bakım bölümlerinde, acil servislerde tercih edilen bir arterdir ve ayrıca kalp damar cerrahisinde koroner bypass için greft olarak da kullanılmaktadır. Tıp fakülteleri ve sağlık bilimleri fakültelerinde, anatomi derslerinde arteria radialis'in normal anatomisi ve uygulama alanı detaylı bir şekilde anlatılmaktadır.

Klinikte sık kullanılan bir arter olması nedeniyle, sağlık eğitimi açısından değerlendirildiğinde, literatür çalışmalarına bakıldığında arteria radialis'in anatomisi, varyasyonları ve anomalilerinin, diğer bir anlatımla arterin başlangıç yeri, seyri, sayısı, iç ve dış çapları, şekilsel olarak yaptığı kıvrımların hem anatomistler hem de klinisyenler açısından önem arz ettiği, ayrıca literatürde bir terim karmaşasının olduğu ve bunun giderilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmaktadır.

Arteria radialis, fossa cubitalis sınırları içerisinde collum radii seviyesinde arteria brachialis'in devamı olarak uzanmakta olan bir arterdir. Kalınlık olarak karşılaştırıldığında, beklenenin tersine arteria ulnaris'ten daha ince bir arterdir. Arteria radialis önkolda, el bileğinde ve elde olmak üzere, üst ekstremitenin 3 bölgesinde de dallar veren bir damardır.

Arteria radialis, önkolun üçte birlik üst bölümünde, başlangıçta musculus brachioradialis ile musculus pronator teres arasında yer alır. Daha sonra laterale doğru yer değiştirir ve musculus brachioradialis'in altına girerek onun tarafından örtülür. Önkolun geri kalan distalinde arteria radialis yüzeyelleşir ve fascia profunda'nın hemen altında yer alır. Arteria radialis'in kolda seyri sırasında, zemininde yukardan aşağıya doğru; musculus biceps brachii, musculus supinator, musculus flexor digitorum superficialis, musculus flexor pollicis longus ve musculus pronator quadratus bulunmaktadır.

El bileğinde arteria radialis'in nabzı, musculus flexor carpi radialis ile musculus brachioradialis tendonları arasından alınmaktadır. Bu lokalizasyonun tam

1 Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD, Uşak
2 Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD, Uşak

olarak bilinmesi nabız sayımında ve bunun haricinde arter kan gazı alımında da sağlık çalışanlarına faydalı olmaktadır.

Ön kolda radius'un processus styloideus'unun ön tarafına kadar ilerleyen arteria radialis daha sonra el bileğinin lateraline doğru kıvrılarak musculus abductor pollicis longus ve musculus extensor pollicis brevis kaslarının tendonları ile ligamentum collaterale radiale arasından geçerek fovea radialis sınırları içerisine girer. Birinci ve ikinci metakarpal kemiklerin proksimal bölümlerinden os scaphoideum ve os trapezium'un üzerinde ilerlerken, musculus extensor pollicis longus'un tendonunun altında seyreder. Arteria radialis, elin dorsal tarafından avuç içine geçmek için sırasıyla birinci musculus interosseus dorsalis'in iki başı arasından, sonra musculus adductor pollicis'in oblik ve transvers parçaları arasından bazen ise transvers parçasını delerek elin palmar tarafına ulaşır ve arteria ulnaris'in derin dalı ile arcus palmaris profundus'u meydana getirir. Arcus palmaris profundus, musculus lumbricalis'lerin dolayısıyla musculus flexor digitorum profundus tendonlarının ve musculus adductor pollicis obliquus'un derininde, palmar interosseal kasların ise yüzeyelinde bulunur. Yaklaşık seviyesi metakarpal kemiklerin proksimal uçları hizasındadır. Avuç içinde yer alan arcus palmaris superficalis ve arcus palmaris profundus'un lokalizasyonunun tespitinde pratik yöntemlerden biri başparmağı ekstensiyona getirdikten sonra başparmağın distal kenarının referans olarak alınmasıdır. Başparmağın distal kenarının avuç içine olan hizası arcus'ların yerini göstermektedir.

Arteria radialis, önkolun orta üçte birlik bölümünde nervus radialis'in ramus superficialis'i ile ve önkolun biraz daha distalinde de nervus cutaneus antebrachii lateralis ile komşuluk yapar. Daha distalde ise el bileği dorsalinde fovea radialis içerisinde nervus radialis'in parmaklara giden digital duyu dalları tarafından çaprazlanır.

Arteria radialis'in başlangıç bölümünde ilk verdiği dal arteria recurrens radialis'tir. Bu arter, musculus supinator'un üzerinde yukarıya doğru uzanır. Nervus radialis'in ramus supericialis'i ile ramus profudus'u arasından geçerek musculus brachialis ile musculus brachioradialis kasları arasında yer tutar ve sonra bu kasları besleyen dallar ile dirsek eklemini besleyen dallar verir. Daha sonra yukarıda arteria profunda brachii'nin devamı olan arteria collateralis radialis ile anastomoz yapar.

Artia radialis'in başlangıç bölümündeki dallarıyla ilgili varyasyonel durumları ele almadan önce fetal hayattaki önkol'un damarsal gelişiminden kısaca bahsetmek gereklidir. Fetal hayatta, başlangıçta dorsal aortun dört veya beş ardışık intersegmental dalından türetilen bir vasküler pleksus tarafından üst ekstremite tomurcuğu oluşturulur. Üst ekstremite tomurcuğu ile gittikçe genişleyen yedinci servikal intersegmental dal birleşir ve bu tomurcukla birleşen dal "axis arter" olarak isimlendirilir. Axis arterden arteria sucbclavia, arteria axillaris, arteria brachialis, arteria interossea communis ve arcus palmaris profundus oluşur. Üst ekstremitedeki diğer arterler, axis arterden yeni filizler şeklinde meydana gelmektedir.

Fetal hayatta embriyonel damar taslağı sabit olarak kalmayıp yeniden şekillendirilmektedir. Embriyo döneminde önkoldaki esas atardamar, arteria inte-

rossea communis olup tam orta hattaki bu taslak damar, zaman içerisinde gerilerken arteria mediana isimli yeni bir arter gelişip uzayarak önkolda dominant arter konumuna geçer. Önkolun proksimalinde yer alan arteria ulnaris ve arteria radialis, kaslar henüz gelişmediği için küçük arter taslakları olarak kısa dallar şeklinde bulunur. Erişkinde ise bazı insanlarda arteria mediana rudimenter olarak bulunabilir.

Önkolda görülen arter varyasyonları toplumda oldukça sık rastlanmaktadır. Bu varyasyonlar daha çok arteria radialis ile ilgilidir. Nadiren de olsa arteria ulnaris'le ilgili varyasyonlar görülmektedir. Arteria ulnaris'le ilgili varyasyonlar da bazı arter dallarının orijin aldıkları yerleri değiştirmektedir. Arteria ulnaris'in en sık görülen varyasyonları arterin proksimalden sıklıkla dirseğin yukarısında kol bölgesinde arteria brachialis'den, koltuk altında ise arteri axillaris'ten köken alması şeklinde olmaktadır. Arteri ulnaris ile ilgili görülen diğer bir varyasyon ise fossa cubitalis girişinden arteria ulnaris ayrıldıktan sonra deri ile fascia profunda veya fascia profunda ile önkol flexor grup kasları arasında yüzeysel olarak seyretmesi şeklinde karşımıza çıkmasıdır. Bu tipte görülen varyasyon olgularında, normalde arteria ulnaris'ten ayrılan arteria interossea communis dalının varyasyonlarıyla karşılaşmakta sıklıkla beklenen bir durumdur. Yüzeyel arteria ulnaris olgularının bazılarında, arteria interossea communis arteria radialis'ten ayrılmaktadır. Böyle durumlarda arteria interossea communis'in orijin yeri arteria radialis'in dalı olan arteria recurrens radialis'in başlangıç bölümüyle aynı yerdedir. arteria radialis'in bu bölümde verdiği dal arteria reccurens radialis iken bahsi geçen arteria ulnaris varyasyonunda arteria interossea communis'de arteria radialis'in varyasyonel olarak dallarından biri olmaktadır. Arterlerle beraber seyreden yapılarda anatomi de önemlidir ve bu yapılardaki varyasyonel durumlarında bilinmesi faydalıdır. Arteria brachialis kolda nervus medianus ile birlikte seyreder ve daha sonra fossa cubitalis içerisinde iki terminal dala ayrılarak sonlanır. Bazı olgu raporlarında nervus musculocutaneus'un nervus cutaneus antebrachi lateralis dalını verdikten sonra sonlanmadığı, kalın bir sinir olarak devam ettiği ve fossa cubitalis içerisinde arteria radialis ile arteria ulnaris'in başladığı çataldan geçip nervus medianus ile ön kolda birleştiği gösterilmiştir. Arteria radialis'in önkoldaki diğer varyasyonları ilerleyen sayfalarda anlatılmaktadır.

Arteria radialis'in önkoldaki normal seyrine geri dönüldüğünde, arterin el bileği bölgesinde iki dal verdiği görülür. Bu dallardan bir tanesi rete carpale palmare'nin oluşumuna katılır. Bu kapiller ağ, arteria radialis ve arteria ulnaris'ten gelen ramus carpalis palmaris'ler ile arteria interossea anterior ve arcus palmaris profundus'tan gelen bir dal tarafından, diğer bir deyişle dört dal tarafından oluşturulur. Arteria radialis'in ramus carpalis palmaris dalı için referans noktası musculus pronator quadratus kasının alt kenarıdır. Arteria radialis'in yine yaklaşık bu bölgede verdiği dallardan bir diğeri ramus palmaris superficialis, elin palmar bölümüne doğru başparmak tarafında uzanır ve arcus palmaris superficialis'in oluşumuna katkı sağlar.

Normal durumda arcus palmaris superficialis'in oluşumunda dominant damar arteria ulnaris'tir. Arteria radialis'in ramus palmaris superficialis'i, arcus palmaris superficialis'i lateralden tamamlar ve bu şekildeki anatomik yapının

görülme sıklığı %37'lik bir orana eşittir. Arcus palmaris superficialis varyasyonları üçe ayırılmıştır. Bu varyasyonlardan birincisinde arteria radialis'in ramus palmaris superficialis'i elin tenar bölgesinde herhangi bir oluşuma katılmadan sonlanır. Arcus palmaris superficialis'i arteria ulnaris tek başına yapar ve parmaklara ayrılan dört tane arteria digitalis palmaris communis'ler bu arcus'tan dolayısıyla da yalnızca arteria ulnaris'ten orijin alır. Görülme sıklığı normal olarak tanımlanmış ve biline yukarda bahsi geçen anatomik yapıdaki gibi, ilginç bir şekilde %37'lik orana sahiptir. İkinci varyasyon tipinde arteria radialis'in ramus palmaris superficialis'i bir öncekine benzer şekilde arcus palmaris superficialis yapısına katılmaz. Ancak tenar bölgeden ilerleyerek elin birinci arteria digitalis palmaris communis'i olarak devam eder. Diğer üç arteria digitalis communis arcus palmaris superficialis'ten ayrılır. Görülme sıklığı yaklaşık %13 dür. Üçüncü varyasyonel durum ise oldukça ender görülür. Elde arcus palmaris superficialis bulunmaz. Önkolda fetal hayatta var olan arteria mediana bu tip olgularda gerilememiş ve erişkinde de varlığını sürdürmüştür. Arteria mediana avuç içine kadar uzanır ve tenar bölgeye yakın ikiye ayrılarak elin birinci ve ikinci, arteria ulnaris ise avuç içinde ikiye ayrılarak üçüncü ve dördüncü arteria digitalis palmaris communis dallarını oluşturur.

Arteria radialis'in diğer dallarına bakıldığında, el sırtında fovea radialis sınırları içinde arteria radialis'ten ramus carpalis dorsalis ayrılır. Bu arter, tranvers olarak mediale doğru uzanır ve dorsal karpal kapiller ağın yapısına katılır. Arteria radialis, musculus interosseus dorsalis I'in başları arasından geçmeden önce arteria metacarpalis dorsalis I dalını verir. Bu arter orijin aldıktan hemen sonra birinci ve ikinci parmaklara giden iki dala ayrılır. Başparmağa giden arteria princeps pollicis ile işaret parmağına giden arteria radialis indicis dalları yaklaşık aynı yer ve seviyede arteria radialis'ten ayrılmaktadır. Arteria radialis indicis'in arteria radialis'ten ayrılma seviyesi biraz daha palmar tarafa doğrudur. Arteria radialis, musculus adductor pollicis obliquus ile musculus interosseus dorsalis I arasında iken biraz önce bahsedilen iki dalı vermektedir. Bu iki dalın ortak bir kütük olarak çıkması durumu da karşılaşılan, beklenen bir durumdur ve bu kısa kalın kütük şekilli damar arteria metacarpea palmaris I olarak isimlendirilir. Arteria princeps pollicis başparmağın ulnar tarafından distale doğru, arteria radialis indicis ise işaret parmağının radial tarafında orijin aldığı noktadaki kasların arasından işaret parmağının distaline doğru ilerler.

Arteria radialis avuç içinde arcus palmaris profundus'u oluşturur. Bu arkusun nervus ulnaris ile olan ilişkisine bakıldığında yaklaşık %60 oranında nervus ulnaris'in derininde, yaklaşık %35 oranında ise nervus ulnaris'in yüzeyelinde olduğu, az bir oranda ise nervus ulnaris tarafından sarılı bir şeklide çevrelenmiş olduğu görülmektedir. Arcus palmaris profundus'tan 3 tane arteria metacarpalis palmaris çıkar.

Arteria radialis, yaklaşık %10-15 insanda orijin aldığı yer bakımından farklılık göstermektedir. Sıklıkla arteria axillaris'ten veya arteria brachialis'in üst kısmından orijin almaktadır. Böyle bir varyasyonun görülme durumu arteria brachilis'in alt bölümlerinden varyasyon görülme durumundan daha sıktır. Yüksek seviyeden orijin alan arteria radialis olgularında; arter, önkolda musculus brac-

hioradialis'in altında değil yüzeyinden geçip deri altından aşağıya doğru uzanır. El bileğinden, elin dorsaline geçtiğinde ise normalden farklı olarak başparmağın ekstensör kaslarının altından değil üzerinden (yüzeyelinden) geçer. Arteria radialis'in proksimalden ayrılma durumunda, bu arterin dirseğin üzerindeki bölümüne arteria brachialis superficialis denilir. Diğer bir anlatımla kol bölgesinde arteria brachialis ve arteria brachialis superficialis olmak üzere iki arter yer alır. Arteria brachialis superficialis ön kolda arteria radialis, arteria brachialis ise önkolda arteria ulnaris olarak devam eder. Arteria ulnaris'in seyrinde bu tipteki varyasyonlarda farklılık gözlenmesi beklenmez iken arteria radialis'in normalden daha yüzeyel seyretmesi öngörülür. Varyasyon görülen olguların %25'inde kolun proksimalinde her iki arter, nervus medianus'un köklerinin oluşturduğu çatalı, kolun orta bölümlerinden orijin alma durumlarında ise nervus medianus'u aralarına alabilirler.

Transradial perkütan koroner prosedürler, girişim bölgesinin kolay olması, bölgesel vasküler komplikasyonların az olması, acil hastaların mobilizasyonunun hızlı olması, teknik materyallerin gelişmesi gibi nedenlerle oldukça sık olarak uygulanmaktadır. Transradial prosedürler için bildirilen teknik başarısızlık nedenleri arasında anatomik nedenler de bulunmaktadır. Arteria radialis anomalisi olan hastalarda daha yüksek işlem başarısızlığı oranları gözlenmektedir.

Ortalama yaşın 63 olduğu ve %70'i erkek olan 1533 hasta üzerinde "retrograd radial arteriografi" yapılan bir çalışmada; normal arteria radialis seyri %86.2 olarak tespit edilmişken, arteria radialis anomalisi %13.8 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada en çok görülen arteria radialis anomalisi, arterin yüksek orijinli olarak başlaması olarak bulunmuş ve yüksek orijinli arteria radialis oranı %7 olarak rapor edilmiştir. Hastaların %2.3'ünde arteria radialis'in loop yaptığı tespit edilmiştir. Bu loop yapısı arteria radialis'in proksimal bölümünde, sıklıkla arteria brachialis bifurcatio'nundan hemen sonra olduğu tespit edilmiştir.a arteria radialis'in bu bölgedeki dallarına bakıldığında, arteria radialis reccurens'in çoğunlukla iki tane bulunduğu ve loop oluşumunun proksimalinden köken aldığı görülmüştür. Önkolda görülen diğer bir anomali ise arteria radialis'in aşırı derecede tortuosity yapması ve bununda hastaların %2 sinde saptandığının rapor edilmesidir. Bu çalışmanın sonucunda arteria radialis anomalilerinin, transradial perkütan koroner prosedürlerin sonuçları üzerine etkilili olduğu gösterilmiştir. Transradial koroner prosedürlerde meydana gelen hata oranları kıyaslandığında, yüksek orijinli arteria radialis'lerde %4.6, loop yapan arteria radialis'lerde %37.1, tourtuosity'si bulunan arteria radialis'lerde %23.3 olarak ortaya konulmuştur.

Üst ekstremitede arteriyel anatomik varyasyon sıklığı otopsi çalışmaları, renkli doppler, iki boyutlu USG ve arteriografi yöntemleriyle araştırılabilir. Otopsi çalışmalarında anatomik varyasyon insidansı, arteriografik çalışmalarda belirgin olmayacak olan kas ve sinir ile ilişkili olarak arterin seyrine göre varyasyon tanımlandığı için daha yüksek bulunmaktadır. Ancak otopsi çalışmalarında radyal arter tortuosity'si genellikle rapor edilen bir durum değildir. Bunun nedeni; arteria radialis'te oluşan tortuosity'nin dinamik arteryel dolaşım gerektirdiği için ölümden sonra dolaşım durması nedeniyle tortuosity'nin otopsi çalışmala-

rında görülmediği şeklinde açıklanmıştır. Yapılan otopsi çalışmalarında, üst ekstremitede arteryel varyasyon sıklığı %4 - %18.5 arasında, renkli doppler çalışmalarında %9.6, arteriyografi çalışmaları %7.4 ile %22.8 arasında olduğu rapor edilmiştir.

Üst ekstremitede arteryel tortuosity araştırması yapılan 1161 hastadan oluşan iki boyutlu USG çalışmasında arteryel tortuosity'lerin arterlere göre dağılımı; arteria radialis'in proksimalinde %52.2, arteria radialis'in orta bölümünde %14.9, arteria radialis'in distal bölümünde %6, arteria ulnaris'te %16.4 ve arteria brachialis'de %10.5 olarak bildirilmiştir. Tüm tortuosity'ler şekillerine bakılarak Alfa, Omega, S, Z ve diğer şekillerde olarak gruplandırılmışlardır. En çok görülen tortuosity şekli S-şekilli (%31.3) ve Omega-şekilli (%31.3) olarak tespit edilmiş olup, Z-şekilli, Alfa-şekilli ve diğer şekiller sırasıyla %14.9, %11.9 ve %10.4 olarak tespit edilmiştir.

Arteria radialis'in iç çapı da klinisyenler için oldukça önemlidir. Processus styloideus'un yaklaşık 1-2 cm proksimalinden iki boyutlu USG ile ölçüm yapılan bir çalışmada; 1.15 mm den 3.95 mm ye kadar değişen çaplarla karşılaşılmış, ortalama değeri 2.60 mm±0.41 olduğu rapor edilmiştir. Sağ ve sol önkol arasında fark olmadığı belirtilmiştir (2.61±0.40 vs. 2.59±0.38 mm).

Aynı çalışmada arteria radialis dış çapı ölçümü, %17.3 hastada 2.3 mm'den (5Fr) daha küçüktür. Bu hastaların %16.4 erkek, 34.4% ise kadınlardır. Arteria radialis dış çapı % 43.8 hastada 2.52 mm'den (6Fr) daha küçüktür. Bu hastaların % 31.7 erkek, % 59.5 ise kadınlardır. Arteria radialis dış çapı % 74.4 hastada 2.85 mm'den (7Fr) daha küçüktür. Bu hastaların % 67.0 erkek, % 84.9 ise kadınlardır. Transradial koroner prosedürler için arteria radialis dış çapının 2.3 mm'den daha büyük olması gereklidir. Yapılan bu çalışmada arteria radialis dış çapının % 82.7 hastada yeterli genişlikte olduğu gösterilmiştir.

Arteria brachioradialis, yüksekten (proksimalden) orijin alan radial arter ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Rodriquez ve arkadaşlarının yaptıkları geniş kapsamlı bir kadavra çalışmasında, 192 kadavrada 384 üst ekstremitenin detaylı incelemesi ve diseksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu kadavra serisinde erkek kadavralarda %16.5, kadın kadavralarda ise %23.8 arteria brachioradialis varyasyonuyla karşılaşılmıştır. 192 kadavra olarak değerlendirildiğinde bazı kadavralar bu varyasyonun bilateral bazılarında unilateral olması nedeniyle, görülme oranı %20.3 iken yalnızca 384 üst ekstremite olarak değerlendirildiğinde ise bu oran %13.8 çıkmaktadır. Unilateral varyasyonun görüldüğü kadavra sayısı; kadınlarda sağ taraf için 10 sol taraf için 5 olup, kadınlarda sağ tarafta bu varyasyonun görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Ancak erkek ve kadınlar arasında ve ayrıca sağ üst ekstremite ve sol üst ekstremite arasında da varyasyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Arteria brachioradialis varyasyonlarının %23'ü arteria axillaris'ten, %65.4'ü arteria brachialis'in üst üçte birlik bölümünden, %7.7'si orta üçte birlik bölümünden, %3.9'u ise alt üçte birlik bölümünden kaynaklanmaktadır. Bu oranlar kabaca incelendiğinde, literatürde yapılan büyüklü küçüklü diğer çalışmalarla benzerdir. Arteria brachioradialis'in aponeurosis bicipitalis ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde; %36 vakada aponeurosis bicipitalis'in önünden, % 64 olguda ise aponeurosis bicipita-

lis'in arkasından geçtiği rapor edilmiştir. Dirsek bölgesinde arteria brachioradialis aponeurosis bicipitalis'in önünden ya da arkasından doğrudan arteria brachialis'le anastomoz yapabildiği gibi daha sık olarak aponeurosis bicipitalis olduğu bölgede bir sapan gibi çatal yaparak arteria brachialis ile birleşebilmektedir.

Arteria brachioradialis'in varlığında arteria reccurens radialis'in hangi arterden orijin alacağı da merak konusudur. Yapılan bu çalışmada, arteria reccurens radialis %46 arteria brachioradialis'ten, %17 olguda da derin arteria brachialis'ten orijin almaktadır. İkili olarak arteria reccurens radialis varlığı %20 olguda görülmüştür. Arteria brachioradialis önkolda arteria radialis olarak devam eder. Çok nadir de olsa görülen diğer bir durum arteria brachioradialis'ten arteria mediana'nın orijin alması ve ön kolda nervus medanus'a eşlik edebilmesidir.

Diğer bir arteria radialis varyasyon durumu superficial arteria radialis'tir ve bu tanımlamada normal başlangıçlı bir arteria radialis vardır ve bu arter anatomik enfiye çukurunda ekstensor ve abduktor başparmak kaslarının tendonlarının üzerinden geçmektedir. Bu arteryel pattern, Rodriquez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yalnızca bir kadavrada ve bilateral olarak saptanmaktadır. Superficial arteria radialis oranı binde 52 olarak bildirilmiştir.

Arteria brachioradialis'in kolda seyri, çoğunlukla fascia brachii'nin altındadır ancak çok nadiren de olsa fascia brachii'nin üzerinde subkutanöz olarak da seyredebilmektedir. Arteria brachioradialis aponeurosis bicipitalis'in arkasından önüne göre daha sık geçmekle birlikte nadiren de olsa aponeurosis bicipitalis'i delerekte geçebilmektedir. Arteria brachioradialis ile önkolda arteria interossea anterior arasında da anastomozlar görülebilir.

Superficial arteria brachioradialis, yüksekten ayrılan bir arteria radialis olarak bilinir. Musculus brachioradialis kasının ve anatomik enfiye çukurunu oluşturan kas tendonlarının üzerinden geçer. Böyle vakalarda normal bir arteria brachialis vardır ve bu arter, arteria ulnaris olarak yoluna devam eder. Seyri esnasında arteria interossea communis dalını verir. Bazen bu arteria brachialis; arteria ulnaris ve arteria radialis olarakta ikiye ayrılır. Böyle durumlarda önkolda iki tane arteria radialis olur ve bu duruma arteria radialis duplikasyonu denilir. Radial arter dublikasyonu çok nadirdir. %0.02 sıklıkta görülür ve bu arterler ayrı ayrı ilerledikleri gibi aralarında anastomozlar da gözlenebilir. Arteria radialis'in en nadir görülen varyasyonlarından biri önkolda böyle bir arterin varlığının olmamasıdır. Yaklaşık %0.03 oranında bu tip bir varyasyona rastlanılmaktadır. Böyle durumda arteria radialis'in beslediği bölgeleri hangi arterin besliyor olduğu sorusu karşımıza çıkmaktadır. Bu bölgeler sıklıkla arteria interossea anterior tarafından beslenir. Ancak bazı olgularda arteria mediana veya arteria medianoradialis gibi arterlerden de beslendiği görülmektedir.

Çok ilginç durumlardan bir tanesi de; arteria radialis'in ince rudimenter bir dal şeklinde gelişmemiş olarak başlamasıdır. Çapı oldukça incedir. Ancak böyle varyasyonlarda arteria radialis arteria interossea anterior ile anastamoz yapmakta ve önkol'un distal bölümlerinde çapı artarak normal seyrine devam etmektedir.

Üste ekstremite arter varyasyonları oldukça fazla görülmektedir ve bu nedenle pek çok anatomik çalışmaya kaynaklık etmektedir. Genellikle varyasyonlar kol

bölgesinden başlar ve aşağıya önkol bölgesine doğru devam eder. Pek çok araştırmacı topografik olarak bölgeye yaklaşır. Bu nedenle önkolda rastlanılan bazı varyasyonlar aslında proksimalde kol bölgesinde ki bir varyasyonla ilişkilidir. Bu sebeple literatürde bazı terminolojik karışıklıklar bulunmaktadır. Ayrıca arteria radialis, klinikte sık kullanılan bir arter olduğu için anatomisinin ve varyasyonlarının iyi bilinmesi hastaya yaklaşım açısından ciddi önem arzetmektedir.

## KAYNAKLAR


1. K Arıncı K, Elhan A. Anatomi, Güneş Tıp Kitapevi 5. Baskı Ankara 2014.
2. Standring S. Gray's Anatomy, Elselvier, 41. Edt. London UK 2016.
3. Prometheus Anatomi Atlası. M.Schünke, E. Schulte, U. Schumacher. Çeviri editörü M. Yıldırım. Nobel Tıp Kitapevleri I. Baskıdan çeviri. 2009
4. Bakırcı S, Kafa İM, Uysal M, Şendemir E. A Case of Bilateral Superficial Ulnar Artery Variation. Duzce Medıcal Journal 2014; 16(1): 63-65.
5. Bakırcı S, Öner ZE, Sapmaz HI, Ekinci N. An Amazing Abnormality in the Course of the Musculocutaneous Nerve. Eur J Basic Med Sci 2013;3(4): 96-99.
6. Çetin A, Korkmaz MF, Çay M, Karataş T. Axillary Artery and Subscapular Artery Variation: A Case Report. Medicine Science 2015; 4(2): 2244-51
7. Lo TS, Nolan J, Fountzopoulos E, Behan M, Butler R, Hetherington SL, Vijayalakshmi K, Rajagopal R, Fraser D, Zaman A, Hildick-Smith.D. Radial artery anomaly and its influence on transradial coronary procedural outcome. Heart. 2009 Mar;95(5):410-5
8. McCormack LJ, Cauldwell EW, Anson BJ. Brachial and antebrachial arterial patterns; a study of 750 extremities. Surg Gynecol Obstet 1953;96:43–54.
9. Rodriguez-Niedenfuhr M, Vazquez T, Nearn L, et al. Variations of the arterial pattern in the upper limb revisited: a morphological and statistical study, with a review of the literature. J Anat 2001;199(Pt 5):547–66.
10. Rodriguez-Baeza A, Nebot J, Ferreira B, et al. An anatomical study and ontogenetic explanation of 23 cases with variations in the main pattern of the human brachioantebrachial arteries. J Anat 1995;187(Pt 2):473–9.
11. Yokoyama N, Takeshita S, Ochiai M, et al. Anatomic variations of the radial artery in patients undergoing transradial coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 2000;49:357–62.
12. Uglietta JP, Kadir S. Arteriographic study of variant arterial anatomy of the upper extremities. Cardiovasc Intervent Radiol 1989;12:145–8.
13. Yoo BS, Yoon J, Ko JY, et al. Anatomical consideration of the radial artery for transradial coronary procedures: arterial diameter, branching anomaly and vessel tortuosity. Int J Cardiol 2005;101:421–7.
14. Valsecchi O, Vassileva A, Musumeci G, et al. Failure of transradial approach during coronary interventions: anatomic considerations. Catheter Cardiovasc Interv 2006;67:870–8.

CHAPTER 37

# ANA TRUNCUS COELIACUS, ARTERIAMESENTERICA SUPERIOR, ARTERIA MESENTERICA INFERIOR VARYASYONLARI

**Arzu EKİNGEN[1], E. Savaş HATİPOĞLU[2]**

## Giriş

İnsanların hemen hemen yarısında yaygın olarak görülen arterlerin anatomik varyasyonları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu vasküler anomalilerin bilinmesi söz konusu bölgeyle ilgili yeni bir bakış açısı sunar (Li &Ren, 2011).

Varyasyonel olarak bakıldığında, varyasyon gösteren damarlar klasik olarak bilinen yerinden çıkmazlar, ya aksesuar olarak ya da replaced olarak çıkarlar. Aksesuar damarlar, normal bilinen artere ek olarak başka yerde bulunan damarlardır, replaced damarlar ise organa primer kan akışı sağlayan ve normal yerinden başka yerde bulunan arterlerdir (Farghadani & ark., 2016).

Gastrointestinal sistemin arteriel vaskülarizasyonunu aorta abdominalis'in (A.A.) üç farklı seviyesinde bulunan üç ön dalı (Truncus coeliacus (T.C.), arteria mesenterica superior (A.M.S.) ve arteria mesenterica inferior (A.M.I.)) tarafından sağlanır (Uğurel & ark., 2010). T.C., A.M.S. ve A.M.I. abdomen bölgesinde bulunan yapı ve organların çoğuna kan desteği sağlayan, A.A'dan tek kök olarak çıkan dallardır. Litaratürlerde bu arterlerin birçok anatomik varyasyonlarını tanımlanmıştır. Ortak turuncuslar, T.C.-A.M.S. arasındaki anastomoslar, mesenterik arterler arasındaki anastomoslar, T.C.-A.M.S.-A.M.I. arasında oluşan ortak trunkuslar bahsedilen varyasyonlar arasındadır (Manyama, Lukanima & Gesase, 2013).

## Genel Bilgiler

### Embriyolojik Ve Histolojik Bilgi

Kardiovasküler sistem, embriyoda fonksiyon gösteren ilk sistemdir (Moore & Persaud, 2009). Embriyo başlangıçta endometrium'dan beslenir. Ancak bu beslenme yetersiz kaldığında 3. haftanın ortalarında dolaşım sistemi belirmeye başlar (Eşrefoğlu, 2017). Kalp 4. haftanın başlangıcında atmaya başlar. Bu erken kalp gelişimi; hızla gelişen ve bu nedenle kendi besin ve oksijen ihtiyacını sadece difüzyon yoluyla daha fazla karşılayamayan embriyo için gereklidir. Splanknik mezodermden farklanan mezenşimal hücreler prolifere olur ve izole hücre kümeleri yapar. Bu izole hücre kümeleri endoteliyal tüplerin içinde de gelişerek primordiyal vasküler sistemi oluşturur. Kalp tüpünü saran splanknik mezoderm, primordiyal miyokardiumu yapar (Moore & Persaud, 2009).

1 Dr. Öğretim Görevlisi, Batman Üniversitesi, Bu yayın doktora tezinden üretilmiştir.
2 Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Anatomi Anabilimdalı

Kalbi oluşturacak olan tabaka splanknik mezodermdir. Ancak bu sisteminde ana kaynağı epiblast tabakasıdır. Kalp iki lateral splanknik mezodermde, iki ayrı tüp şeklinde gelişmeye başlar. Karşılıklı bu iki alanda öncelikle mezodermal doku içinde kan adacıkları oluşur. Bu hücre gruplarının çevrelerinde endotel yapılardır. Böylece kalbin ve kan damarlarının primordiyumları gelişmiş olur. Dıştan myoblastlarca sarılmış olan at nalı şeklindeki bu yapılara kalp tüpü veya endokardial tüp denir. Kalp tüplerinin çevresinde oluşan damarlar bir çift dorsal aortadır. Dorsal aortalar kalp tüplerinden bağımsız olarak oluşurlar ancak kalp tüpleri ile bağlantı kurarlar. Orta hatta birleşmeyle tek bir kalp tüpü oluştuğunda, iki adet dorsal aorta kalp tüpünden çıktıktan sonra dorsale doğru birbirine paralel olarak uzanıp orta hatta birleşeceklerdir. Başlangıçta ofaringeal membranın önünde olan kardiyojenik bölgeler, beynin büyümesi ve embriyonun kranio-kaudal ve lateral yönlerde katlanması ile önce servikal daha sonra torakal bölgeye yerleşirler. Epiblasttan kaynaklanan kardiak progenitör hücreler primitif çizginin lateralinden geçerek kalbin gelişeceği bölgeye ulaşırlar. Kardiyojenik mezoderm olarak da adlandırılan splanknik mezoderm alanı bu dönemde orofaringeal membranın önünde bulunur. Burada ilk ortaya çıkan primer kalp alanı başlıca sol ventrikül ve atriyumları oluşturacaktır. Daha sonra ortaya çıkan sekonder kalp alanı ise sağ ventrikülü ve kalbin çıkış bölgesini yapacaktır (Eşrefoğlu, 2017).

Kalp kası dokusunun itici gücü ile kalpten çıkan kan arterler aracılığıyla dokulara ulaşır. Bu yolculuk sırasında arterlerin çapları daralır, duvarlarının histolojik özellikleri değişir. Damarların sınıflandırılması çaplarına ve duvarlarında yoğunlaşan histolojik elemanlarına göre yapılır. Arterler duvarlarında, özellikle tunika mediya tabakasında bulunan düz kas lifi ve elastik lif oranına göre sınıflandırılırlar. Ancak damarlar arasında keskin bir sınır çizmek mümkün değildir, geçiş kademeli olarak gerçekleştiğinden dolayı duvar özellikleri de kademeli olarak değişir.

Arterler başlıca üç grupta sınıflandırılır:

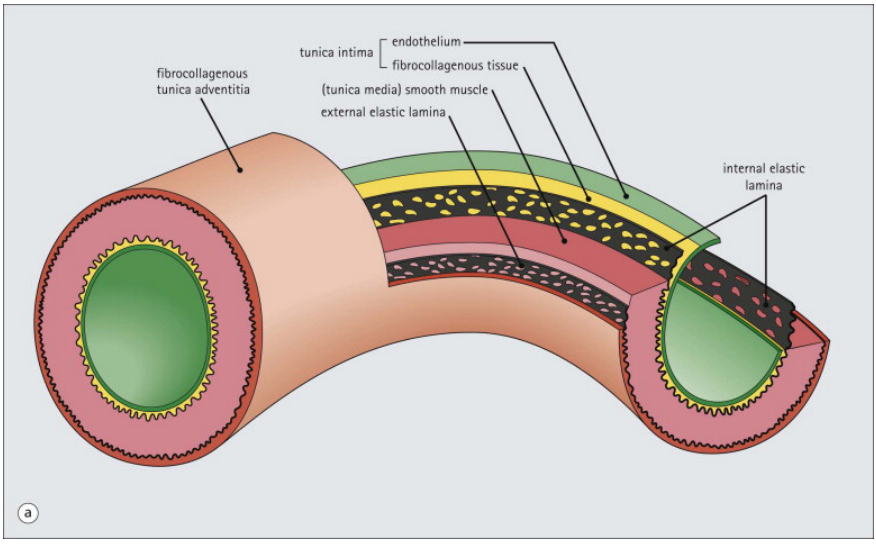
Elastik arterler (geniş çaplı arterler)

Müsküler arterler (orta çaplı arterler)

Küçük çaplı arterler ve arterioller

Kalpten çıkan ilk damarlar olan elastik arterler daha sonra orta çaplı müsküler arterlere, küçük çaplı arterlere ve arteriollere dönüşür. Büyük elastik arterler kan akışının kararlı olmasına yardımcı olur.

Aorta, arteria subclavia (a. subclavia), a. carotis communis gibi büyük çaplı arterler elastik arterlerdir. Elastik arterler çapları 10 mm.'nin üstünde olan arterlerdir. Damarın genişliğine oranla ince olan damar duvarında, özellikle mediya tabakasında çok miktarda elastik lif bulunması, bu arterlerin elastik arter olarak isimlendirilmesinin sebebidir (Eşrefoğlu, 2016; Eşrefoğlu, 2018; Junqueira & Carneiro, 2009).




***Şekil 1.*** *Arterlerin duvar yapısı*

*(Stevens & Lowe's Human Histology, 2015)*

Elastik arterlerin duvarı üç tabakadan oluşur (Şekil 1):

1. Tunika intima
2. Tunika mediya
3. Tunika adventisa

Tunika intima endotel ve subendotel olmak üzere iki tabakadan oluşur. Endotel tabaka tek katlı yassı epitel özelliğindedir, damarın uzun eksenine paralel yerleşmiş hücrelerin oluşturduğu kesintisiz bir tabakadır. Subendotel tabaka endotel bazal laminasının altında yer alan, kollajen ve elastik lifleri, düz kas bücrelerini, yer yer fibroblast ve makrofajları içeren gevşek bağ dokusudur.

Tunika mediya elastik arterlerin en kalın tabakasıdır. Bu tabaka yoğun pencereli elastik membranlarla karakterizedir.

Tunika adventisa, tunika mediya tabakasına göre daha incedir. Bu tabakada çok miktarda fibroblast ve makrofaj bulunur. İçerdiği elastik ve kollajen lifler çevre bağ dokularıyla devam eder. Adventisya damar duvarını besleyen damarlar olan vasa vasorumları, sinirleri ve lenfatik damarları bulunur (Eşrefoğlu, 2016).

## Fizyolojik Bilgi

Kan, organizma içinde sürekli hareket eder; kanın bu hareketine kan dolaşımı denir. Bu dolaşım devamlıdır ve kapalı bir devrede gerçekleşir. Vücudun bütün organları kan dolaşımı ile aralarında ilişki kurarlar. Kanda, besinler, oksijen, artık ürünler ve hormonlar bulunur. Kan dolaşımı durursa organizma ölür. Kan dolaşımı ile ilgili organlar kalp ve damarlardır. Kalp kanı damarlara gönderir; damarlar

kanı dokulara yayarlar. Kanı dokulara taşıyan kan damarlarına arter denir. Aorta vücudun tek ve en çaplı arteridir (Hatiboğlu, 2001).

Kardiyovasküler sistem, gerekli maddeleri dokulara taşır ve dağıtır, metabolizma yan ürünlerini uzaklaştırır. Bu sistem vücut sıcaklığının ve sıvı dengesinin düzenlenmesi gibi homeostatik mekanizmalara, farklı fizyolojik koşullarda oksijen ve besin sağlanmasının ayarlanmasına da katılır. Bu görevleri yerine getiren kardiyovasküler sistem; kalp, kan damarları ve kılcal damarlardan oluşur. Vücuttaki tüm kan damarları, kalp ve kan damarları tarafından sağlanan taşınım süreçlerinin yerine getirilmesi için gerekli olan heterojen bir sıvı (kan) ile doludur (Berne & ark., 2008).

Kasdan yapılmış kalbin etkisinin kanın hareketini yöneten genel kuvveti sağlamasına karşın damar sistemi kan basıncının düzenlenmesi ve kanın çeşitli dokulara dağıtılmasında etkin bir rol oynar. Kan damarlarının gösterdiği yoğun dallanma ve yöresel özelleşme, tek tek dokuların özgün metabolik istemlerini tam olarak karşılayan bir kan akımı sağlayacak beceriye sahiptir (Widmaier, Raff, & Strang, 2014).

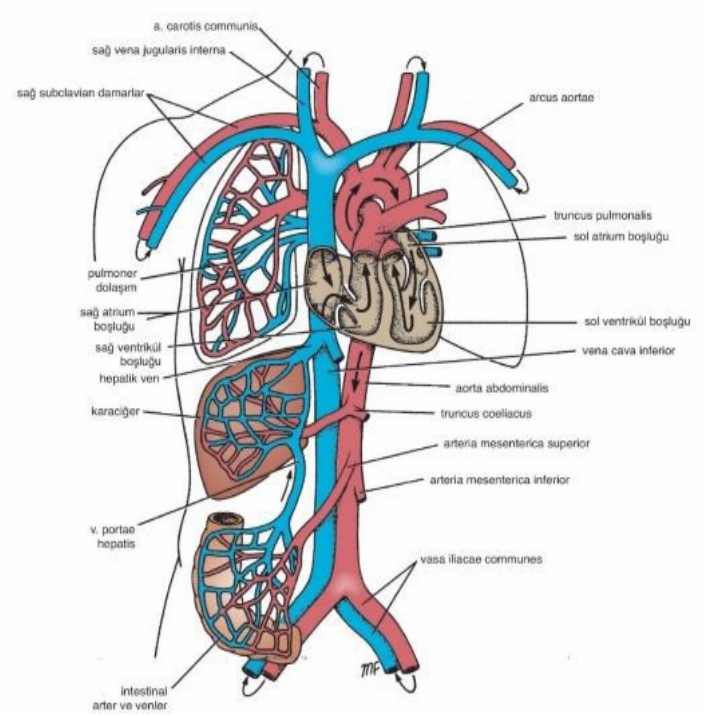
Aort ve diğer sistemik arterler, büyük miktarda esnek doku içeren kalın duvarlara sahiptir. Arterlerin daha geniş yarıçapa sahip olmaları, bunların birincil görevinin kanı çeşitli organlara ileten düşük dirençli borular olma ile uygunluk gösterir. Esneklikleriyle ilintili ikinci ana işlevleri, diastol sırasında kan akımını sürdürmek için gereken bir 'basınç deposu' olarak davranmalarıdır. Vücuttaki geniş arterlerin tümü tek bir basınç deposu olarak kabul edilebilir. Arterler her organın içine girerek daha ince arterlere, bunlar da daha sonra arteriollere ayrılır (Widmaier, Raff & Strang, 2014).

Arterler ve daha küçük arterioller dokulara oksijenli kan taşır. Abdominal aort, dalak, karaciğer, mide ve bağırsaklara ve aynı zamanda böbrek ve gonadlara kan taşır (McLaughlin, Stamford & White).

## Anatomik Bilgi

### Kardiovasküler Sistem Anatomisi

Kardiovasküler sistem kalp ve kan damarlarından oluşur. Kalp (cor) Şekil 2'de görüldüğü gibi içi boşluklu ve müsküler bir yapı olup, bir emme-basma tulumba gibi çalışır. Kalp göğüs boşluğu içinde, mediastinum medius'da yer alır. Damarlar içindeki kanın hareketini sağlayan kalbin, her boşluğuna ait özel damarlar mevcuttur. Kalpten çıkan ve kalpteki kanı perifere ileten damarlara arteria (arter, atardamar) denir. Arterler, kalbin ventriküllerinden çıkarlar. Sağ ventrikülden çıkan truncus pulmonalis akciğerlere venöz kan iletir. Sol ventrikülden çıkan aorta tüm vücuda oksijenize kan taşır (Yıldırım, 2012; Arıncı, 2006).



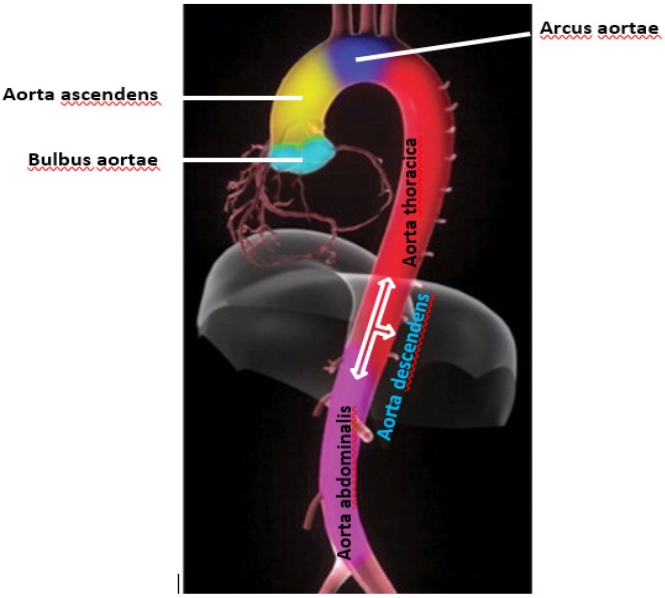

***Şekil 2.*** *Kardiovasküler sistem işleyişi (Klinik Anatomi, 2015)*

## Aorta anatomisi

Dolaşım sisteminin ana damarı olan aortae, sol 3. kıkırdak costa'nın alt kenarı seviyesinde ve sternum'un sol yarısının arkasında ventriculus sinister'den başlar. Manubrium sterni'nin orta hizasına çıktıktan sonra sol akciğer kökü üzerinde sola ve arkaya doğru yön değiştirir. Göğüs boşluğunun arka duvarında ve omurganın sol tarafında olmak üzere aşağı doğru iner, diaphragma'da bulunan hiatus aorticus denilen açıklığı geçerek karın boşluğuna girer. Karın boşluğunda 4. lumbal vertebra (L)'nın alt kenarı seviyesinde terminal dallarına ayrılır. Buraya kadar olan seyri esnasında birçok dal vermesi sebebiyle, başlangıçta 3 cm. olan çapı azalarak 1,75 cm.'ye kadar iner (Arıncı, 2006; Hatipoğlu, 2001).

Aorta 3 ana kısımda incelenir (Şekil 3.)

1. Aorta ascendens (pars ascendens aortae)
2. Arcus aortae
3. Aorta descendens (pars descendens aortae)




***Şekil 3.*** *Aorta'nın bölümleri (Aortic Diseases: Clinical Diagnostic Imaging Atlas'dan uyarlanmıştır, 2009)*

## Aorta ascendens (pars ascendens aortae)

Pericardium kesesi içinde bulunan bu bölüm, aortanın ilk parçası olup, sol ventrikülden başlar başlamaz yukarı-öne ve sağa doğru yükselerek 2. kıkırdak costa'nın üst kenarı hizasına kadar gelir. Kalbi besleyen damarlar olan, a. coronaria dextra ve a. coronaria sinistra aorta ascendens'in başlangıç kısmı olan bulbus aortae'den çıkar (Arıncı, 2006; Sarsılmaz, 2009).

## Arcus aortae

Aorta ascendens'den hemen sonra gelen aorta kısmıdır ve ters 'U' harfi şeklinde kavis yaparak 4. thorakal vertebra (Th)'nın alt kenarı hizasına ve sol tarafında sonlanır. Arcus aortae'nin konveks yüzü yukarıya, konkav yüzü aşağıya bakar. Konveks yüzünden üst extremiteleri, baş ve boynu beslemek üzere üç büyük dal çıkar. (Şekil 4.) Bu dallar:

1. Truncus brachiocephalicus
2. A. carotis communis sinistra
3. A. subclavia sinistra

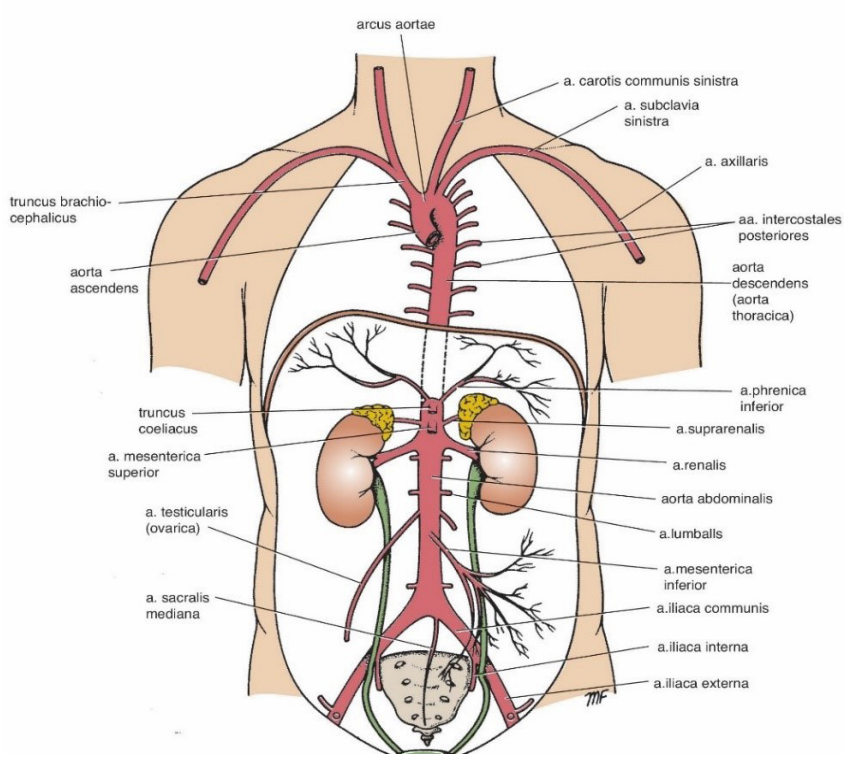
Truncus brachiocephalicus arcus aortae'nin ilk verdiği dalıdır. Bu dal diğer dallara göre en kalın olanıdır. Truncus brachiocephalicus a. subclavia dextra ve a. carotis communis dextra olmak üzere iki dala ayrılır (Sarsılmaz, 2009: Cumhur, 2001).

## Aorta descendens (pars descendens aortae)

Arcus aortae Th4 hizasında aşağıya doğru döner. Aortanın Th4 alt kenarı hizası ve L4 gövdesi arasında kalan bölümüne aorta descendens (pars descendens aortae) denilir. Aorta descendens hem göğüs hemde karın boşluğunda uzanır. Bu nedenle pars descendens aortae bulunduğu yere göre iki kısımda incelenir;

Aorta thoracica (pars thoracica aorta)

Aorta abdominalis (pars abdominalis aortae) (Arıncı, 2006; Sarsılmaz, 2009; Cumhur, 2001).




***Şekil 4.*** *Aorta ve ana dalları (Klinik Anatomi, 2015)*

## Aorta thoracica (Pars thoracica aortae)

Pars descendes aortanın Th4-12 omurların alt kenarları hizasında kalan bölümüne pars thoracica aorta (aorta thoracica) denir. Aorta descendes'in thorax boşluğunda kalan bölümüdür. Kalbin arkasında seyreder. Başlangıç kısmında columna vertebralis'in sol tarafında bulunur, aşağıya doğru inerken orta hatta yaklaşır ve oesophagus'u sağa doğru iter. Son kısımda ise columna vertebralis'in ön kısmında seyreder. Hiatus aorticus'tan geçtikten sonra A.A. adını alır.

Aorta thoracica'nın dalları visceral ve parietal olmak üzere iki grupta incelenir;

Visseral dallar: Rami (rr.) bronchiales, rr. oesophageales, rr. pericardiaci, rr. mediastinales'tir. Visseral dallar pericardium, akciğerler, broncuslar ve oesophagus'u besler. (Şekil 4.)

Parietal dallar: Arteriae (aa.) intercostales posteriores, a. subcostalis, aa. phrenicae superiores'tir. Parietal dallar thorax boşluğu duvarını ve diaphragma'yı besler (Arıncı, 2006; Sarsılmaz, 2009; Cumhur, 2001).

## Aorta abdominalis (Pars abdominalis aortae)

Aorta abdominalis, kardiovasküler sistemin ana damarı olan aortae'nin abdomende bulunan kısmına verilen isimdir. Aorta thoracica Th12 seviyesinde, diaphragma'da bulunan hiatus aorticus isimli açıklıktan geçtikten sonra A.A. adını alır. A.A., vena cava inferior'un sol tarafında seyreder ve sağlıklı bir erişkinde genellikle L4 seviyesinde a. iliaca communis dextra ve a. iliaca communis sinistra olmak üzere iki uç dalına ayrılır. İkiye ayrıldığı yere bifurcatio aortae (B.A.) denir (Arıncı, 2006). Sindirim kanalının abdominal parçası arterlerini pars abdominalis aortae'dan alır (Sancak & Cumhur, 1999; Sargon, 2016).

Aorta abdominalis'in dalları ön dallar, yan dallar ve arka dallar olmak üzere üç grupta incelenir.

### Ön dallar:

1. Truncus Coeliacus
2. A. Mesenterica Superior
3. A. Mesenterica İnferior'dur

### Yan dallar: Sağda ve solda birer tanedir. Yukarıdan ağağıya doğru;

1. A phrenica inferior:. a. phrenica inferior dextra (A.P.I.D.), a. phrenica inferior sinistra (A.P.I.S.) olarak adlandırılan bir çift arterlerdir.
2. A. suprarenalis media
3. A. renalis
4. A. testicularis (a. ovarica)

### Arka dallar:

1. Aa. lumbales: Dört çiftir.
2. A. sacralis media: Tektir ve B.A.'nın hemen arkasından çıkar os sacrum'un anterior yüzünde seyreder (Şekil 4.) (Cumhur, 2001; Sargon, 2016; Sancak, 1999).

## Aorta abdaminalis'in anterior dallarının anatomisi

## Truncus coeliacus

Truncus coeliacus, A.A.'nın ön yüzünden verdiği ilk dalıdır. 1,25 cm. uzunluğunda, 7-20 mm. kalınlığında kısa bir arterdir. Th12 hizasında ve hiatus aorticus'un hemen aşağısında aorta'nın ön yüzünden çıkar, horizontal olarak öne ve

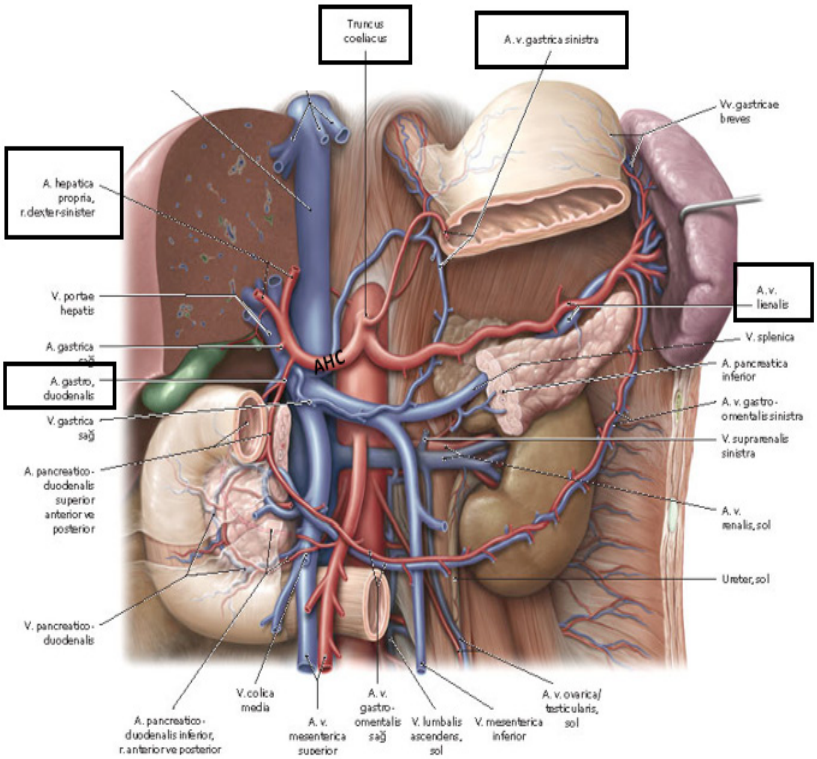
biraz da sağa doğru uzanır. Bursa omentalis'in arka duvarında bulunan bu kütük, parietal peritoneum ile örtülüdür. Sağ tarafında sağ ganglion (ggl.) coeliacum, karaciğerin proceessus caudatus'u ve diaphragma'nın crus dextrum'u bulunur. Sol tarafında ise sol ggl. coeliacum, diaphragma'nın crus sinistrum'u ve midenin pars cardiaca'sı yer alır.

T.C.'nin kök kısmı üç ana dala ayrılır. (Şekil 5.) Bunlar;

1. A. gastrica sinistra (A.G.S.)
2. A. hepatica communis
3. A. splenica (lienalis) olarak adlandırılan üç dalıdır (Arıncı 2006; Sargon, 2016).

## Arteria gastrica sinistra:

Genellikle T.C.'nin ortalarından ilk dal olarak çıkar. T.C.'nin en küçük dalıdır. Fakat %25 oranında diğer iki arterle birlikte çıkabilir. Bu arterin çıkış yeri çok varyasyon gösterir. A. gastrica dextra'dan daha kalın olan bu arter, curvatura gastrica minör'de seyreder, midenin ön ve arka yüzüne dallar gönderir. Hafif bir kıvrım yaparak öne, yukarı ve sol tarafa doğru uzanır. A.S. ile anastomoz yapan dalları vardır (Arıncı, 2006; Cumhur, 2001).




***Şekil 5.*** *T.C. ve dalları (Klinik Anatomi'den uyarlanmıştır, 2015)*

## Arteria hepatica communis

Truncus coeliacus'un orta kalınlıkta olan dalıdır. Etrafındaki plexus hepaticus ile birlikte sağa ve biraz da aşağı-ön tarafa doğru uzanır. Duodenumun birinci parçasının üst kısmında veya arkasında iki uç dalına ayrılır. Dalları;

- A. gastroduodenalis (A.G.D.)
- A. hepatica propria (A.H.P.)

Arteria gastroduodenalis; A.H.C.'nin iki ana dalından birisidir. Verdiği dallar; aa. retroduodenales, a. gastroomentalis dextra ve a. pancreaticoduodenalis superior denilen dallardır. Duodenumun birinci bölümünün arkasında aa. retroduodenales denilen dalları verir, bu dallar A.G.D.'nin verdiği ilk dallardır. Duodenum'un arkasından ayrılan bu dallar, duodenum'un tüm bölümleri ile pankreas başını besler ve a.pancreaticoduodenalis inferior'un ramus (r.) posterior'u ile anastomoz yapar. Arteria gastroomentalis dextra, a. gastroduodenalis'in iki terminal dalından daha kalın olanıdır. Midenin curvatura major gastrica'sının sağ yarısında ve omentum majus'un ön iki yaprağı arasında uzanır. Burada sol taraftan gelen a. gastroomentalis sinistra ile anastomoz yapar. Seyri esnasında midenin her iki yüzünü besleyen rr. gastrici ile omentum majus'u besleyen rr. omentales'i verir. A. pancreaticoduodenalis superior, caput pancreatis'in üst kenarında

a. pancreaticodu-odenalis superior anterior ve posterior olmak üzere iki dalına ayrılır. Ön dal pankreas ile duodenum arasında, arka dal ise ductus choledochus'un sağ tarafında aşağı iner. Bunlar a. pancreaticoduodenalis inferior'un ön ve arka dalları ile anastomoz yapar. Seyri esnasında duodenum'u (rr. duodenales) ve pankreas'ı (rr. pancreatici) besleyen dallar verir (16, 19).

Arteria hepatica propria; A.H.C.'nin lig. hepatoduodenale içine girerek porta hepatis'e doğru uzanan dalıdır. Sağ tarafında ductus choledochus, arka tarafında ise v. portae hepatis bulunur. Bu arter porta hepatis yakınında, karaciğer dokusunu besleyen r. dexter, r. sinister ve r. intermedius olmak üzere üç dala ayrılır. Ramus dexter; ductus hepaticus'un arkasından geçerek porta hepatis'e girer. Çoğunlukla, buraya girmeden önce safra kesesini besleyen a. cystica dalını verir. Karaciğerde lobus caudatus'u besleyen a. lobi caudati ile ön ve arka segmentleri besleyen a. segmenti anterioris ile a. segmenti posterioris adı verilen dallarına ayrılır. Ramus sinister; Karaciğer kapsülünü besleyen dallar verir. Karaciğerin içinde lobus caudatus'u besleyen a. lobi caudati ile ön ve arka segmentleri besleyen a. segmenti medialis ile a. segmenti lateralis adı verilen dallarına ayrılır. Ramus intermedius; %45 oranında r. dexter'den, %45 oranında r. sinister'den ve %10 oranında da diğer arterlerden çıkabilir. Bu arter lobus quadratus ve lig. teres hepatis'i besler. Bazen karaciğerin sol lobuna da dallar gönderebilir (Arıncı, 2006; Cumhur, 2001).

Arteria gastrica dextra; A. gastrica sinistra'dan daha incedir ve çıkış yeri de çok varyasyon gösterir. Genellikle A.H.C.'den çıkar, bazen de a. hepatica propria'dan veya dallarından ayrılır. Bu arter midede curvatura gastrica minor'un sağ yarısında sol tarafa doğru uzanır. Midenin ön ve arka yüzleri ile omentum minus'u besleyen dallar verir ve A.G.S. anastomoz yapar (19).

### Arteria splenica (lienalis)

Truncus coeliacus'un en kalın ve en büyük dalıdır. 8-32 cm. uzunluğunda olabilen bu arter, midenin arka tarafında bulunur. Bursa omentalis'in arka duvarında, kıvrıntılı bir şekilde dalağın hilumuna doğru uzanır. Beş veya daha fazla segmental dallara ayrılır. Bu dallar: rr. pancreatici, (a. pancreatica dorsalis (A.P.D.), a. pancreatica inferior, a. prepancreatica, a. pancreatica manga, a. caudae pancreatis), a. gastroomentalis sinistra (rr. gastrici, rr. omentales), aa. gastrici breves, rr. splenici, a. gastrica posterior'dur (Arıncı, 2006; Cumhur, 2001).

### Arteria mesenterica superior

Truncus coeliacus'un 1-2 cm. aşağısından ve L1 hizasında aorta'nın ön yüzünden çıkar. Hemen başlangıcında ve ön tarafında v. splenica ile corpus pancreatis bulunur. Arka tarafında v. renalis sinistra, v. renalis sinistra'nın arkasında ise A.A. bulunur. Sağ tarafında v. mesenterica superior ve çevresinde plexus mesentericus superior bulunur. Duodenumun pars horizantalisinin önünde, v. mesenterica superiorun solunda seyreder. Mesenterium içerisinden sağ fossa iliaca'ya doğru dallar vererek uzanır ve dallar verdikçe kalınlığı azalır. V. cava inferior, sağ üreter ve sağ musculus (m.) psoas major'u önden çaprazlar. Konveksitesi öne, aşağı ve sola bakan bir kavis çizer. Duodenum'un üst kısmı hariç, tüm ince bağırsak ile ca-

ecum, colon ascendens ve colon transversum'un büyük bölümünü besler (Arıncı 2006; Cumhur, 2001; Sargon, 2016). Arteria mesenterica superior'un dalları sırasıyla (Şekil 6.):

1. A. pancreaticoduodenalis inferior

a) R. anterior

b) R. posterior

2. Aa. jejunales ve aa. ileales

3. A. ileocolica

a) A. caecalis anterior

b) A. caecalis posterior

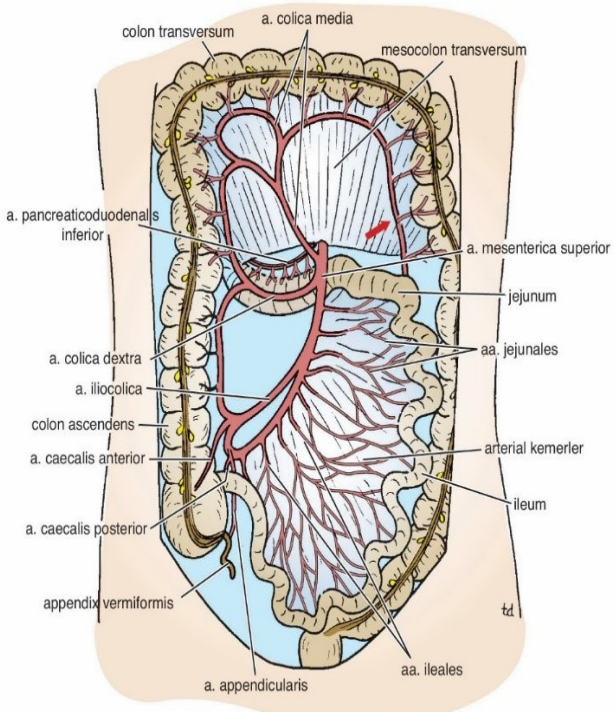
c) A. appendicularis

d) R. ilealis

e) R. colicus

f ) A. colica dextra

4. A. colica media (A.C.M.)'dır (16, 19).




***Şekil 6.*** *A. mesenterica superior ve dalları(Klinik Anatomi, 2015)*

Arteria pancreaticoduodenalis inferior, duodenum'un pars horizontalis'inin üst kenarı hizasında A.M.S. veya ilk a. jejunalis'den dalından ayrılır. Ramus anterior ve ramus posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Ramus anterior; caput pancreatis önünde sağa ve yukarı doğru uzanarak a. pancreaticoduodenalis superior anterior ile anastomoz yapar. Ramus posterior ise caput pancreatis arkasında sağa ve yukarı doğru çıkarak a. pancreaticoduodenalis superior posterior ile anastomoz yapar. Her iki dal da caput pancreatis'i, proc. uncinatus'u ve buraya komşu duodenum bölümlerini besler (Arıncı, 2006; Cumhur, 2001).

Arteriae jejunales ve aa. İleales, ileum'un son kısmı hariç, jejunum ve ileum'u besleyen 12-15 adet arterdir. Bu arterler A.M.S.'nin konveks sol-ön tarafından çıkarlar ve mesenterium'un iki yaprağı arasında birbirine paralel olarak ince bağırsağa doğru uzanırlar. Mesenterium içinde uzanırken her bir dal iki yan dalına ayrılır ve komşu damarların yan dalları ile birleşerek el ele tutmuş insanlar gibi kemerler oluştururlar.

Bu kemerlerden ayrılan yeni dallar da tekrar yan dallarına ayrılarak komşu dallarla anastomoz yaparlar. Böylece üst üste ikinci, bazı bölümlerde üçüncü, dördüncü ve hatta beşinci kemerler oluşur. Mezenterin kısa olduğu üst bölümde bir kemer, uzun olduğu alt bölümlerde ise daha fazla kemerler oluşur. En son kemerden ayrılan çok sayıdaki dal, mezenterin bağırsağa tutunduğu kenardan bağırsak duvarına dik olarak girerler. Bağırsak eksenine dik olarak uzanan bu dallar, bağırsağı bir halka şeklinde sararlar. Bağırsak eksenine dik seyretmesi nedeniyle, bağırsağın peristaltik hareketlerinden etkilenmezler. Aksi takdirde lümeni kapanarak kan dolaşımı etkilenebilirdi. Arteria jejunalis'ler a. ilealis'lerden genellikle daha uzun fakat daha az sayıdadırlar (Arıncı, 2006).

Arteria ileocolica, A.M.S.'nin konkav tarafından ayrılan son daldır. Peritoneum parietale'nin altında olmak üzere aşağı ve sağa doğru uzanarak sağ fossa iliaca'ya gelir ve burada iki dalına ayrılır. Bu dallardan yukarı çıkanı r. colius, a. colica media ile, aşağı ineni r. ilealis ise A.M.S.'nin terminal dalı ile anastomoz yapar (Arıncı, 2006; Cumhur, 2001).

Arteria colica dextra, A.M.S.'nin sağa bakan konkav yüzünün ortalarından çıkar. Bazen a. ileocolica ile birlikte kısa bir kök şeklinde çıkabilir. Bu arter, peritoneum parietale'nin arkasında olmak üzere sağ tarafta bulunan a. testicularis (veya a. ovarica), üreter ve m. psoas'ı ön taraflarından çaprazlayarak colon ascendens'in ortalarına doğru uzanır. Bazen, A.M.S.'den daha yüksek bir seviyede ayrılır. Bu gibi durumlarda duodenum'un pars descendens'i ile sağ böbreğin alt ucunu önden çaprazlar. Colon ascendens'te inen ve çıkan dallarına ayrılır. İnen dalı a. ileocolica ile çıkan dalı ise A.C.M.'nin nin dalları ile anastomoz yapar. A. colica dextra, colon ascendens'i besler (Arıncı, 2006).

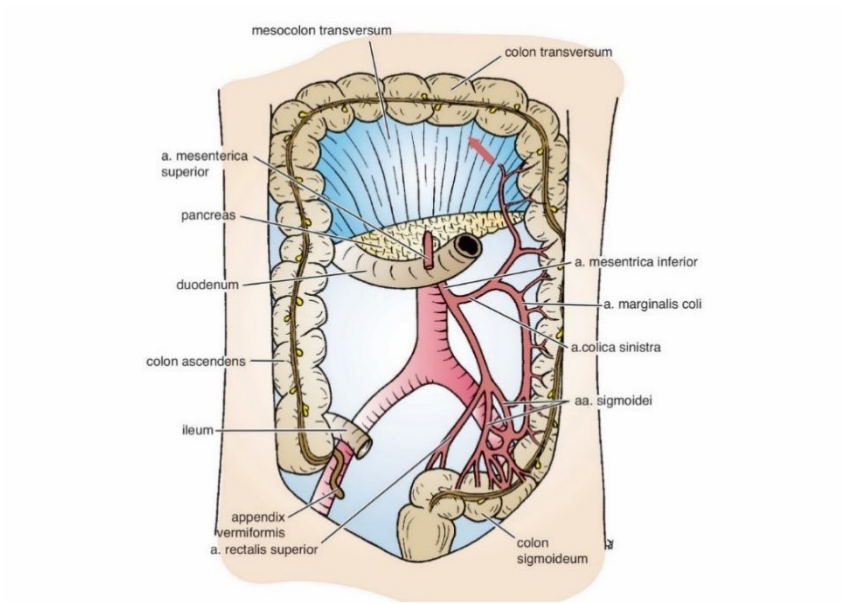
Arteria colica media, pankreasın hemen aşağısında A.M.S.'den ayrılır. Mesocolon transversum'un iki yaprağı arasında öne doğru uzanarak sağ ve sol dallarına ayrılır. Bu dallar sağda a. colica dextra, solda ise a. colica sinistra ile anastomoz yapar. Bu anastomozların oluşturduğu damar kavsi, colon transversum'dan 2 parmak genişliği uzakta oluşur. Bu kavise a. marginalis coli denilir. Bu kavisten colon transversum'un sağ 2/3'ünü besleyen dallar ayrılır (Arıncı, 2006).

## Arteria mesenterica inferior

Aorta abdominalis'in ön yüzünden en aşağıda ayrılan dalıdır. B.A.'nın 3-4 cm. yukarısında A.A.'dan ayrılır. Ayrıldığı seviye L3 orta hizasındadır. Peritoneum parietale'nin arkasında olmak üzere önce A.A.'nın önünde, daha sonra da sol tarafında aşağı doğru uzanır. Bu esnada a. iliaca communis sinistra'yı önden çaprazlar. Colon transversum'un sol 1/3'ü, colon descendens, colon sigmoideum ve rectum'un büyük kısmını besler. A.M.S. 'den daha ince olan bu arterin verdiği dallar (Şekil 7.);

1. A. colica sinistra,
2. Aa. sigmoideae,
3. A. rectalis superior'dur (Arıncı, 2006; Cumhur, 2001; Sargon,2016).

Arteria colica sinistra, peritoneum parietale'nin arkasında olmak üzere sol tarafın üreter, a. testicularis (veya a. ovarica) ve m. psoas major'unu önden çaprazlayarak, colon descendens'e doğru uzanır. Colon descendens'e gelmeden çıkan ve inen dallarına ayrılır. Çıkan dalı sol böbreğin ön yüzünden geçerek mesocolon transversum'un içerisine girer ve burada A.C.M.'nin sol dalı ile anastomoz yapar. İnen dalı ise a. sigmoidea'nın en üst dalı ile anastomoz yapar. Bu anastomozların oluşturduğu a. marginalis coli'den ayrılan dallar, colon transversum'un sol 1/3'ü ile colon descendens'i besler (Arıncı, 2006).




***Şekil 7.*** *A. mesenterica inferior ve dalları (Klinik Anatomi, 2015)*

Arteriae sigmoideae, 2-3 adet olan bu arterler peritoneum parietale'nin arkasında ve sol tarafın m. psoas major, üreter ve a. testicularis (veya a. ovarica)'sının önünden geçerek aşağı, sol tarafa doğru uzanırlar. Her bir arter iki dalına ayrıla-

rak kendi aralarında anastomoz yaparlar. Üst dalları a. colica sinistra'nın, alt dalları ise a. rectalis superior'un dalları ile anastomoz yapar. Aa. sigmoideae, colon descendens'in alt kısmı ile colon sigmoideum'u besler (Arıncı, 2006).

Arteria rectalis superior, A.M.I.'nin pelvis minor'de uzanan son bölümüdür. Mesocolon sigmoideum'un iki yaprağı arasında uzanan bu arter, a. iliaca communis sinistra'yı önden çaprazlar. Rectum'un üst kısmını besleyen bu arter, 3. sakral omur hizasında iki dala ayrılarak rektum'un her iki yanında aşağı doğru uzanırlar. Anüs'ün 10-12 cm. yukarısında birçok küçük dala ayrılır. Bu küçük dallar rektum'un kas tabakasını delerek, kas ile mukoza tabakaları arasında birbirine paralel bir şekilde m. sphincter ani internus'a kadar aşağı uzanırlar. Her iki dal ikiye ayrılarak bir halka oluşturacak şekilde hem birbirleriyle hemde a.rectalis media, a.rectalis inferior ile anastomoz yaparlar (Arıncı, 2006).

## KAYNAKÇA


1. Arıncı, K. & Elhan, A. (2006). *Anatomi 2.Cilt.* (4. Baskı). Ankara: Güneş Kitapevi
2. Berne R. M., Levy, M. N., & Koeppen B. M. & Stanton, B .A. (2008.) *Fizyoloji.* (5. Baskı). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri
3. Cumhur, M. (2001). *Temel Anatomi.* Ankara: ODTÜ Yayıncılık
4. Eşrefoğlu M. (2016). *Özel Histoloji*. (2. Baskı). İstanbul: Medikal Sağlık ve Yayıncılık
5. Eşrefoğlu M. (2017). *Embriyoloji.* İstanbul: Medikal Sağlık ve Yayıncılık
6. Eşrefoğlu M. (2018). *Histoloji Atlası.* İstanbul: Medikal Sağlık ve Yayıncılık
7. Farghadani, M., Momeni, M., Hekmatnia, A., Momeni, F. & Mahdavi-B. M. M. (2016). Anatomical variation of celiac axis, superior mesenteric artery, and hepatic artery: Evaluation with multidetector computed tomography angiography. *J Res Med* Sci*. 26*. 21:129. Doi: 10.4103/1735-1995.196611
8. Hatiboğlu, M. T. (2001). *Anatomi*. Ankara: Hatiboğlu Yayınları
9. Hatiboğlu, M.T. (2001). *Anatomi ve Fizyoloji.* (12. Baskı) Ankara: Hatiboğlu Yayınları.
10. Hutchison, S.J., Aortic Diseases- Clinical Diagnostic Imaging Atlas. (2009). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier
11. Junqueira, C. L. & Carneiro, J. *Temel Histoloji.* (Seyhun Solakoğlu & Yener Aytekin, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri
12. Li, J. & Ren, Z.F.(2011). Gastroduodenal-splenic trunk: an anatomical vascular variant. *Rom J Morphol Embryol. 52*(4):1385-7
13. Manyama, M., Lukanima, A., & Gesase, A. (2013). A case of celiacomesenteric trunk in a Tanzanian man. *BMC Res Notes. 2(6):341.* Doi: 10.1186/1756-0500-6-341
14. McLaughlin, D.P., Stamford, J.A., White, DA. (2010). *İnsan Fizyolojisi.*: (Abdurrahman Aktümsek, Çev. Ed.). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım Tic. Ltd. Şti
15. Moore, L. K. & Persaud, N. V. T. (2009) , *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi.* (2.Baskı). (Hakkı Dalçık & Mehmet Yıldırım, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri

16. Sancak, B. & Cumhur, M. (1999). *Fonksiyonel Anatomi. Ankara:* ODTÜ Yayıncılık

17. Sargon, M.F. (2016). *Anatomi Akıl Notları*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri

18. Sarsılmaz, M. (2009). Anatomi. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım

19. Snell, R. S., Klinik Anatomi. (9.Baskı). (Mehmet Yıldırım, Çev. Ed.). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım

20. Sridhar, V. K., Pamidi. N., Vollala, V.R., & Bolla, S.R. (2010). Hepato-spleno-mesenteric trunk: A case report. *Rom J Morphol* Embryol. 51(2). 401-2

21. Lowe, J. S., & Anderson G. P., (2015). Stevens & Lowe's Human Histology. (Fourth Edition). Philadelphia, PA: Elsevier

22. Uğurel, M.S., Battal, B., Bozlar, U., Nural, M.S, Tasar, M., Ors, F., Sağlam, M., & Karademir, I. (2010). Anatomical variations of hepatic arterial system, coeliac trunk and renal arteries: an analysis with multidetector CT angiography. *Br J Radiol. 83(992)*. 661-7. Doi: 10.1259/bjr/21236482

23. Widmaier, E.P., Raff, H. & Strang, K. T. (2014). *Vander İnsan Fizyolojisi: Vücut Fonksiyon Mekanizmaları*. (13. Baskı). (Tuncay Özgünen, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri

24. Yıldırım, M. (2012). *Resimli İnsan Anatomisi*. (2. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri

CHAPTER 38

# KLİNİKTE YENİ NESİL ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

**Arslan SAY**[1]

Yeni nesil antikoagülan tanımı, varfarin in güvenlik alanı dar kullanım alanı, yavaş ve gecikmiş bir etkisinin bulunması, eliminasyonunun geç buna karşın yarı ömrünün uzun olması, değişken metabolizmasının olması, sık izlem gerektirmesi ve standardı olmayan doz ayarlamasına ihtiyaç göstermesi, perioperatuvar hazırlık gerekliliği, teratojenitesi, pek çok gıda ve ilaçla farmakolojik olarak etkileşime girmesi, varfarinin tedavi aralığının son derece dar olması kaynaklı uluslararası normalize protrombin zaman oranının (INR) devamlı kontrol edilmesi gerekliliği, bunu sonucunda ilacın dozunun devamlı ayarlanması gerekliliği, buna bağlı olarak ta kanama korkusu ile gerçekten kullanması gerekenlerin kullanamaması nedenleri ile son yıllarda çokça kullanılan bir tanımlama olarak önümüze çıktı. Daha az etkileşimli tedavi aralıkları geniş ama en az varfarin kadar etkili olan dabigatran eteksilat (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), rivaroksaban (Xarelto, Bayer HealthCare), apiksaban (Eliquis, Bristol Myers Squibb) gelişen klinik uygulama kılavuzlarında ve günlük servis uygulamalarında tercih edilerek kullanımlarını artırmışlardır (1,2).

**Dabigatran eteksilat**, doğrudan etkilit trombin inhibitörü olan bir yeni nesil oral antikoagülandır. Dabigatran eteksilat vücuda girdikten sonra karaciğerde aktif formu olan dabigatrana dönüşür ve sonra trombine yüksek ilgi ve özgüllük ile bağlanır (3). Bu dönüşümde sitokrom P450 rol oynamaz. Dabigatran nonvalvuler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolinin tedavisinde FDA den onay almışken, Nisan 2014 de 5-10 gündür parenteral antikoagülan alan akut derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) tanılı hastaların tedavisinde ve daha önce tedavi alan hastalarda DVT ve PE nüksünün önlenmesinde kullanımına da FDA tarafından izin veriliştir (4).

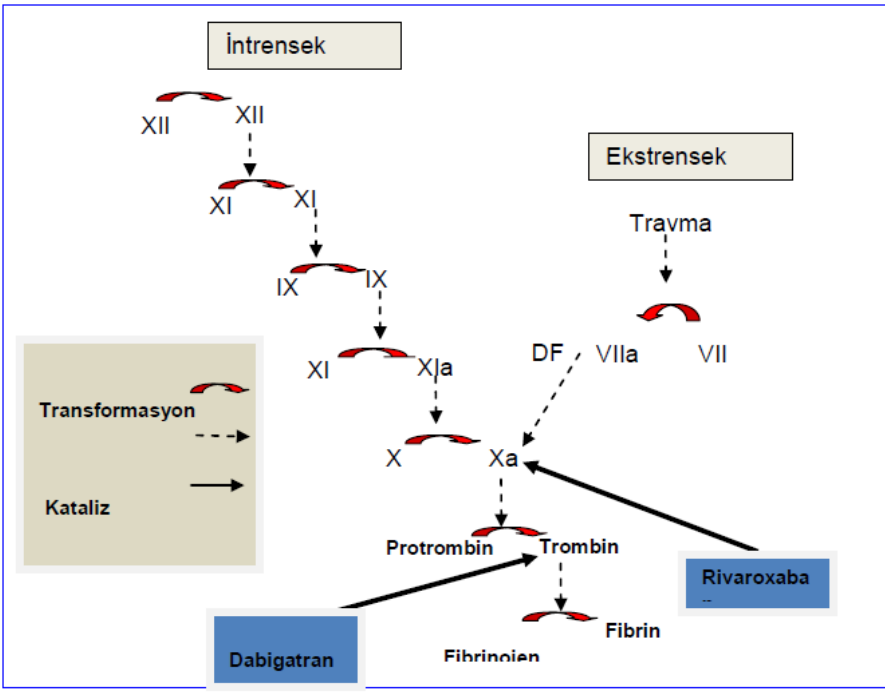
**Rivaroksaban,** Amerika Birleşik Devletlerin'de kliniklerde kullanım izni alan ilk Faktör Xa inhibitörüdür. Geri dönüşümlü bir şekilde faktör Xa nın aktif kısmına bağlanarak etkisini gösterir (5). Kalça ve diz replasmanı sonrası venöz tromboemboli profilaksisinde, non valvüler atrial fibrilasyon tanılı hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi amacıyla, akut DVT ve PE tedavisinde FDA tarafından kullanım izni mevcuttur ve ülkemizde de bu endikasyonlarla yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. Bauersachs ve Arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları analizde kanser tanılı hastalarda, büyük pıhtısı olan hastalarda, nüks etmiş VTE öyküsü olan hastalarda ve kırılganlığı fazla olan hastalarda (ileri yaşlı kişiler, orta ya da ağır renal bozukluğu olan hastalar veya düşük vücut kitle indeksi olan kişiler) rivaroksabanın etkinliği ve güvenilirliği standart tedavi ile benzer bulunmuştur (6). Rivaroksabanın uzun süreli etkinliği ve güvenilirliği-

1 Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,Amasya

nin araştırıldığı EINSTEIN-Extension çalışmasında 6-12 aylık tedavi sonrası nüks önleyici 6-12 aylık rivaroksaban tedavisinin plasebo ile etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmış ve rivaroksaban grubunda %1.3 nüks saptanırken plasebo grubunda %7.1 nüks saptanmıştır (HR 0.18; %95 CI, 0.09-0.39) (7). Bununla beraber majör kanama vakaları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (0.7% vs %0, p=0.11). Bu çalışma sonucunda rivaroksabanın 6 aylık ek tedavi ile VTE nüksünü kabul edilebilir bir miktardaki kanama oranı ile önleyebildiğini göstermiştir

Apiksaban, bir diğer oral kullanımlı Faktör Xa inhibitörüdür. Seçici olarak ve geri dönüşümlü bir şekilde serbest, pıhtı bağlı faktör Xa ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Non valvüler atrial fibrilasyon tanılı hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi kullanımı için FDA den onay almıştır. Akut venöz tromboemboli tedavisinde kullanılabilirliği için de FDA tarafından 21 Ağustos 2014 de izin verilmiştir (8). Apiksaban tedavisi sırsında hastaların monitörize edilmesine gerek yoktur. Tedavi esnasında PT/INR ve aPTT süreleri uzayabilir (9). Antifaktör Xa aktivitesinin tayini, gerektiğinde kullanım için yaralı olabilir (10,11). Her üç yeni nesil oral antikoagülanın etki mekanizması Tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 1**. Yeni nesil oral antikoagülanın etki mekanizması




Yeni oral antikoagülanların tümü vitamin K antagonistleriyle karşılaştırıldıklarında dah yüksek oranda kalite göstermişlerdir. Bununla birlikte tüm yeni nesil oral antikoagülanlar hemorajik inme ve intrakraniyel kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açmış, majör kanama riskinde varfarine ile karşılaştırıldıkların-

da belirgin bir artışa yol açmamışlardır. Her üç ajan ile yapılan çalışmalar inme tanısı olan hasta alt grublarında tekrar edildiğinde, ana çalışmalarla paralellik gösteren sonuçlara ulaşılmıştır. Yeni nesil oral antikoagülan ilaçların etkilerinin hızlı başlaması, gıdalarla belirgin bir etkileşime girmemeleri, hastaların monitörüze edilmelerine ihtiyaç duyulmaması sebepleriyle daha avantajlı olarak tanımlanmaktadırlar (12). Tablo 2'de her üç yeni nesil antikoagülanın, varfarin ile farmasötik özelliklerinin karşılaştırılmaları gösterilmiştir

Yukarıda anlatılan yeni nesil antikoagülanın ozellikle dabigatranın değişik miktarlarda böbrek yoluyla atılımı mevcuttur. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bu ilaclar kullanırken düzenli olarak takip edilmelidir (13). Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda ve protez kalp kapağı olan hastalarda yeni nesil antikoagülanların kullanımı tavsiye edilmemekte, kreatinin klirensi 30-49 mL/dk arasında olanlarda ise ilacın dozunun ayarlanarak kullanılması önerilmektedir (14).

Varfarin kullanımından yeni oral antikoagülanlardan birine geçerken INR değerinin 2'ye inmesi beklenmeli, tersi durumda ise INR değerinin etkin bir düzeye çıkana kadar her iki ilaçla birlikte tedaviye devam etmelidir. Yine aynı şekilde şekilde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinden yeni nesil oral antikoagülanlara geçiş esnasında bir sonraki heparin dozundan 2 saat önce yeni nesil oral antikoagülan kullanımına başlanmalı ve heparin tedavisi hemen bitirlmelidir. Daha az ilaç ve gıda etkileşimi görülmüş olsa bile yeni nesil antikoagülanlar ilaçlar için hala tamamen masum ilaçlardır diyemiyoruz.

**Tablo 2.** Varfarin ve yeni nesil antikoagülanların farmakolojik özellikleri

| Özellik | Varfarin | Dabigatran | Rivaroksaban | Apiksaban |
|---|---|---|---|---|
| Mekanizma | Faktör II,VII,IX,X sentez inhibisyonu | Direkt IIa inhibitörü | Direkt Xa inhibitörü | Direkt Xa inhibitörü |
| Ön ilaç | Hayır | Evet | Hayır | Hayır |
| Doz yolu | Oral | Oral | Oral | Oral |
| Uygulanım sıklığı | Günde bir kez | Günde iki kez | Günde bir kez | Günde iki kez |
| Tmax (saat) | 72-120 | 0,5-2 | 2-4 | 3-4 |
| T 1/2 (saat) | 20-60 | 11-17 | 5-13 | 5-13 |
| Renal Klerens | yok | %85 | %33, 2/3 karaciğer | %25, %75 fekal |
| Renal yetmezlikte doz | | 110 mg günde iki kez | 15 mg | 2,5 mg günde iki kez |
| Protein bağlanma % | 99 | 35 | 90-95 | 87-93 |
| Monitörizasyon | INR | Yok | Yok | Yok |
| Antidot | Vitamin K | Yok | Yok | Yok |
| Hemodiyaliz ile temizlenme | Yok | Var | Yok | Yok |

Tablo-3'de bu ilaçların uygulamalarda kullanılan bazı ilaçlarla karşılıklı etkileşimieri gösterilmiştir. Son derece önem verilmesi gereken bir diğer konuda P-glikoproteinin inhibitörü kullanan hastalarda (örneğin verapamil, amiodarone, quinidine vb.) bu ilaçlardan kaçınılması veya düşük doz kullanımı gerektiğidir (14).

Bir pro-drog olan dabigatran eteksilat P-glikoprotein (Pgp) akış taşıyıcısının

substartıdır. Bu sebepden dolayı plazma konsantrasyon oranı kuvvetli P-gp inhibitörleri (amiodaron, verapamil, klaritromisin ve ketakonazol) ile yükselirken güçlü P-gp indükleyicileri (rifampisin, karbamazepin ve fenitoin) ile düşmektedir (15,16). Bununla beraber güvenilir olması konusunda herhangi bir önemli etkileşim saptanmasa da ilacın dozunun mutlaka düzenlenmesi gerekmektedir (17).

**Tablo 3.** Yeni nesil oral antikoagülanların ilaç-ilaç etkileşimleri

| İlaç | Dabigatran | Rivaroksaban | Apiksaban |
|---|---|---|---|
| Atorvastatin | Düzeyi %18 artar | Etki yok | Veri yok |
| Verapamil | %12-180 artar | Minimal etki | Veri yok |
| Diltizem | Etki yok | Minimal etki | Düzeyi %40 artar |
| Amiodaron | Düzeyi %12-60 artar | Minimal etki | Veri yok |
| Dronedaron | Düzeyi anlamlı artar | Veri yok | Veri yok |
| | | | |
| Ketokonazol, İtrakonazol, Vorikonazol, Posakonazol, Flukonazol | Düzeyi %140-150 artar | Düzeyi %160'a kadar artar | %100'e kadar artar |
| Siklosporin, Takrolimus | Veri yok | Düzeyi %50 artar | Veri yok |
| Klaritromisin, Eritromisin | Düzeyi %15-20 artar | Düzeyi %30-54 artar | Veri yok |
| HIV proteaz inhibitörleri | Veri yok | Düzeyi %153 artar | Kuvvetli artış |
| Antiasit | Düzeyi %12-30 azalır | Etki yok | Veri yok |
| Rifampisilin, Fenitoin, Fenobarbital, Karbamezepin | Düzeyi %66 azalır | Düzeyi %50'ye kadar azalır | Düzeyi %54 azalır |

Amiodaron ve klaritromisin alan hastalarda ilaç için doz düzenlenmesi gerekmezken, kreatin klerensi 15-30 mL/ dk olan hastalarda birlikte kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Verapamil kullananlarda dabigatranın en az 2 saat önce alınması tavsiye edilmekte ve ketakonazol alan kreatin klerensi 30-50 mL/ dk aralığındaki hastalarda günde iki kez 75 mg kullanılması ve kreatin klerensi 15-30 mL/dk olan hastalarda bu iki ilacın birlikte kullanılmaması tavsiye edilmektedir (18). P-gp indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmemektedir (19). Proton pompa inhibitörleri gastrik Ph'ı arttırarak absorbsiyonunu %12.5 azaltma özelliği göstermesine rağmen ilacın etkinliğinde hiçbir azalma gözlemlenmemiştir (20).

Dabigatran ve varfarinin güvenirlik ve etkilerinin karşılaştırıldığı RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) çalışmasında artrial fibrilasyon tanılı hastalarda sistemik emboli ile birlikte kanama komplikasyonları yönünden iki ilaç prospektif ve randomize olarak karşılaştırılmıştır. Dabigatran günde 2 kez 110mg veya 150mg verilmiş, warfarin dozu ise INR değerinin 2-3 arasında kalacağı biçimde doze edilmiştir (21).

Çalışmanın ilk sonuçlarında inme ve sistemik emboli tanılı hastalar bakımın-

dan dabigatran 110mg dozunun varfarinle bir fark yaratmadığı, dabigatran 150 mg dozunun ise varfarinden daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (22). Major ve ölümcül kanamalar yönünden düşük doz dabigatran varfarine göre daha az risk taşırken yüksek doz dabigatran varfarinle benzer riskler ortaya koymuştur (Tablo 1). İntrakraniyal kanamalarda ise her iki dozda da varfarinden daha düşük oranda anlatılan riskler görülmüştür. Gastrointestinal sistem kanaması ise dabigatran 150 mg grubunda varfarine ve dabigatran 120 mg grubuna göre yüksek bulunmuştur (22, 23).

Rivaroksaban etki açısından son derece hızlı olduğundan, tedaviye başlarken parenteral antikoagülanlar kullanmaya ihtiyaç duyulmaz. Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde rivaroksaban dozu 20 mg/gündür. Ortopedik cerrahi sonrası venöz tromboemboli proflaksisinde önerilen doz 10 mg/gün (22,24,25) iken venöz tromboemboli gelişen hastalarda tedavi dozu 20-40 mg/gün şeklindedir (26). Rivaroksaban kronik karaciğer hastalığında kullanılmaması önerilir. Gebelerde kontroendike iken laktasyon döneminde kesin bir veri yoktur ancak kullanılmaması önerilmektedir (27,28).

Apiksaban nonmasif ven tromboembolilerinin tedavisinin akut evrelerinde 7 gün 2x10 mg, uzun süreli devam tedavisinde ise 2x5 mg/gün olarak kullanılması tavsiye edilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkili olduğu ve uzun süreli devam tedavisinde varfarine göre daha az major kanamanın görüldüğü araştırmalarda ortaya konmuştur (29). Akut venöz tromboembolili hastalarda yapılan çalışmalarda kreatin klerensi <25 mL/dk olan hastalar çıkartıldığından bu hastalarda ilacın kullanımı önerilmemektedir (30). Nonvalvüler atrial fibrilasyonda günde iki kez 5 mg doz olarak kullanılırken bu üç faktörden ikisinin varlığında dozun günde iki defa 2.5 mg dozuna düşülmesi tavsiye edilmektedir (hastanın 80 yaş üstü olması, 60 kg altında olması ve serum kreatinin değeri ≥ 1.5 mg/dL olması) (31).

Van Ens ve Arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları meta analizde Rivaroksaban, apiksaban, ve dabigatran ile vitamin K antagonistlerini karşılaştırmışlar, faz III çalışmalarındaki 27.023 hasta verileri ile şu sonuçlara varmışlardır (32):

Venöz tromboemboli nüksü olan hasta grublarında yeni nesil oral antikoagülanlar ve varfarin grubunda aynı özellikler bulunmuş (%2.0; %2,2, sırasıyla),

Majör kanama yeni nesil oral antikoagülan kullananlarda, vitamin K antagonisti ilaçları kullanlara göre %39 daha düşük bulunmuş (p=0.02).

Alt grup analizinde yeni nesil oral antikoagülanlar , vitamin K antagonistlerine göre 75 yaş ve üzeri hastalarda ve kanser tanılıhastalarda daha az venöz tromboemboli nüksüne neden olmuştur (≥75 yaş için p=0.003 ve kanser alt grubu için p=0.02).

Bundan dolayı yeni nesil oral antikoagülanların, vitamin K antagonistleri ile yapılan klinik tedavilerde aynı başarıyı yakaladıkları görülmüştür. Bu başarı varfarinin istenmeyen etkileri göz önüne alındığında oldukça önemli bir gelişme olarak kabul edilmelidir. Son elli yıldır tek olarak kullanılan varfarinin yerine yeni nesil oral antikoagülanların kullanılması tedavide yeni seçeneklerin oluşmasını

sağlamıştır. Yeni nesil antikoagülanlar için yine de laboratuvar izlemlerinin devam etmesi gerekmektedir. Kanama komplikasyonunun yinede gelişebilecek olması bu ilaçları kusursuz kılmayacaktır. Klinikte yeni laboratuvar sonuçlarının birikmesi ile birlikte yeni nesi antikoagülanların pozoloji ve yan etkilerinin yönetimi için uygun seçim kriterleri gelişeceği inancındayız.

## KAYNAKÇA


1. 1. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., ... & Wang, S. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine, 361(12), 1139-1151.
2. 2. Authors/Task Force Members, Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., ... & Bax, J. J. (2012). 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European heart journal, 33(21), 2719-2747.
3. 3. Hauel, N. H., Nar, H., Priepke, H., Ries, U., Stassen, J. M., & Wienen, W. (2002). Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. Journal of medicinal chemistry, 45(9),17571766.
4. 4.http://www.boehringeringelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/08_april_20 14_dabigatranetexilate.html. Erişim tarihi 12.11.2018
5. 5. Kreutz, R. (2012). Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. Fundamental & clinical pharmacology, 26(1), 27-32.
6. 6. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med; 363: 2499-510.
7. 7. Prins, M. H., Lensing, A. W., Bauersachs, R., Van Bellen, B., Bounameaux, H., Brighton, T. A., ... & Berkowitz, S. D. (2013). Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis journal, 11(1), 21.
8. 8. Kozek-Langenecker, S. A. (2014, April). Perioperative management issues of direct oral anticoagulants. In Seminars in hematology (Vol. 51, No. 2, pp. 112-120). WB Saunders.
9. 9. Janssen Pharmaceuticals, I. (2014). Xarelto prescribing information. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals.
10. 10. Di Minno, A., Spadarella, G., Prisco, D., Franchini, M., Lupoli, R., & Di Minno, M. N. D. (2013, October). Clinical judgment when using coagulation tests during direct oral anticoagulant treatment: a concise review. In Seminars in thrombosis and hemostasis (Vol. 39, No. 07, pp. 840-846). Thieme Medical Publishers.
11. 11 Mani, H., Kasper, A., & Lindhoff-Last, E. (2013). Measuring the anticoagulant effects of target specific oral anticoagulants—reasons, methods and current limitations. Journal of thrombosis and thrombolysis, 36(2), 187-194.
12. 12. Cairns, J. A. (2013). Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation

patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Canadian Journal of Cardiology*, *29*(10), 1165-1172.

13. 13. Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., ... & Bahit, M. C. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine, 365(11), 981-992.

14. 14. Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Hacke, W., Oldgren, J., ... & Kirchhof, P. (2013). European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace, 15(5), 625-651.

15. 15. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. (2011). Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost 9: 2168-75.

16. Scaglione, F. (2013). New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. Clinical pharmacokinetics, 52(2), 69-82.

17. Reilly, P. (2011). Concomitant use of P-glycoprotein inhibitors with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapY (RE-LY) trial. In European Society of Cardiology Congress (Vol. 28, p. 2011).

18. Härtter, S., Koenen-Bergmann, M., Sharma, A., Nehmiz, G., Lemke, U., Timmer, W., & Reilly, P. A. (2012). Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. British journal of clinical pharmacology, 74(3), 490-500.

19. Gonsalves, W. I., Pruthi, R. K., & Patnaik, M. M. (2013, May). The new oral anticoagulants in clinical practice. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 88, No. 5, pp. 495-511). Elsevier.

20. Huisman, M. V., Lip, G. Y., Diener, H. C., Brueckmann, M., van Ryn, J., & Clemens, A. (2012). Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. Thrombosis and haemostasis, 108(05), 838-847.

21. Ezekowitz, M. D., Connolly, S., Parekh, A., Reilly, P. A., Varrone, J., Wang, S., ... & Yusuf, S. (2009). Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. American heart journal, 157(5), 805-810.

22. Şahin, Ş., Sarıkaya, S., & Taşlıyurt, T. (2013). Yeni Oral Antikoagulanların Klinik Pratikte Kullanımı. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, (2), 59-65.

23. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Reilly, P. A., & Wallentin, L. (2010). Newly identified events in the RE-LY trial. New England Journal of Medicine, 363(19), 1875-1876.

24. Eriksson, B. I., Borris, L., Dahl, O. E., Haas, S., Huisman, M. V., Kakkar, A. K., ... & ODIXa-HIP Study Investigators. (2006). Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4(1), 121-128.

25. Turpie, A. G. G., Fisher, W. D., Bauer, K. A., Kwong, L. M., Irwin, M. W., Kälebo, P., ... &

ODIXa-KNEE Study Group. (2005). BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3(11), 2479-2486.

26. Buller, H. R., Lensing, A. W., Prins, M. H., Agnelli, G., Cohen, A., Gallus, A. S., ... & Segers, A. (2008). A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein–DVT Dose-Ranging Study. Blood, 112(6), 2242-2247.

27. Turpie, A. G., Kreutz, R., Llau, J., Norrving, B., & Haas, S. (2012). Management consensus guidance for the use of rivaroxaban–an oral, direct factor Xa inhibitor. Thrombosis and haemostasis, 108(05), 876-886.

28. Carter, K. L., Streiff, M. B., Ross, P. A., Wellman, J. C., Thomas, M. L., Kraus, P. S., & Shermock, K. M. (2012). Analysis of the projected utility of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban and their future impact on existing Hematology and Cardiology Anticoagulation Clinics at The Johns Hopkins Hospital. Journal of thrombosis and thrombolysis, 34(4), 437-445.

29. TUTAR, N., & BARAN, B. Yeni Antikoagülanlar Ne Vaat Ediyor?.

30. Kozek-Langenecker, S. A. (2014, April). Perioperative management issues of direct oral anticoagulants. In Seminars in hematology (Vol. 51, No. 2, pp. 112-120). WB Saunders.

31. Gonsalves, W. I., Pruthi, R. K., & Patnaik, M. M. (2013, May). The new oral anticoagulants in clinical practice. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 88, No. 5, pp. 495-511). Elsevier.

32. van Es, N., Coppens, M., Schulman, S., Middeldorp, S., & Büller, H. R. (2014). Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute symptomatic venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood, blood-2014.

CHAPTER 39

# ORTODONTİK DİAGNOZ

**Yasin AKBULUT**[1]

## Diagnozun Amaçları

Ortodonti Uzmanları için klinikte tedavi ikinci planda olmalıdır. İlk planda ise iyi bir anamnezle hastadan alınan bilgilerle hastayı tanımak, yapılan tetkik ve analizlerle problemleri bulmak ve bu problemlerin etiyolojilerini belirleyerek hastaya ne zaman ve ne şekilde müdahale edilmesine karar vermek olmalıdır. Alınan tanı araçları hasta yokken bile hastayla ilgili tüm bilgileri verebilmeli, bu araçlara göre teşhis ve tedavi planı oluşturulabilmelidir. Tüm bu diagnoz zincirini takiben tedavi yol haritası çıkarılmalıdır.

Klinisyenin hastalara ortodontik tanı koyabilmesi için de bazı becerileri kazanmış ve anomaliler hakkında bilgi edinmiş olması gerekmektedir. Klinisyen problemli olanı normal olandan ayırt edebilmek için morfolojiye hakim olmalı, iskeletsel, dişsel ve fonksiyonel anomalileri çok iyi bilmelidir.

İyi bir diagnoza şu araçlarla ulaşılabilir:

1. Hastanın Kişisel Bilgileri
   - **a.** İsim-Soyisim
   - **b.** Yaş
   - **c.** Cinsiyet
   - **d.** Telefon-Adres
   - **e.** Meslek
2. Hastanın Ana Şikayeti
3. Vaka Geçmişi
   - **a.** Tıbbi Geçmiş
   - **b.** Dental Geçmiş
   - **c.** Ailesel Hikaye
4. Klinik Muayene
   - **a.** Genel Muayene
   - **b.** Ağız Dışı Muayene
   - **c.** Ağız İçi Muayene
   - **d.** Dental Muayene
     - Sagittal İlişkinin Değerlendirilmesi
     - Vertikal İlişkinin Değerlendirilmesi

1 Dr. Öğr. Üyesi ve Ana Bilim Dalı Başkanı, Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Ana Bilim Dalı

- Transversal İlişkinin Değerlendirilmesi

**5.** Radyografik Muayene

**a.** Panoramik Radyografi

**b.** Sefolemetrik Radyografi / Sefalometrik Analizler

- İskeletsel Sagittal İlişkinin Değerlendirilmesi
- İskeletsel Vertikal İlişkinin Değerlendirilmesi

**c.** Posteroanterior Radyografi / Posteroanterior Analizler

- İskeletsel Transversal İlişkinin Değerlendirilmesi

**d.** El Bilek Radyografı

**e.** Oklüzal Radyografi

**f.** Periapikal Radyografi

**g.** Bitewing Radyografi

**h.** Bilgisayarlı Tomografi

**i.** Elektromyografi (EMG)

**j.** Ultrason

**k.** Manyetik Rezonans

**6.** Fotoğrafik Muayene

**a.** Ağız Dışı Fotoğrafları

- Cephe Fotoğrafı
- Profil Fotoğrafı
- Çapraz Fotoğraf

**b.** Ağız İçi Fotoğrafları

- Cephe Kapanış Fotoğrafı
- Sağ Taraf Kapanış Fotoğrafı
- Sol Taraf Kapanış Fotoğrafı
- Maksilla Oklüzal Fotoğrafı
- Mandibula Oklüzal Fotoğrafı

**7.** Model Tanısı / Laboratuvar Yöntemleri

**a.** Model Analizleri

**b.** Diş boyu ölçümleri

**c.** Dental ark boyu ölçümü

**d.** Dental ark genişliği ölçümü

**8.** Sonuç

## 1. Hastanın Kişisel Bilgileri

### a. İsim-Soyisim

Gerek kayıtların tutulmasında yardımcı olması amacıyla, gerekse hastalara adıyla hitap etmenin hastada oluşturacağı tanınmışlık hissiyle beraber olumlu psikolojik etkisinden dolayı, hastanın isim ve soyismi alınır.

### b. Yaş

Hastanın yaşı, bireyin büyüme gelişiminin tahmin edilmesini ve dolayısıyla tedavi planlamasında öngörüde bulunulmasını sağlar. Bir anomali bazı yaşlar için geçici olarak değerlendirilip, herhangi bir tedaviye gerek görülmezken, aynı anomali ilerleyen yaşlarda fonksiyonel anomali olarak değerlendirilerek fonksiyonel tedavi gerekli görülebilir. Fonksiyonel tedavisi yapılmayan aynı hastanın daha ileri bir zamanda fonksiyonel anomalisi morfolojik anomaliye dönüşecektir. Bu durumda tedavi planlaması da bu doğrultuda değişecektir. Aynı hasta için farklı zamanlarda hiçbir şey yapmamak veya fonksiyonel tedavi, ortodontik tedavi ve ortognatik cerrahi tedavilerden birini yapmak üzere 4 farklı tedavi planlaması yapılabilir. Burada yaşın büyük önemi bulunmaktadır.

### c. Cinsiyet

Kızlar pubertal atılım zamanı olan ergenlik dönemlerine erkeklerden daha önce girip bu dönemi erkeklere göre daha erken tamamlarken, erkekler kızlara göre biraz daha geç girdikleri bu dönemi kızlara nazaran biraz daha geç tamamlarlar. Bu da tedavi planlamasında etkilidir. Mesela aynı yaşlarda aynı anomalilere sahip bir kız çocuk için denevreze manevrası olumsuz olup fonksiyonel tedavi zamanı kaçırılmış olabilirken, erkek çocuk için denevreze manevrası olumlu olup fonksiyonel tedavi uygulanabilir. Bunların yanı sıra kızların ve erkeklerin estetik algıları veya farklılıkları da bulunabilmektedir. Örnek vermek gerekirse üst ön bölgede diş eti görünümü erkeklerde 0 mm ideal kabul edilirken, kızlarda 1-2 mm diş eti görünümü ideal sayılmaktadır.

### d. Telefon ve Adres Bilgisi

Hastanın randevusu değiştirilmek istendiğinde, uzun dönem takipler yapıldığında veya başka herhangi bir sebepten dolayı hastaya ulaşılmak istenebilir. Bu gibi durumlarda hastaya ulaşabilmek için telefon numarası mutlaka alınmalıdır.

Hastaların adres bilgileri hastanın sosyoekonomik durumu hakkında tahminde bulunabilmenin yanı sıra uygulanacak tedavi türünü de değiştirebilmektedir. Uzak bir yerden gelecek hastaya, hastanın kliniğe sık gelmesini gerektirecek bir aygıt yerine alternatif tedavi yöntemi seçilmeye çalışılır. Ayrıca hastanın tedavisi bitmiş olsa bile zaman zaman retansiyon fazıyla ilgili mektuplar atılarak hasta motivasyonu artırılmak istenebilir. Yine hastanın unutulmadığını gösteren jestler yapılarak bayram, yılbaşı tebrikleri gönderilmek istenebilir. Bu sebeplerden dolayı hastanın adresi mutlaka alınmalıdır.

### e. Meslek bilgisi

Hastanın mesleğine göre randevu saatleri oluşturmanın yanı sıra tedavi seçeneği de hastanın mesleğine göre belirlenebilir. Örneğin toplumda ön planda

bulunan bir hasta için headgear ile sağlanacak bir işlem ağız içi apareylerle sağlanabilir, metal braket yerine estetik veya lingual braketler tercih edilebilir.

## 2. Hastanın Ana Şikayeti

Hastanın kliniğe başvurmasının ana sebebi çok önemlidir. Hastanın ana şikayeti, öncelikli isteği mutlaka not alınmalıdır ve bu klinisyenin cümleleriyle değil de hastanın kendi ağzından, kendi cümleleriyle kaydedilmelidir. Bu konunun ilk başta belirlenmemiş olması ilerleyen zamanda büyük problemlere yol açabilir. Hasta için önemli olan küçük bir detayın atlanmasıyla ortaya çıkabilecek en ufak olumsuzluk tüm tedavinin başarısını gölgede bırakabilir. Daha dolgun dudaklı olmak istediğini söyleyen bir hastanın bu isteği not edilmeden aşırı çapraşıklığından dolayı çekimli tedavi gerektirdiğinde ve bu vakada maksimum ankrajla çalışıldığında, tedavi mükemmel bitmiş olsa da, dişler mükemmel kapansa da, sefalometrik değerler ne kadar mükemmel olsa da hasta üst dudağım daha da çöktü diye mutsuz bir şekilde klinikten ayrılır. Ne istediğini bilemeyecek yaşta küçük olan hastalarda da aynı hassasiyetin hasta velileri için gözetilmesi gerekmektedir.

## 3. Vaka Geçmişi

### a. Tıbbi Geçmiş

Hastanın kendisinden veya velisinden alınan genel sağlığıyla ilgili bilgilerdir. Hastanın kişisel sağlık bilgilerini, sahip olduğu sistemik hastalıkları, bulaşıcı hastalıkları veya geçirdiği başka hastalıklar ile kullandığı ilaçları hakkında alınan tıbbi bilgilerdir. En iyi yöntem daha önceden hazırlanmış olan bir form üzerinden bu bilgilerin hastalara sorulması ve hastanın verdiği bilgileri yazılı olarak onaylamasıdır. Çoğu durumda ortodontik tedaviye direkt etki etmese de bazen ilave önlemler almayı gerektiren durumlar olabilir. Kalp hastalığı hikayesi olan bir hastada profilaksi yapılması veya zihinsel engelli hastalarda özel önlemler alınması gerekli olabilmektedir.

### b. Dental Geçmiş

Hastanın diş hekimliği hikayesinin alınmasıdır. Genel ağız hijyeni değerlendirilir. Hastanın ağız hijyenine bağlı olarak uygulanacak tedavi yöntemi seçilebilir. Yine bazı vakalarda küçüklükteki parmak veya dudak emme hikayesi önemlidir. Kaybedilen dişlerin neden kaybedildiği ve kaybedilme zamanları sorulur. Erken yaşta kaybedilen süt dişleri için yer tutucular düşünülebilir.

### c. Ailesel Hikaye

Hastanın ailesel hikayesi, ailede yaşanmış olan hastalıkların genetik olarak bireyin kendisinde de bulunabileceği tahmininden yola çıkarak dikkat edilmesi için alınan bilgilerdir. Dudak damak yarıkları veya Sınıf III anomalilerde ailesel geçişlerin yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Ayrıca ailenin vereceği bilgiler arasında annenin hamilelik sırasında geçirdiği hastalıkların, kullandığı bazı vitamin ve ilaçların olumsuz etkileri, kötü alışkanlıkların veya doğum esnasında kullanılan aletlerin bebeğin kafasında oluşturduğu travmanın TME problemleri, ankiloz veya mandibular gelişme geriliği gibi anomalilere neden olacağı da unutulmamalıdır.

Elde edilen tüm bu verilerle öncelikle hastayla kurulan iletişimle bir yakınlık kazanılarak, hastanın kendini ve şikayetini daha rahat ifade edebilmesi sağlanır. Bu şekilde hasta hakkında gerekli bilgi sahibi olunur ki bu bilgiler klinisyenin tanı koyarken işini kolaylaştıracaktır.

## 4. Klinik Muayene

### a. Genel Muayene

Hasta kliniğe adımını attığı ilk anda muayenesi başlar. Hastanın yürüyüşü, duruşu, fiziği, baş postürü hasta hakkında bilgiler verir. Hastanın boy ve kilosu, gelişimi hakkında bilgi verir. Hastanın yürüyüşünde tespit edilen bir bozukluk nöromuskuler bir anomaliyi düşündürmelidir. Anormal baş postürleri maloklüzyonlara neden olabilmektedir.

### b. Ağız Dışı Muayene

Hastanın baş ve yüz bölgesi muayene edilir. Yüz, ağız, burun, çene ucu, dil ve dudaklara bakılır. Ağız kapanışına, ağzın sürekli açık kalıp kalmadığına, ağız solunumu yapılıp yapılmadığına, yutkunma esnasında dilin konumuna bakılır. Dudakların uzunluğu, genişliği, kurvatürü, tonusu, simetrisi ve rahatlıkla kapanabilmesi takip edilmeli, dişlerin arasına giriyor mu, dişler tarafından ısırılıyor mu veya emiliyor mu, gözlemlenerek not alınmalıdır. Burnun büyüklüğü, şekli, pozisyonu ve burundan rahatlıklıkla nefes alınıp alınamadığı kontrol edilir. Nazolabial açı değerlendirilir. Nazolabial açı burnun alt kenarına çizilen bir teğet ile alt ve üst dudak ucunu birleştiren çizgi arasındaki açıdır. Maksiller prognatisi veya prokline üst anterior dişleri olan hastalarda bu açı azalırken maksiller retrognatisi veya retrokline üst anterioru olan hastalarda bu açı daha geniştir. Ortalama değeri 110 derecedir. Çene ucu çıkıntısına ayrıca dikkat edilmelidir. Çıkıntı sadece kemikten kaynaklı olmayıp mental kas kalınlığı ve tonusuyla da ilgili olabilir.

Yüz profilden de incelenmelidir. Frankfort-horizontal düzlemi zemine paralel olacak şekilde profil incelenir. Farklı incelemeler olmakla birlikte yumuşak dokuların konveksitesi Subtelny'e göre Nasion Soft ile Sub Nazal nokta arasında çizilen doğru ile, Sub Nazal nokta ile Pogonion Soft noktası arasında çizilen doğrunun yaptığı açıya göre değerlendirilir. Yüz, bu açı 180 dereceye yakınsa ortognatik, 180 dereceden küçük açılıya sahipse konveks ve 180 dereceden daha büyük açıya sahipse konkav olarak sınıflandırılır.

### c. Ağız İçi Muayene

Dil, yanak, dudak ve dudak frenulumları, damak, diş eti, tonsil, adenoidler ile yutkunma ve solunum fonksiyonları değerlendirilir.

En sık maloklüzyon sebebi olan frenulum maksiller labial frenulumdur. Kalın ve fibröz bir labial frenulum üst santral kesici dişlerin birbirlerine yaklaşmalarını engelleyebilir ve orta hat diastemasına yol açabilir.

Damak muayene edilirken damak mukozasında görülen ülserasyonlar, travmatik ve derin kapanışın göstergesidir. Yine dudak damak yarıklı hastaların cerrahi operasyonlarını takiben oluşan skar dokusu maksillanın gelişmesini engelleyebilir.

Ortodontik tedaviye başlayabilmek için diş eti sağlıklı olmalıdır. Kötü bir ağız hijyeni ve iltihaplı diş eti ortodontik tedavi için kontrendikasyondur. Tedaviye diş eti iyileştikten sonra başlanmalıdır.

### d. Dental Muayene

Ağızda var olan dişler sayılır. Fazla veya eksik olan dişler, diastemalar, çapraşıklıklar, nonoklüzyonlar, rotasyonlar, vestibülopozisyonlar, lingopozisyonlar, infrapozisyonlar, suprapozisyonlar, meziopozisyonlar, distopozisyonlar, hipoplaziler, persiste veya ankiloze dişler, diş çürükleri, ağız hijyeni ve periodontal sorunlar belirlenir. Ortodontik tedaviye başlamadan önce ağız hijyeni sağlanmalı, çürük olan dişlerin restorasyonları yaptırılmalıdır. Ayrıca dişler sagittal, vertikal ve transversal yönlerden de değerlendirilmelidir.

#### o Sagittal İlişkinin Değerlendirilmesi

Angle sagittal yönde diş ilişkilerini maksiller ve mandibular birinci büyük azı dişlerin konumlarına göre Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III olarak sınıflandırmıştır. Sagittal yönde alt birinci büyük azı dişinin üst birinci büyük azı dişine göre bir premoların meziyodistal çapının yarısı kadar daha meziyalde konumlanmasını Sınıf I, alt birinci büyük azı dişinin üst birinci büyük azı dişine göre, Sınıf I ilişkidekinden daha distalde konumlanmasını Sınıf II, alt birinci büyük azı dişinin üst birinci büyük azı dişine göre Sınıf I ilişkidekinden daha meziyalde konumlanmasını ise Sınıf III olarak sınıflandırmıştır. Hastanın dişsel sagittal yön ilişkisi her iki taraf için de tespit edilerek kaydedilir. Ayrıca alt ve üst keserler arasındaki overjet de not edilir. İdeal overjet 3 mm'dir.

#### o Vertikal İlişkinin Değerlendirilmesi

Overbite miktarı ölçülür, varsa ön ve yan açık kapanış veya derin kapanış not edilir, bunların hangi bölge ya da dişleri ilgilendirdiği ve fonksiyonel mi yoksa morfolojik mi olduğu belirtilmelidir. İdeal overbite miktarı 3 mm'dir.

#### o Transversal İlişkinin Değerlendirilmesi

Öncelikle üst ve alt çenede dişsel orta hat yüzün orta hat çizgisiyle çakıştırılarak orta hat kayması varsa kaç mm ve ne tarafta olduğu not edilmelidir. Sağ ve sol yan çapraz kapanışlar kontrol edilerek bunların hangi bölge ya da dişleri ilgilendirdiği ve fonksiyonel mi yoksa morfolojik mi olduğu belirtilmelidir. Üst ve alt arkın kavis formları kontrol edilerek asimetri var mı değerlendirilmelidir.

## 5. Radyografik Muayene

Temel tanı araçları arasında radyografların önemi çok büyüktür. Klinik olarak görülemeyen boyutu bize radyograflar gösterir. Kemikle ilgili yapıları, patolojileri, odontomaları, dişlerin sayılarını ve boyutlarını, dişlerin sürme yolunu veya gömük kalma durumunu gösteren, sürmemiş dişlerin meziyodistal boyutlarının ölçülmesini sağlayan radyograflardır. Radyografsız bir muayene eksik bir muayenedir. Genel kontrol amaçlı panoramik radyograflar, tek diş veya küçük bir bölge için daha net ve magnifikasyonu çok küçük boyutlarda olan periapikal ve bitewing radyograflar, sefalometrik değerlendirmeler için sefalometrik radyograflar, büyüme gelişimin belirlenmesi ve takibi için el bilek radyograflar, daha

detaylı, 3 boyutlu kesitsel görüntüler için tomografiler, oklüzal açıdan inceleme için oklüzal radyograflar, eklem incelemelerinde ultrason ile manyetik rezonans ve kas gerginlikleri gibi durumlarda kas tonusunu ölçmek için elektromyograflar kullanılırlar.

### a. Panoramik Radyografi

Ortodontik tedaviden önce ilk olarak istenen, hastanın genel durumunun değerlendirildiği radyograflardır. Tek bir radyografla büyük bir alan görüntülenebilir. Kondil, koronoid, ptergo-maksiller fissür, nazal septum ve nazal boşluklar, maksiller sinüs anterior nazal spina ile sert damak, mandibular korteksin kalınlık ve yoğunluğu, gömülü diş varlığı incelenebilir. Panoramik radyograflarda yoğunluğu yüksek olan cisimlerin hayalet görüntüleri de oluşabilir. Radyografların değerlendirilmesinde bu konu hatırdan çıkarılmamalıdır.

### b. Sefolemetrik Radyografi

Lateral sefalometrik radyograflar ortodontik tanı araçlarının olmazsa olmazıdır. Sefalometrik analiz programlarıyla detaylı analizler yapılarak çenelerin ve dişlerin birbirlerine ve kafa kaidesine göre konumları ve açıları hesaplanabilir. Çeşitli büyüme modellerinde karşılaştırılabilir standartların olması, büyümeye yönelik tahmin sağlaması, tedavi sonuçlarını çakıştırma yöntemiyle karşılaştırma olanağı olması gibi birçok avantajı vardır. İskeletsel sagittal ve vertikal ilişkinin değerlendirilmesinde sefalometrik radyograflar kullanılır.

Aynı anomaliye sahip her hastada etken aynı olmayabilir. Tedavi planı tanıya göre şekillenecektir. Sınıf II divizyon I olan çocuk bir hasta üzerinden örnek verecek olursak anomali üst çene ileriliğinden kaynaklıysa üst çenenin öne doğru büyümesi frenlenir ve gerekirse üst çene distalize edilerek geriye doğru alınırken alt çene geriliğinden kaynaklıysa alt çene büyüme stimülasyonu için fonksiyonel ortopedik tedaviler kullanılarak alt çene ileriye alınır. İyi bir tanıyla ulaşılacak olan etkene göre, uygulanacak tedavi şekli de değişmektedir.

### c. Posteroanterior Radyografi

İskeletsel transversal ilişkinin değerlendirilmesinde, nazal boşluğun, maksiller, mandibular ve yüz genişliğinin ölçülmesinde, kafatasında herhangi bir simetri varlığı tespitinde posteroanterior radyograflar kullanılır. Posteroanterior analiz yöntemleriyle sayısal veriler elde edilebilir.

### d. El Bilek Radyografı

Küçük bir bölgede farklı kemikleşme zamanlarına sahip çok sayıda kemik bulunduğu için, büyüme gelişme evresini en iyi, en ekonomik ve en kolay şekilde elde etmeye yarayan yöntem el bilek radyograflarıdır. Tedavi başlangıç zamanına ve uygulanacak tedavi yöntemine karar vermede etkindir. El bilek radyografları sol elini kullananların sağ elinden, sağ elini kullananların ise sol elinden alınmalıdır.

### e. Oklüzal Radyografi

Gömülü kalan dişlerin konumu ve pozisyonu hakkında bilgi edinmek, hızlı üst çene genişletmesi yapılan veya yapılmak istenen hastalarda sutura palatina medianın durumunu incelemek için alınan radyograflardır.

### f. Periapikal Radyografi

Küçük bir alandaki görüntüyü en iyi veren radyograflardır. Dişlerin büyüklükleri, şekli, kök rezorpsiyonu, periapikal bölgedeki patolojiler ve lamina duranın takip edilmesi için en ideal radyograflardır. Bununla birlikte standart pozisyonda tekrarlanmaları zordur.

### g. Bitewing Radyografi

Maksiller ve mandibular arka dişlerin kron kısımlarını kapsayacak şekilde alınan radyograflardır. Özellikle interproksimal bölge kemik yüksekliklerini, sekonder veya ara yüzdeki çürükleri tespit etmede en ideal radyograflardır.

### h. Bilgisayarlı Tomografi

Sert dokuların detaylı ve kesitsel olarak daha ayrıntılı görüntülerinin elde edilmesinde kullanılır. Görüntülenmek istenen bölgeyi en detaylı veren yöntemdir. Ekonomik olarak pahalıdır. Bununla birlikte iyonize radyasyon dozu yüksek olduğu için her hastadan alınmamalı, sadece gerekli olduğu zamanlarda istenmelidir.

### i. Elektromyografi (EMG)

Elektromiyografi sinir ve kas lifleri üzerinde oluşmuş aksiyon potansiyellerinin kaydını sağlama prensibiyle çalışır. Çene kaslarının aktiviteleri incelenmek istendiğinde kullanılırlar.

### j. Ultrason

İnsan kulağının duyamayacağı kadar yüksek frekanslı ses dalgalarının oluşturduğu seri basınç dalgalarından faydalanılarak görüntü oluşturma prensibiyle çalışır. Sesin farklı doku ve organlardan, farklı şekillerde yansımasıyla görüntü elde edilir. Temporamandibular eklem ve ligamentlerinin değerlendirilmesinde kullanılırlar.

### k. Manyetik Rezonans

Hareketli Hidrojen çekirdeklerinin yoğunluğunu ölçme mantığıyla çalışan Manyetik Rezonans görüntüleme yöntemi, yumuşak dokularda maksimum çözünürlük sağlaması ve iyonize radyasyon içermemesinden dolayı sıklıkla tercih edilirler. Kasların ve temporamandibular eklem ligamentlerinin incelenmesinde kullanılırlar.

## 6. Fotoğrafik Muayene

Ortodontik tedaviye başlamadan önce ve tedavi bitiminden sonra hem ağız dışı hem ağız içi belirlenmiş açı ve yönlerden hastaların fotoğrafları alınmalıdır. Alınan fotoğraflar üzerinde kraniyofasiyal ilişki ve oranlarının, yumuşak doku profilinin, asimetrilerin, kas dengesinin ve mevcut boşlukların değerlendirmesi yapılır. Tedavinin seyri takip edilir.

### a. Ağız Dışı Fotoğrafları

Cepheden, profilden ve çaprazdan olmak üzere üç farklı açıdan çekilen fotoğraflardan oluşur. Her üç açıda da frankfort-horizontal düzlemi yere paralel

olmalıdır. Fotoğraflar tüm açılardan hem serbest pozisyonda hem de gülerken çekilmelidir. Arka plan dikkat dağıtıcı olmamalıdır, koyu bir renk seçilmeli, aydınlatma iyi olmalı, yüzde herhangi bir gölgelenme olmamalıdır. Varsa hasta gözlüğü çıkarılmalıdır. Kulaklar görünür olmalıdır. İdeal olarak hastanın fotoğraf makinesine, perdeye ve flaş kaynaklarına uzaklığı standart olmalıdır. Yine standardizasyon için fotoğraflar aynı ayarlarla ve aynı flaşla çekilmelidir. Bu fotoğraflar, üzerlerinde çizim ve ölçümler yapılarak tanıya yardımcı olurlar.

Bu fotoğraflar hasta hakkında her açıdan bilgi verse de, ortognatik cerrahi gibi operasyon yapılacak olan hastalarda, hastanın konuşturulduğu, farklı yön ve açılardan alınacak videoların olması da ilave ayrıntılar verebilmektedir.

### b. Ağız İçi Fotoğrafları

Cepheden kapanış durumunda ön dişler, sağ ve sol profilden kapanış durumunda arka dişler ile üst ve alt çenenin oklüzalden çekilmiş görüntülerini içerir. Tedavi başlangıç ve bitiminde alınmalıdır. Tedavi bitiminden birkaç yıl sonra tekrar alınarak nüks miktarı değerlendirilir. Fotoğraflar standardizasyon için hep aynı uzaklıklardan çekilmelidir. Ağız içi fotoğraflar hasta motivasyonu için de faydalıdır. Diş ve yumuşak dokulardaki patoloji, asimetri, yer darlığı veya fazlalığı da tespit edilebilir.

## 7. Model Tanısı / Laboratuvar Yöntemleri

Gerçek diş ve yumuşak dokuların alçıdan yapılmış bir kopyası olan çalışma modelleriyle dişlerin ve oklüzyonun klinik muayenede görülemeyen açılardan ve üç boyutlu olarak incelenebilmesi sağlanır. Modeller diş ve çevre anatomik dokuları olduğu gibi içermelidir. Bu modeller ele alınarak her açıdan üç boyutlu olarak incelenebildiği için ortodontide çok değerlidirler.

Oklüzyon dil tarafından da görülebilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası dişlerin kapanışının elimizde olması, tedavi sonrasında karşılaştırma yapma olanağının yanı sıra hukuki kaygılar için de gereklidir. Tedavi esnasında sağlanan ilerlemeyi gösterdiği için klinisyene yardımcı olur, hastayı motive eder. Hastanın farklı bir kliniğe veya ortodonti uzmanına devredilmesi gerektiğinde tedavinin başlangıcını göstermesi açısından önemli bir kayıttır.

Ark formu ve spee eğrisi gözlenir, mevcut olan ark boyu ve diş boyları hesaplanarak model analizleri yapılır. Toplam yer gereksinimi hesaplanır.

## 8. Sonuç

Tüm bu diagnoz yöntemleri kullanılarak oluşan diagnostik özette elde edilen problem listesine göre tanı konduktan sonra vaka için ideal tedavi yöntemleri ve kullanılacak cihazlar belirlenir. Bununla birlikte hastanın tedavisi bittikten sonraki süreç için, başlangıç durumu göz önünde bulundurularak, nüksün önlenmesi amacıyla uygulanacak retansiyon planı oluşturulmalıdır.

## KAYNAKLAR


1. Ackerman JL, Proffit WR. The characteristics of malocclusion: a modern approach to classification and diagnosis, Am J Orthod 56:443-454, 1969.
2. Adams J. W. Cephalometric studies on the form of the human mandible.
3. Akbulut Y. et al. Investigation of bacteremia after debonding procedures. Acta Odontologica Scandinavica, 2018, 1-6.
4. Anderson GM. Practical Orthodontics, 9th ed., CV Mosby Co., 1960.
5. Andrews LF. The six keys to normal occlusion, Am J Orthod 62:296-309,1972.
6. Andrik, P. Die Haeufiskeit der orthodontischen Anomalien bei Schulkindern in der Slowakei. Fortschr, Kieferorthop. 1954, 15; 273- 277.
7. Angle E. D. Behandlung der Okklusionsanomalien der Zaehne, 7.Aufl., Hermann Meusser, 1908, Berlin.
8. Angle E. D. Classification of malocclusion, Dental Cosmos 41:248-264; 350-357, 1899.
9. Athanasiou AE. Orthodontic Cephalometry, Chicago, 1995, Mosby.
10. Begg PR. Begg orthodontic theory and technique, Philadelphia, 1965, WB Saunders.
11. Björk A. Krebs A and Solow B. A method for epidemiological registration of malocclusion. Acta Odont Scand. 1964, 22: 27-41.
12. Björk A. The face in profile. Svensk Tandlaekare-Tidskrift, Vol.40, No.5B, suppl. 1947, Berlingska, Boktrykeriet, Lund.
13. British Orthodontic Society (1994, 2000). Orthodontic Radiography Guidelines. London: BOS.
14. Broadbent BH. A new x-ray technique and its application to orthodontics, Angle Orthod 1931, 1:45-66.
15. Broadbent BH. The face of the normal child: Bolton standards and technique. Angle Orthod 1937, 7:183-233.
16. Carey, C.W. Diagnosis and case analysis in orthodontics. Am. J. Orthod. 1952, 38:149-161.
17. Case CS. A Practical Treatise on the Techniques and Principles of Dental Orthopedia, Reprinted Leo Bruder. New York, 1963.
18. Downs, W.B. The role of cephalometrics in orthodontic case-analysis and diagnosis, Am. J. Orthod. 1952, 38: 162-182.
19. Downs WB. Variations in facial relationships: Their significance in treatment and prognosis, Am J Orthod 1948, 34:812.
20. Graber TM. Current Orthodontic Concepts and Techniques, WB Saunders Co. 1969.
21. Graber TM. Diagnosis and panoramic radiography, Am J Orthod, 1967;53:799-821.
22. Graber TM. Orthodontics: Principles and Practice, 3. ed., WB Saunders, 1988.

23. Graber T.M. Orthodontics. 3rd ed,, ch.5: 204-254, W.B. Saunders Co., 1972 Philadelphia.

24. Graber TM. Panoramic radiography in dentistry, J Canad Dent Asso, 1965, 32:158-173.

25. Houston WJB. The analysis of errors in orthodontic measurements. Am J Orthod 1983, 83:382-90.

26. Hutchinson I et al. Digital cameras and orthodontics: An overview, Dent Update, 1999;26:144-9.

27. Izard G. Orthodontie. 119-138, Mas son et Cie, 1930, Paris.

28. Jacobson A. Application of the 'Wits' appraisal, Am J Orthod 1976, 70:179-89.

29. Jacobson A. Radiographic Cephalometry: From Basics to Videoimaging, Chicago, 1995, Quintessence.

30. Jacobson A. The "Wits" appraisal of jaw disharmony, Am J Orthod. 1975, 67:125-38.

31. Koski K. The norm concept in dental orthopedics, Angle Orthod 25:113-117, 1955.

32. Moorrees CFA, Gron AM. Principles of orthodontic diagnosis, Angle Orthod, 1966;36:258-62.

33. Moyers RE, Bookstein FL. The inappropriateness of con-ventional cephalometrics. Am J Orthod 1979, 75:599- 617.

34. Moyers RE. Handbook of Orthodontics, 3. ed., Chicago, 1973, Year Book.

35. Nishi, Shamima Easmin, Rehana Basri, and Mohammad Khursheed Alam. "Uses of electromyography in dentistry: An overview with meta-analysis." European journal of dentistry 10.3 2016, 419.

36. Papika S et al. Orthodontic application of color image addition to visualize differences between sequential radiographs, Am J Orthod 1999;115:488-93.

37. Proffit WR, Ackerman JL. Rating the characteristics of malocclusion: a systematic approach for planning treatment, Am J Orthod 1973, 64(3):258-269.

38. Proffit WR, Fields HW (Eds). Contemporary Orthodontics, 3rd ed, Masby, 2000.

39. Quintero JC et al. Craniofacial imaging in orthodontics: Historical perspective, current status and future developments, Angle Orthod, 1999,69:491-506.

40. Salzmann JA. Practice of Orthodontics. J.B. Lipincott Co., 1966.

41. Simon P. Fundamental Principles of a Systematic Diagnosis of Dental Anomalies. Translated by B.E. Lisher, Boston, Stratford Co. 1926.

42. Staley RN, Stuntz WR, Peterson LC. A comparison of arch widths in adults with normal occlusion and adults with class II Division I malocclusion, Am J Orthod 88:163-169, 1985.

43. Steiner CC. The use of cephalometrics as an aid to planning and assessing orthodontic treatment, Am J Orthod 1960, 46:721-735.

44. Subtelny, J.D. The soft tissue profile, growth and treatment changes. Angle Orthod. 1961, 31: 105-122.

45. Tung AW, Kiyak HA. Psychological influences on the timing of orthodontic treatment, Am J Orthod Dentofacial Orthop 113:29-39, 1998.

46. Tweed CH. The diagnostic facial triangle in the control of treatment objectives, Am J Orthod 1969, 55:651.

47. Tweed CH. The Frankfort-mandibular incisor angle (FMIA) in orthodontic diagnosis, treatment planning and prognosis, Angle Orthod 1954, 24:121-129.

48. Tweed CH. Treatment planning and therapy in the mixed dentition, Am J Orthod 1963, 49:900.

49. Ülgen M. Ortodontik Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 2001, Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara

50. Ülgen M. Ortodontik Tedaviyle Oluşan Değişiklikler ve Tedaviden Sonra Görülen Nüksün (Residiv) Ortodontik Modeller Üzerinde Araştırılması. Ankara Üniv. Diş Hek. Fak. Dergisi, 1983, Cilt 10, Sayı:2-3:85-99.

51. Whaites E. Essentials of Dental Radiography and Radiology. 2. ed., London: Churchiil Livingston, 1996.

52. Yen P. Identification of landmarks in cephalometric radiographs, Angle Orthod 1960, 30-35.

CHAPTER 40

# BRONKOPULMONER DİSPLAZİDE KÖK/PROGENİTÖR HÜCRE TEMELLİ TERAPİLER

**Selçuk GÜREL[1], Aynur KARADAĞ GÜREL[2]**

BPD, genellikle uzun süreli oksijen ve ventilatör desteği alan prematüre bebeklerde görülen kronik bir akciğer hastalığıdır. BPD geliştirme riski, olgunlaşmamışlık derecesiyle ilişkilidir. Geçtiğimiz yıllarda neonatal ve perinatal tıpta büyük başarılara rağmen, olgunlaşmamış akciğer, prematüre doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ve taburculuk sonrası için en kritik organdır. Sonuç olarak, bronkopulmoner displazi (BPD) aşırı prematüritenin en sık görülen komplikasyonu olmaya devam etmektedir. BPD normal gelişmeyi engeller ve yaşam boyu morbiditeye neden olabilir. Şu anda, BPD için erken doğumu önleme dahil olmak üzere etkili bir tedavi yoktur. BPD, hava yolu hiperreaktivitesi, kötü akciğer fonksiyonu ve düşük egzersiz kapasitesi gibi önemli bir mortalite ve uzun süreli solunumsal morbidite nedenidir. Ek olarak, gelişimsel gecikme ve serebralpalsi gibi nörolojik morbiditeler de yaygındır. BPD'nin histopatolojik özellikleri arasında bozulmuş alveolarizasyon ve interstisyel fibrozis vardır (Iyengar ve Davis 2015).

İnflamatuar yanıtların, BPD'nin gelişmesine yol açan akciğer hasar sürecinde kritik rol oynadığına inanılmaktadır. BPD için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Mevcut farmakolojik ve respiratuar destek yaklaşımları klinik çalışmalarda hastalığın şiddetini veya insidansını önemli ölçüde etkilemediği için prematüritenin önlenmesi en iyi rasyonel tedavi gibi görünmektedir (Iyengar ve Davis 2015). Ayrıca, başlangıçta A vitamini gibi umut verici tedaviler (Darlow, 2011) veya kafein (Schmidt veark., 2012), takip çalışmalarında nörogelişimsel sonuçları iyileştiremedi. Şu anda, BPD için destekleyici tedavilerin ötesinde etkili tedaviler bulunmamaktadır. Bu nedenle preterm bebeklerde BPD'nin prognozunu iyileştirmek için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi acil bir önceliktir.

Kök ve progenitör hücrelerin biyolojisine dair yeni fikirler, olgunlaşmamış akciğeri koruma umudunu arttırdı. Bu terapiler hala deneysel aşamadadır ve çeşitli hayvan modellerinde görülen faydalı etkilerin arkasındaki kesin mekanizmalara ilişkin bilgi sınırlıdır. Bununla birlikte, erken evre klinik denemeler başlamış ve bu hücrelerin terapötik kullanımına yönelik çalışmalar teşvik edilmektedir. İlaç, cihaz, kök hücreler den oluşan kombinasyon, preterm akciğerinin mevcut hastalık durumuna uygun biyoaktif faktörleri hedefe teslim edip entegre olur ve bunlara yanıt verir, bu da terapinin nihayetinde "kişiselleştirilmesini" sağlar (Fischbach ve ark., 2013). Çeşitli kaynaklardan alınan eksojen kök veya progenitör hücreler, insan bebeklerinde ilk denemelere yol açan, BPD'nin hayvan modellerinde çok umut verici terapötik etkiler göstermiştir (Chang ve ark., 2014). Ancak, çalışmaların mekanizmaları iyi anlaşılmamıştır ve hücre tiplerinin heterojenliği ve üretim yöntemlerinin karşılaştırmaları ve terapötik tahminleri zorlaştırmıştır.

1 Bahçeşehir üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cocuk sağlığı ve hastalıkları AD.
2 Uşsak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

Son zamanlarda, güncel literatür, kök hücrelerin ekzojen uygulamasının, neonatal hiperoksik akciğer yaralanmaları önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Borghesi ve ark., 2009, Prockop ve ark., 2014). Bu bulgular kök hücre transplantasyonunun BPD tedavisi için yeni ve umut verici bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmektedir. Bu bölümde, BPD'nin tedavisi için kök hücre araştırmalarındaki son gelişmeleri özetliyoruz. Özellikle, kök hücre tedavisinin optimal hücre tipi, yolu, dozu ve zamanlaması gibi klinik çeviri için önemli konulara ilişkin klinik öncesi yeni veriler tartışılmıştır. Ayrıca, BPD için kök hücre tedavilerinin başarılı faz I klinik çalışma sonuçları tartışılmıştır.

## BPD Patogenezinde Kök ve Progenitör Hücrelerin Etkisi

Kök ve progenitör hücreler gelişmekte olan ve yetişkin insan vücudunda hemen hemen her dokuda bulunur. Embriyonik ve fetal gelişim sırasında, kök hücreler organ büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Doğumdan sonra, ana rolleri, yeni, farklılaşmış, organlara özgü hücreler sağlayarak büyümenin yanı sıra doku rejenerasyonu ve devamlılığını kolaylaştırmaktır. Bu nedenle, kök ve progenitör hücreler genellikle kendi başlarına kendi kendini yenilemeye çalışırken dokuların hücrelerinede farklılaşması kabiliyeti ile tanımlanır. Bu hücrelerin ne ölçüde farklılaşma göstermesine hücresel potensi denir: totipotent, morula kök hücreleri tüm embriyonik ve trofoblastik hücrelere farklılaşırken, pluripotent, embriyonik kök hücreler, embriyonun bütün hücreleri ve dokularına farklılaşır, ancak plasentayı oluşturamaz. Fetüsün gelişmesinden sonra devam eden kök hücreler, "yetişkin kök hücreler" olarak adlandırılır ve bir organın (örneğin, multipotent, hematopoietik kök hücreler) birkaç hücre dizisini oluştururlar veya sadece belirli bir hücre tipine farklılaşırlar (unipotent, yani tip 2 alveolar epitel hücreleri gibi). Sonuncusu, in vivo olarak çok yönlü farklılaşma potansiyelinin olmaması nedeniyle "progenitör hücreler" olarak adlandırılır.

Akciğer, endodermal ve mezodermal germ hattından kaynaklanan kompleks bir organdır ve farklı epitelyal, endotelyal ve mezenkimal hücrelerin ortaya çıkmasına neden olabilecek prekürsör çeşitlerini barındırmaktadır (Kotton ve ark., 2014). BPD'nin ana patofizyolojik özelliği, olgunlaşmamış akciğerin gelişmesi başarısızlığı olduğundan, bu endojen büyüme ve farklılaştırıcı kolaylaştırıcılarının disfonksiyonu, BPD'nin gelişiminde oldukça etkindir.

Endotelyal soydan gelen kök veya progenitör hücreler, fetal ve neonatal akciğerin vaskülarizasyonunu sağlar. Bu süreç BPD'de bozulmakta ve pulmoner hipertansiyon ile komplike olabilen basitleştirilmiş, işlevsiz bir vaskülatüre yol açmaktadır. Ayrıca, vaskülatürün bozulması postnatal alveolarizasyonu önemli ölçüde engellemektedir (Thebaud ve ark., 2005, De Paepe ve ark., 2006, Mourani ve ark., 2015).

Buna göre, akciğer yerleşimli ve dolaşımdaki endotelyal progenitör hücreler (EPH'ler) BPD'de bozulmuştur. Prematüre bebeklerin kordon kanında dolaşımdaki endotelyal koloni oluşturan hücrelerin düşük sayısı (ECFC'ler, kendi kendine yenilenebilir ve de novo damar oluşumu sağlayabilen endotelyal progenitörlerin bir alt kümesi), orta veya şiddetli BPD gelişme riski ile ilişkilidir (Balasubramaniam ve ark.,2007, Baker ve ark., 2012, Alphonse ve ark.,2014). Tersine, yüksek

sayıda ECFC olan bebeklerin hastalığı geliştirme riski daha düşüktür. Ek olarak, pretermlerden izole edilen dolaşımdaki ECFC'ler, term bebeklerden gelenlerle kıyaslandığında anlamlı fonksiyonel bozukluklar göstermiştir .Bu klinik çalışmaların bir kısıtlaması, EPC'lerin ve küçük örnek büyüklüklerinin karakterize edilmesinde ve kültüre edilmesinde tutarlılık olmamasıdır (Borghesi ve ark., 2009, Baker ve ark., 2009).

Akciğer kökenli mezenkimal kök veya progenitör hücreler (MKHs) epitelyal ve endotelyal gelişimi koordine ederek akciğer büyümesinin ve olgunlaşmasının düzenleyicileri olarak hareket eden farklı bir hücre popülasyonunu temsil eder (Kumar ve ark., 2014, Collins ve ark., 2014). Erken doğmuş bebeklerde trakeal aspiratta MKH'lerin varlığı BPD'nin gelişimini öngörmektedir (Popova ve ark., 2010) .Dahası, bebeklerin daha sonra BPD geliştiren hücreleri, bozulmuş mezenkimal transdiferansiyasyon ve bozulmuş mezenkimal - epitelyal sinyallemeyi göstermeyen bebeklerden elde edilen hücrelere kıyasla, derin fonksiyonel bozukluklar göstermiştir. Bu PDGFRa/TGFb-1/b-katenin aracılı süreçlerin bozulması, bozulmuş alveolarizasyon ve interstisyel fibrozise yol açar (Popova ve ark., 2012, Popova ve ark., 2014).

Epitelyal progenitörlerin spesifik bir altkümesi olan bronkoalveoler kök hücreler (BASH), akciğer homeostazisi ve gelişimi sürecinde yer alan başka bir varsayılan kök hücre grubunu temsil eder. BPC'nin bir hayvan modelinde, kök hücre tedavisinden sonra BASH'lerin sayısı artmaktadır, fakat BPD'nin patogenezindeki tam rolü açık değildir. Özet olarak, BPD, yerleşik akciğer kök/progenitör hücrelerin bir hastalığı olarak düşünülebilir ve bu nedenle, ekzojen hücre terapilerinden faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Kim ve ark., 2005, Tropea ve ark.,2012).

## Deneysel BPD'de Kök ve Progenitör Hücre Tedavisi

Çeşitli kök hücreler arasında, en sonunda BPD'ye karşı korunmada en iyi terapötik etkinliği sergileyen uygun kök hücre seçimi önemli bir sorundur. BPD'nin çeşitli hayvan modellerinde, eşitli eksojen kök veya progenitör hücreler; EPH'ler, kemik iliği, göbek kordonu ve kordon kanının yanı sıra amniyon epitelyal hücreleri içeren çeşitli kaynaklardan elde edilen MKH'ler araştırılmıştır. 2007'de, Tian ve ark. BPD'nin hiperoksi modelinde kemik iliği kaynaklı MKH'lerin intravenöz uygulanmasından elde edilen etkileri faydalı olarak değerlendirmişlerdir. Daha sonra, iki eş zamanlı yayın, MKH'lerin sağlıklı, yetişkin kemirgenlerin kemik iliğinden türetilmesinin, intravenöz veya intratrakeal yoldan uygulandığında oksijen ile indüklenen neonatal akciğer hasarını önlediğini göstermişlerdir. Her iki deney grubunda da, damar yoğunluğu, alveolar septasyon ve egzersiz kapasitesinin arttığı, pulmoner arter basınçları ve alveolar duvar kalınlığının ise anlamlı şekilde azaldığı kaydedildi (Aslam ve ark., 2009, Van Hafften ve ark., 2009, Fung ve Thebaud, 2014).

İnsan veya kemirgen kemik iliğinden veya insan göbek kordonu kanından elde edilen MKH'leri veya CdM'lerini araştıran çeşitli çalışmalar sonucunda bazı bulgular ortaya çıkmıştır. Hepsi hiperoksi kaynaklı akciğer hasarında tutarlı koruyucu etki bulmuşlardır. Ayrıca, MKH'lerin ve CdM'lerinin (cell free conditioned media) de yerleşik oksijen kaynaklı akciğer hasarını düzelttikleri gösterilmiş-

tir. Tedavinin etkileri yetişkinliğe kadar devam etmesi; hiperoksiye maruziyetten önce, hipoksi sırasında veya sonrasında MKH'leri alan sıçanlar, 6 aya kadar uzun süreli takip çalışmalarında, akciğer mimarisinde kalıcı iyileşme, egzersiz kapasitesi ve vaskülarizasyon göstermektedir (Pierro ve ark., 2013, Sutsko ve ark., 2013).

MKH'lerin etki mekanizmalarının temel ilkeleri de araştırıldığında, parakrin etkileri arasında anti-inflamatuar ve akciğer koruyucu sitokinlerin sekresyonundan bahsedilebilirken, doğrudan hücre-hücre etkileşimi aracılığıyla da hücresel etkileri vardır. Akciğerde direkt etkiyle iltihapla modüle edici etkiye neden olan anti-enflamatuar interlökinlerin salgılanmasına ve diğer sitokinlerin salınımına neden olurken dolaylı yollarla da Prostaglandin E2 (PGE2) ve TNFa ile uyarılan protein / gen 6 (TSG-6) salınımına neden olur. PGE2 akciğer makrofajları tarafından anti-enflamatuar IL-10 un güçlü sistemik salgılanmasını uyarır, TSG-6'ya bağlı etkiler daha karmaşıktır ve ekstraselüler matriks (ECM) moleküllerinin modifikasynunu ve lökosit migrasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır (Nemeth ve ark., 2009, Wang ve ark., 2012, Prockop 2013, Fontaine ve ark., 2015). Akciğer koruyucusu, MKH'lerin parakrin etkileri, stanniokalsin-1(STC-1) in salgılanmasını içerir. Bu molekül akciğer hücrelerinin mitokondriyal metabolizmasını modüle ederek reaktif oksijen radikallerini azaltır, böylece oksidatif hasar ve apoptoz dan korur. Üstelik, MKH'ler, küçük nükleik asitler, proteinler ve lipitleri içeren mikroveziküller ve eksozom salgılarlar (Waszak ve ark., 2012, Ohkouchi ve ark.,2012, Colombo ve ark.,2014).

Hayvan modellerinde, saflaştırılmış eksozomların pulmoner hipertansiyonu ve endotoksine bağlı akciğer hasarını iyileştirdiği gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, mikroRNA olarak adlandırılan eksozomlardaki spesifik bir nükleik asit, hedef hücrenin çekirdeğine geçebilir ve gen ekpresyonunu modüle edebilir. Bu, akciğer büyüme mekanizmalarının modülasyonlarına yol açar ve BPD'de MKH'lerin etki mekanızmalarını bize gösterir (Lee ve ark., 2012, Zhu ve ark., 2014, Dong ve ark., 2012, Sdrimas ve ark., 2014).

MKH'lerin akciğerdeki hücresel etkileri daha az açıktır. Akut akciğer hasarının bir modelinde, MKH'lerin hasarlı epitelyal hücrelere mitokondrileri aktardığı ve dolayısıyla bozulmuş ATP-metabolizmasını yenilediği gösterilmiştir. Bu sürecin BPD tedavisindeki etkisi belirsizdir ve halen araştırılmaktadır (Islam ve ark., 2012). Ancak, MKH'lerle akciğer hücreleri arasında doğrudan hücre-hücre teması için birkaç anti-enflamatuar yolu tetiklemek gereklidir. En önemlisi, daha önce açıkladığımız MKH ve akciğer makrofajları arasında doğrudan etkileşim sonucunda oluşacak PGE2 - IL10 mekanizmasında PGE2'nin sistemik etkilerinden kaçınmak gerekir (Prockop, 2013).

BPD ve diğer birçok hastalıkların hayvan modelleri oluşturularak çok sayıda klinik çalışmaların sonucu elde edilen bulgular umut vericidir. MKH'ler, otoimflamatuar, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar için klinik çalışmalarda 1000'den fazla hastada tümör oluşumu ya da yan etki belirtisi olmaksızın güvenle kullanılmıştır (Lalu ve ark., 2012). BPD riski yüksek olan 9 preterm bebekte allojenik kordon kanından elde edilen MKH'leri kullanan bir faz I çalışmasında, intratrakeal uygulamanın olumsuz bir etkisi görülmemiştir ve tarihsel kontrollere kıyasla daha düşük şiddetli bir BPD eğilimi oluşmuştur (Chang ve ark., 2014).

Daha önce tarif edildiği gibi, çeşitli hücre tipleri (çeşitli kaynaklardan MSC'ler, ECFC'ler ve AEC'ler) BPD modellerinde faydalı etkiler göstermiştir. Bu hücrelerin konsantre süpernatantı yüksek miktarda sitokin içermektedir ve tüm hücre tiplerinin tedavisi ile karşılaştırılabilir terapötik etkileri görünmektedir. Yani, bir bebek için doğru ilaç hangisi - MSH'ler, ECFC'ler, AEH'ler veya bunların hücresiz türevli ürünleri (CdM, saflaştırılmış eksozomlar veya saflaştırılmış sitokinlerin kombinasyonları) nedir? soruları önmeli sorulardır.

## Mezenkimal Kök Hücreler (MKH)

Bugün itibarıyla, eksojen MSC'ler BPD'nin en iyi incelenen hücreleridir. Onların terapötik etkisi, hastalığın hayvan modellerinde sürekli olarak kanıtlanmıştır. Hücreler aşılamaz ve tedavi güvenli kabul edilir. Çeşitli hastalıklar için MSC'lerle tedavi edilen 1000'den fazla hastayı içeren bir derlemede, Lalu ve ark. (2012) toksisite veya malignite bulgusu bulmamıştır. Yeterli miktarda MSC, umbilikal kord stroması veya kord kanı gibi atılmış perinatal dokulardan izole edilebilir (Has ve ark., 2011) böylece kemik iliği veya yağ dokusu kaynaklı MSC'ler in elde edilmesindeki teknik ve etik sınırlamalar kaldırılmış olur. Doğum sonrası kalıntıları kullanarak, allojenik tedaviden daha düşük etik ve teknik sınırlarla ilişkili olabilecek yeni doğanlara yönelik otolog terapi mümkün görünmektedir. Bununla birlikte, zaman harcamaları ve pahalı izolasyon ve genleşme süreci ve düzenleyici gereklilikler (örneğin, sterilitenin test edilmesi) nedeniyle, allojenik terapinin şu anda bir lojistik avantajı olduğu görülmektedir. Bugün itibariyle, BPD'de otolog MSC'lerin terapötik aktivitesi hakkında bir veri bulunmamaktadır. Ayrıca, farklı izolasyon ve genişleme teknikleriMSC'ler farklı kalitede hücre ürünleri ile sonuçlanır. Özellikle çoğaltılması sürecinde, MSC'ler terapötik olarak inaktif hücrelere doğru farklılaşabilir. Ne yazık ki, bu süreci izlemek ve nihai hücre ürününün kalitesini tanımlamak için geçerli bir prosedür bulunmamaktadır (Wuchter ve ark., 2015). Uygulamadan önce MSC'lerin terapötik aktivitesini tanımlamak ve standardize etmek için bir analiz veya yöntem olmaksızın, hücre ürünleri ve bunları kullanarak yapılan çalışmalar karşılaştırılabilir değildir. (Prockop ve ark., 2014, Wuchter ve ark., 2015) Büyük klinik çalışmaların başlatılmasından önce bu konuyu aşan çeviri çalışmaları hayati önem taşımaktadır.

## Endotelyal Progenitör Hücreler (EPH)

Ekzojen EPH'ler/ECFC'ler akciğer damar sistemini restore eder ve korur. Kendi kendine aşılamayan endojen ECFC'ler, BPD'nin önlenmesi / tedavisi için umut verici bir hücre tipi haline gelir. Bu hücreler kolayca bulunabilen periferal ve kordon kanından izole edilebilir (Basile ve Yoder, 2014). Endotelyal progenitörlerin immün sistemi baskılanmış farelere transplantasyonu, de novo damar oluşumu ile sonuçlanırken, varsayılan bir EPC hücre ürününün kalitesini ve terapötik aktivitesini test etmek için bir deney mevcuttur. Şu andan itibaren, bu hücrelerin periferal veya kordon kanından izolasyonu ve çoğaltılması oldukça karmaşıktır ve pahalı kültür ve seçim prosedürlerini kullanır (Yoder ve ark., 2007). Ancak BPD ve diğer birçok hastalıkta anjiyogenezin önemi göz önünde bulundurulduğunda, daha büyük ön klinik ve klinik çalışmalar için uygun miktarların üretimine yönelik biyomühendislik yaklaşımlarının bu sınırlamaların üstesinden gelmesi muhtemeldir.

## Amniyon epitel hücreler (AEH)

Amniyon epitel hücreleri ayrıca neonatal akciğer hasarı. "Kök hücre benzeri hücreler" olarak adlandırılmasına rağmen, AEH'ler pluripotenttir ve her üç germ hattı boyunca ayrıştırılabilirler. Ancak embriyonik kök hücrelerden farklı olarak AEH'ler teratomlar oluşturmaz ve terapiyi mümkün kılan sadece küçük miktarlarda yerleştirmek ye yeterli olacaktır (Hodges ve ark., 2012). Erken çalışmalar ayrıca çoğaltmanın kültürün, yetişkin farelerde bleomisin kaynaklı akciğer hasarını iyileştirme yeteneğini azalttığını göstererek, AEH'lerin terapötik etkinliğine olan etkisini araştırmıştır (Moodley ve ark., 2013). Şimdilik, bu hücre popülasyonunun tek tip tanımlama ve karakterizasyon rejimi yoktur ve AEH'lerin kalitesini veya potansiyelini test etmek için bir yöntem yoktur. Daha ileri araştırmalar, bu umut verici hücre popülasyonu ile BPD tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini açıklayacaktır (Parolini ve ark., 2010).

## Hücresiz Ortamların Kullanıdığı Tedaviler

Hücrelerin depolanması, hazırlanması ve uygulanması klinik ayarı karmaşık ve maliyetli süreçlerdir, eğitimli personel ve özel ekipman gerektirir. Klasik ilaç tedavisini anımsatan, hücresiz, kullanıma hazır terapötik preparatların kullanımı bu sorunun üstesinden gelebilir. Böylece, CdM uygun bir kök hücre türevi tedavi yöntemi olarak araştırılmaktadır. Deneysel BPD'deki faydalı etkiler, MKH'ler ve ECFC'lerden CdM ile gösterilmiştir. Tam hücre tedavisi ile kıyaslanabilir veya daha düşük uzun vadeli etkiler bildirilmiştir. Bu durum, hasar görmüş akciğerde ekzojen hücrelerin parakrin ve nonpararin aracılı etkilerini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma ihtiyacını göstermektedir. CdM'nin büyük miktarları, doku kültürü süpernatantlarından kolaylıkla üretilebilir, fakat elde edilen hücrelerde olduğu gibi, CdM için tekdüze bir üretim veya standardizasyon veya kalite kontrol kavramı yoktur.

Eksozomlar, CdM'nin anahtar terapötik bileşenini temsil edebilir ve saflaştırılmış MKH-eksozomları, pulmoner hipertansiyonda (Lee ve ark., 2012) ve akut akciğer hasarında terapötik fayda gösterir. BPD'deki rolleri halen araştırılmaktadır Ham CdM karışımının spesifik bir bileşeni olarak eksozomlara odaklanma, standardizasyona ümit vadeden yollar sunar. Ancak, MSC'lerin salgıladıkları mikroorganizmaların büyük çeşitliliğinden kaynaklanan spesifik izolasyonları hala çok karmaşık ve maliyetli bir süreçtir ve ortalama verim düşüktür. Daha büyük preklinik ve klinik çalışmalar için yeterli miktarda ürün elde edilebilmesi için izolasyon işlemlerinin optimizasyonu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Zhu veark., 2014, Sdrimas ve ark., 2014).

## Gelecekte BPD İçin Hücre Tedavi; Son Sözler ve Tehlikeler

Hücresel tedaviler zorlu teknolojiler gerektirir ve klinikte tam iyileşme vaad etmek ciddi ve iddalı bir vaaddir, Erken doğan bebeklerin hücre terapileri rutin hale gelmeden önce üstesinden gelinmesi gereken soruların altını çizmekte olan ilaç tönetiminin 5 doğru kuralına göre :(1.) Doğru ilaç?; (2.) Doğru doz?; (3.) Doğru yol?; (4.) Doğru zaman; ve (5.) doğru hasta. kuralı önemli sorulardır.

Hücresel tedavi, tıpda potansiyel bir paradigma kaymasıdır ve kök veya progenitör hücrelerle BPD'nin tedavisindeki yaklaşımlar ise bir sonraki kırılmayı

temsil etmektedir. Klinik öncesi sonuçlar çok umut vericidir. Orijinal tanımından yaklaşık 50 yıl sonra, BPD'nin etkili bir tedavi stratejisine ihtiyacı vardır. 2016 yılında, MKH'ler ile tedavi klinik uygulamaya en yakın ve şu anda bir faz II çalışmasında test edilmektedir. MKH'lerin yanında diğer hücre tiplerinin ve içinde inflamatuar sitokinlerin bulunduğu hücresiz ortamların veya bunun saflaştırılmış bileşenlerini kullanan hücresiz terapi ile yeni nesil tedaviler gündeme gelemeye başlamıştır. Bununla birlikte, kök hücre tedavilerinin başarısını sağlamak ve klinik çalışmaların geçerliliği ve karşılaştırmasını mümkün kılmak için standartlaştırılmış, kalite kontrollü ve kaliteli bir hücre ürününün oluşturulması da dahil olmak üzere birçok sorunun çözülmesi gerekmektedir. Her yeni terapi başlangıçta yetersizdir. Ancak deney hayvanları, klinik öncesi çalışmalar ve ileri klinik deneyler ile geliştirilerek uygun hale getirilecektir. Durum tespiti yaparak ve yenidoğan tedavisinde hücresel terapiler için acele etmekten ziyade adım adım ilerlemek zorunludur.

## Kaynaklar


1. ALPHONSE RS, VADİVEL A, FUNG M, SHELLEY WC, CRİTSER PJ, IONESCU L, O'REİLLY M, OHLS RK, MCCONAGHY S, EATON F, ZHONG S, YODER M, THEBAUD B. Existence, functional impairment, and lung repair potential of endothelial colony-forming cells in oxygen-induced arrested alveolar growth. Circulation 2014 May;129: 2144–57.
2. ASLAM M, BAVEJA R, LİANG OD, FERNANDEZ-GONZALEZ A, LEE C, MİTSİALİS SA, KOUREMBANAS S. Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2009 Dec;180:1122–30.
3. BAKER CD, BALASUBRAMANİAM V, MOURANİ PM, SONTAG MK, BLACK CP, RYAN SL, ABMAN SH. Cord blood angiogenic progenitor cells are decreased in bronchopulmonary dysplasia. Eur Respir J 2012 Dec;40:1516–22.
4. BAKER CD, RYAN SL, INGRAM DA, SEEDORF GJ, ABMAN SH, BALASUB-RAMANİAM V. Endothelial colony-forming cells from preterm infants are increased and more susceptible to hyperoxia. Am J Respir Crit Care Med 2009 Sep;180:454–61.
5. BAKER CD, SEEDORF GJ, WİSNİEWSKİ BL, BLACK CP, RYAN SL, BALASUBRAMANİAM V, ABMAN SH. Endothelial colony-forming cell conditioned media promote angiogenesis in vitro and prevent pulmonary hypertension in experimental bronchopulmonary dysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013 Jul;305: L73–81.
6. BALASUBRAMANİAM V, MERVİS CF, MAXEY AM, MARKHAM NE, ABMAN SH. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonarydysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007 May;292:L1073–84.
7. BASİLE DP, YODER MC. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells. J Cell Physiol 2014 Jan;229:10–6.
8. BERGER J, BHANDARİ V. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. the term mouse models. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014 Dec;307:L936–47.
9. BORGHESİ A, MASSA M, CAMPANELLİ R, BOLLANİ L, TZİALLA C, FİGAR TA, FERRARİ G, BONETTİ E, CHİESA G, DE SİLVESTRİ A, SPİNİLLO A, ROSTİ V, STRONATİ M. Circulating endothelial progenitor cells in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2009 Sep;180:540–6.
10. CHANG YS, AHN SY, YOO HS, SUNG SI, CHOİ SJ, OH WI, PARK WS. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. J Pediatr 2014 May;164:966–72.

11. COLLİNS JJP, THEBAUD B. Lung mesenchymal stromal cells in development and disease: to serve and protect? Antioxid Redox Signal 2014 Nov;21:1849–62.
12. COLOMBO M, RAPOSO G, THERY C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annu Rev Cell Dev Biol 2014;30:255–89.
13. DARLOW GPBA. Vitamin a supplementation to prevent mortality and short- and longterm morbidity in very low birthweight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;10. no. CD000501.
14. DE PAEPE ME, MAO Q, POWELL J, RUBİN SE, DEKONİNCK P, APPEL N, DİXON M, GUNDOGAN F. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. Am J Respir Crit Care Med 2006 Jan;173:204–11.
15. DONG J, CAREY WA, ABEL S, COLLURA C, JİANG G, TOMASZEK S, SUTOR S, RODEN AC, ASMANN YW, PRAKASH YS, WİGLE DA. Microrna-mrna interactions in a murine model of hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia. BMC Genomics 2012;13(1):1–13.
16. FISCHBACH MA, BLUESTONE JA, LİM WA. Cell-based therapeutics:the next pillar of medicine. Sci Transl Med 2013 Apr;5:179ps7.
17. FONTAİNE MJ, SHİH H, SCHAFER R, PİTTENGER MF. Unraveling the mesenchymal stromal cells' paracrine immunomodulatory effects. Transfus Med Rev 2015 Dec.
18. FRİEDENSTEİN AJ, CHAİLAKHJAN RK, LALYKİNA KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. Cell Tissue Kinet 1970 Oct;3:393–403.
19. FUNG ME, THEBAUD B. Stem cell-based therapy for neonatal lung disease: it is in the juice. Pediatr Res 2014 Jan;75:2–7.
20. HASS R, KASPER C, BOHM S, JACOBS R. Different populations and sources ofhuman mesenchymal stem cells (msc): A comparison of adult and neonatal tissue-derived msc. Cell Commun Signal 2011;9:12.
21. HODGES RJ, JENKİN G, HOOPER SB, ALLİSON B, LİM R, DİCKİNSON H, MİLLER SL, VOSDOGANES P, WALLACE EM. Human amnion epithelial cells reduce ventilationinduced preterm lung injury in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 2012 May;206. 448.e8–15.
22. HODGES RJ, LİM R, JENKİN G, WALLACE EM. Amnion epithelial cells as a candidate therapy for acute and chronic lung injury. Stem Cells Int 2012;2012:709763.
23. ILANCHERAN S, MİCHALSKA A, PEH G, WALLACE EM, PERA M, MANUELPİLLAİ U. Stem cells derived from human fetal membranes display multilineage differentiation potential. Biol Reprod 2007 Sep;77:577–88.
24. IRWİN D, HELM K, CAMPBELL N, IMAMURA M, FAGAN K, HARRAL J, CARR M, YOUNG KA, KLEMM D, GEBB S, DEMPSEY EC, WEST J, MAJKA S. Neonatal lung side population cells demonstrate endothelial potential and are altered in response to hyperoxia-induced lung simplification. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007 Oct;293:L941–51.
25. ISLAM MN, DAS SR, EMİN MT, WEİ M, SUN L, WESTPHALEN K, ROWLANDS DJ, QUADRİ SK, BHATTACHARYA S, BHATTACHARYA J. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. Nat Med 2012 May;18:759–65.
26. IYENGAR A, DAVİS JM. Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Front Pharmacol 2015;6:12.

27. KİM CFB, JACKSON EL, WOOLFENDEN AE, LAWRENCE S, BABAR I, VOGEL S, CROWLEY D, BRONSON RT, JACKS T. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. Cell 2005 Jun;121:823–35.

28. KOTTON DN, MORRİSEY EE. Lung regeneration: mechanisms, applications and emerging stem cell populations. Nat Med 2014 Aug;20:822–32.

29. KUMAR ME, BOGARD PE, ESPİNOZA FH, MENKE DB, KİNGSLEY DM, KRAS-NOW MA. Mesenchymal cells. defining a mesenchymal progenitor niche at single-cell resolution. Science 2014 Nov;346:1258810.

30. LALU MM, MCINTYRE L, PUGLİESE C, FERGUSSON D, WİNSTON BW, MARSHALL JC, GRANTON J, STEWART DJ. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (safe-cell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. PLoS One 2012;7(10):e47559.

31. LEE C, MİTSİALİS SA, ASLAM M, VİTALİ SH, VERGADİ E, KONSTANTİNOU G, SDRİMAS K, FERNANDEZ-GONZALEZ A, KOUREMBANAS S. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. Circulation 2012 Nov;126:2601–11.

32. MAJKA SM, BEUTZ MA, HAGEN M, IZZO AA, VOELKEL N, HELM KM. Identification of novel resident pulmonary stem cells: form and function of the lung side population. Stem Cells 2005 Sep;23:1073–81.

33. MARONGİU F, GRAMİGNOLİ R, SUN Q, TAHAN V, MİKİ T, DORKO K, ELLİS E, STROM SC. Isolation of amniotic mesenchymal stem cells. Curr Protoc Stem Cell Biol2010 Mar. vol. Chapter 1, p. Unit 1E.5.

34. MOODLEY Y, ILANCHERAN S, SAMUEL C, VAGHJİANİ V, ATİENZA D, WİLLİAMS ED, JENKİN G, WALLACE E, TROUNSON A, MANUELPİLLAİ U. Human amnion epithelial cell transplantation abrogates lung fibrosis and augments repair. Am J Respir Crit Care Med 2010 Sep;182:643–51.

35. MOODLEY Y, VAGHJİANİ V, CHAN J, BALTİC S, RYAN M, TCHONGUE J, SAMUEL CS, MURTHİ P, PAROLİNİ O, MANUELPİLLAİ U. Anti-inflammatory effects of adult stem cells in sustained lung injury: a comparative study. PLoS One 2013;8(8):e69299.

36. MOURANİ PM, SONTAG MK, YOUNOSZAİ A, MİLLER JI, KİNSELLA JP, BAKER CD, POİNDEXTER BB, INGRAM DA, ABMAN SH. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2015 Jan;191:87–95.

37. NEMETH K, LEELAHAVANİCHKUL A, YUEN PST, MAYER B, PARMELEE A, DOİ K, ROBEY PG, LEELAHAVANİCHKUL K, KOLLER BH, BROWN JM, HU X, JELİNEK I, STAR RA, MEZEY E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin e(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. Nat Med 2009 Jan;15:42–9.

38. OHKOUCHİ S, BLOCK GJ, KATSHA AM, KANEHİRA M, EBİNA M, KİKUCHİ T, SAİJO Y, NUKİWA T, PROCKOP DJ. Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ros-induced apoptosis and enhance the warburg effect by secreting stc1. Mol Ther 2012 Feb;20:417–23.

39. PAN HC, YANG DY, CHİU YT, LAİ SZ, WANG YC, CHANG MH, CHENG FC. Enhanced regeneration in injured sciatic nerve by human amniotic mesenchymal stem cell. J Clin Neurosci 2006 Jun;13:570–5.

40. PAROLİNİ O, ALVİANO F, BERGWERF I, BORASCHİ D, DE BARİ C, DE WAELE P, DOMİNİCİ M, EVANGELİSTA M, FALK W, HENNERBİCHLER S, HESS DC, LANZONİ G, LİU B, MARONGİU F, MCGUCKİN C, MOHR S, NOLLİ ML, OFİR R, PONSAERTS P,

ROMAGNOLİ L, SOLOMON A, SONCİNİ M, STROM S, SURBEK D, VENKATACHALAM S, WOLBANK S, ZEİSBERGER S, ZEİTLİN A, ZİSCH A, BORLONGAN CV. Toward cell therapy using placenta-derived cells: disease mechanisms, cell biology, preclinical studies, and regulatory aspects at the round table. Stem Cells Dev 2010 Feb;19:143–54.

41. PİERRO M, IONESCU L, MONTEMURRO T, VADİVEL A, WEİSSMANN G, OUDİT G, EMERY D, BODİGA S, EATON F, PEAULT B, MOSCA F, LAZZARİ L, THEBAUD B. Short-term, longterm and paracrine effect of human umbilical cord-derived stem cells in lung injury prevention and repair in experimental bronchopulmonary dysplasia. Thorax 2013 May;68:475–84.
42. POPOVA AP, BENTLEY JK, ANYANWU AC, RİCHARDSON MN, LİNN MJ, LEİ J, WONG EJ, GOLDSMİTH AM, PRYHUBER GS, HERSHENSON MB. Glycogen synthase kinase3beta/beta-catenin signaling regulates neonatal lung mesenchymal stromal cell myofibroblastic differentiation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012 Sep;303:L439–48.
43. POPOVA AP, BENTLEY JK, CUİ TX, RİCHARDSON MN, LİNN MJ, LEİ J, CHEN Q, GOLDSMİTH AM, PRYHUBER GS, HERSHENSON MB. Reduced platelet-derived growth factor receptor expression is a primary feature of human bronchopulmonary dysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014 Aug;307:L231–9.
44. POPOVA AP, BOZYK PD, BENTLEY JK, LİNN MJ, GOLDSMİTH AM, SCHUMACHER RE, WEİNER GM, FİLBRUN AG, HERSHENSON MB. Isolation of tracheal aspirate mesenchymal stromal cells predicts bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2010 Nov;126:e1127–33.
45. PROCKOP DJ, PROCKOP SE, BERTONCELLO I. Are clinical trials with mesenchymal stem/progenitor cells too far ahead of the science?. lessons from experimental hematology. Stem Cells 2014 Dec;32:3055–61.
46. PROCKOP DJ. Concise review: two negative feedback loops place mesenchymal stem/stromal cells at the center of early regulators of inflammation. Stem Cells 2013 Oct;31:2042–6.
47. SCHMİDT B, ANDERSON PJ, DOYLE LW, DEWEY D, GRUNAU RE, ASZTALOS EV, DAVİS PG, TİN W, MODDEMANN D, SOLİMANO A, OHLSSON A, BARRİNGTON KJ, ROBERTS RS. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA 2012 Jan;307:275–82.
48. SDRİMAS K, KOUREMBANAS S. Msc microvesicles for the treatment of lung disease: a new paradigm for cell-free therapy. Antioxid Redox Signal 2014 Nov;21: 1905–15.
49. SUTSKO RP, YOUNG KC, RİBEİRO A, TORRES E, RODRİGUEZ M, HEHRE D, DEVİA C, MCNİECE I, SUGUİHARA C. Long-term reparative effects of mesenchymal stem cell therapy following neonatal hyperoxia-induced lung injury. Pediatr Res 2013 Jan;73:46–53.
50. THEBAUD B, LADHA F, MİCHELAKİS ED, SAWİCKA M, THURSTON G, EATON F, HASHİMOTO K, HARRY G, HAROMY A, KORBUTT G, ARCHER SL. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. Circulation 2005 Oct;112:2477–86.
51. TİAN Z, WANG BJDU, HONG X, FENG Z. [intravenous infusion of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorates hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2007 Nov;27: 1692–5.
52. TROPEA KA, LEDER E, ASLAM M, LAU AN, RAİSER DM, LEE J-H, BALASUBRAMANİAM V, FREDENBURGH LE, ALEX MİTSİALİS S, KOUREMBANAS S, KİM CF. Bronchioalveolar

stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a Mouse model of bron-chopulmonary dysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012 May;302:L829–37.

53. VAN HAAFTEN T, BYRNE R, BONNET S, ROCHEFORT GY, AKABUTU J, BOUCHENTOUF M, REY-PARRA GJ, GALİPEAU J, HAROMY A, EATON F, CHEN M, HASHİMOTO K, ABLEY D, KOR-BUTT G, ARCHER SL, THEBAUD B. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. Am J Respir Crit Care Med 2009 Dec;180:1131–42.
54. WANG N, SHAO Y, MEİ Y, ZHANG L, Lİ Q, Lİ D, SHİ S, HONG Q, LİN H, CHEN X. Novel mechanism for mesenchymal stem cells in attenuating peritoneal adhesion: accumulating in the lung and secreting tumor necrosis factor alpha-stimulating gene-6. Stem Cell Res Ther 2012;3(6):51.
55. WASZAK P, ALPHONSE R, VADİVEL A, IONESCU L, EATON F, THEBAUD B. Preconditioning enhances the paracrine effect of mesenchymal stem cells in preventing oxygen-induced neonatal lung injury in rats. Stem Cells Dev 2012 Oct;21: 2789–97.
56. WİLSON JG, LİU KD, ZHUO H, CABALLERO L, MCMİLLAN M, FANG X, COSGROVE K, VOJNİK R, CALFEE CS, LEE J-W, ROGERS AJ, LEVİTT J, WİENER-KRONİSH J, BAJWA EK, LEAVİTT A, MCKENNA D, THOMPSON BT, MATTHAY MA. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ards: a phase 1 clinical trial. Lancet Respir Med 2015 Jan;3:24–32.
57. WOLBANK S, PETERBAUER A, FAHRNER M, HENNERBİCHLER S, VAN GRİENSVEN M, STADLER G, REDL H, GABRİEL C. Dose-dependent immunomodulatory effect of human stem cells from amniotic membrane: a comparison with human mesenchymal stem cells from adipose tissue. Tissue Eng 2007 Jun;13:1173–83.
58. WUCHTER P, BİEBACK K, SCHREZENMEİER H, BORNHA¨USER M, MU¨LLER LP, BO¨NİG H, WAGNER W, MEİSEL R, PAVEL P, TONN T, LANG P, MU¨LLER I, RENNER M, MALCHEREK G, SAF-FRİCH R, BUSS EC, HORN P, ROJEWSKİ M, SCHMİTT A, HO AD, SANZENBACHER R, SCHMİTT M. Standardization of good manufacturing practice-compliant production of bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells for immunotherapeutic applications. Cytotherapy 2015 Feb;17:128–39.
59. YODER BA, COALSON JJ. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The preterm baboon models. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014 Dec;307: L970–7.
60. YODER MC, MEAD LE, PRATER D, KRİER TR, MROUEH KN, Lİ F, KRASİCH R, TEMM CJ, PRCHAL JT, INGRAM DA. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. Blood 2007 Mar;109: 1801–9.
61. ZHU YG, FENG XM, ABBOTT J, FANG XH, HAO Q, MONSEL A, QU JM, MATTHAY MA, LEE JW. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of escherichia coli endotoxin-induced acute lung injury in mice. Stem Cells 2014 Jan;32: 116–25.

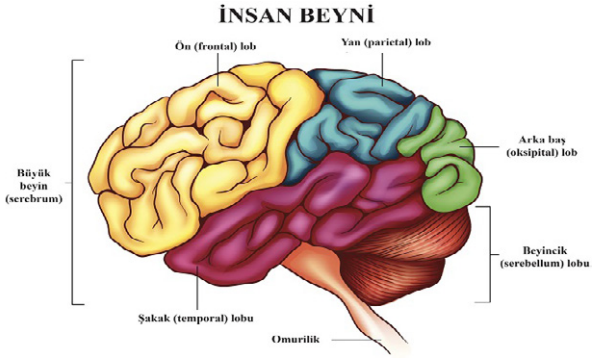
CHAPTER 41

# ÇOCUKLARDA YÖNETİCİ İŞLEVİN(EF) GELİŞİMİ

**Esin SEZGİN[1], Betül AKALIN[2]**

## Giriş

Frontal lob insan beyninin üçte ikisini oluşturmakta ve alnın arkasında yer almaktadır. Frontal lob tarafından gerçekleştirilen fonksiyonlar uzun süre gizemli kalmıştır. Fonksiyonları, hedefe yönelik davranışı mümkün kılan bir dizi bilişsel, duygusal ve sosyal yetenekleri içerir. Motor fonksiyon ve dil konusundaki bilinen rollerinden dışında frontal lob fonksiyonları hakkında çok az şey biliniyordu. Son gelişmeler sonucu yönetici işlev, dikkat, bellek ve dil gibi çok sayıda bilişsel süreçte frontal lobun önemli rolleri ortaya çıkmıştır. Ayrıca, duygu, duygudurum, kişilik, öz-farkındalık, sosyal ve ahlaki akıl yürütmenin altında yatan süreçlerde frontal lobların önemi de araştırma için yeni bir alandır (Chayer & Freedman 2001; Rosso, Young, Femıa &Todd, 2004).




**Resim1.** Beynin bölümleri.

http://www.bilimgenc.tubitak.gov.tr/makale/insan-beyninin-bolumleri-ne-tur-islevler-ustlenir

Frontal lob insan beynindeki en büyük loblardandır ve aynı zamanda travmatik beyin hasarında en yaygın yaralanma bölgesidir. Bu lob, gönüllü hareket, anlamlı dil ve üst düzey yönetici işlevlerini yönetmek için önemlidir. Frontal loblar davranış ve duygusal kontrol merkezimiz olarak kabul edilir ve kişiliğimize ev sahipliği yapar. Beyin lezyonlarının çok çeşitli semptomlara neden olabileceği başka bir parçası yoktur. Frontal lobların hasar görmesi sonucu, çeşitli vücut kısımlarının basit hareketinin kaybı (Felç), kahve yapma

1 Dr. Öğr. Üyesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü
2 Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

gibi çok aşamalı görevleri tamamlamak için gereken karmaşık hareketlerin dizisini planlayamama (Sıralama), başkalarıyla etkileşimde kendiliğindenlik kaybı, dilin ifade edilememesi (Broca Afazi), tek bir fikrin ya da davranışın düşüncesinde ve devamlılığında esneklik kaybı (Perseveration), bir göreve odaklanamama ve dikkat dağınıklıklarını filtrelememe (Dikkat), ruhsal dalgalanmaları (Duygusal kararsızlık), problem çözmede zorluk, bir yanıtı veya uyaranı önlemede veya kontrol etmede güçlük (Disinhibisyon), motivasyonda azalma, faaliyetler üzerinde inisiyatif ve kalıcılıkta azalma (Adynamia), farkındalıkta azalma, sosyal davranışlardaki ve kişilikteki değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Queenslander Health, 2018).

## Yönetici İşlev Nedir?

Frontal lob içerisinde yer alan yönetici işlev becerileri yaşam boyu önemlidir. Yönetsel işlevler, kendine ait ve çevreden gelen duyuları birleştirme, yeniden yapılandırma, sıraya koyma, görevi ya da davranışı başlatma, görevde kalmaya devam etme ve tamamlama, sonraki eylemin sonuçlarını öngörebilme ve buna uygun motor tepkiyi verme, karar verme, karşılaştığı probleme çözüm üretme, dikkatini verme, uygun olmayan bir düşünce veya davranışını önlenme ve etkin bir biçimde davranışlarını sıralayıp sürdürülebilme, farklı bakış açılarını anlama, kendini düzenleme, kontrol etme, seçim yapma, problem çözme, planlama ve amaca yönelik davranışların performansını sağlama, birden çok görevi başarılı bir şekilde yürütmemizi sağlayan zihinsel süreçler yer almaktadır( Chayer & Freedman, 2001; Özen &Rezaki,2007;Taşçılar & Cinan, 2014). Bu becerilerin öğrenme ve gelişme için öneminin yanısıra olumlu davranışlar sağlar ve kendimiz ve ailemiz için sağlıklı seçimler yapmamıza izin verir.

Ayrıca yönetici işlevler, bir meslek sahibi olma, kariyer edinme, başarılı kariyer hayatı, suç olaylarından ve zararlı alışkanlıklardan uzak kalma, uyumlu evlilik, kilo kontrolü, için önemlidir. Daha iyi yönetici işlevlere sahip yetişkinler, daha mutlu olduklarını ve daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olduklarını bildirmektedir (Moffitt vd., 2011).

Yönetici işlevler üç temel beceriyi içermektedir. Şekil 1'de görüldüğü gibi, bu beceriler, engelleyici kontrol (aynı zamanda kendini kontrol veya dürtü kontrolü olarak da bilinir), bilişsel veya zihinsel esneklik (veya dikkat değiştirme veya değişme olarak adlandırılabilir) ve çalışma belleği (ya da bilgiyi aklınızda tutma ve bu bilgiyi kullama)dir (Blair & Ursache, 2011; Ackerman & Friedman-Krauss, 2017).

**Şekil 1.** Yönetici İşlev Becerileri Bileşenleri

***Önleyici kontrol,*** kişinin bir şeyi yapmak için ilk aklına gelene ya da güçlü bir güdüye karşı direnmesi ve daha akıllıca davranmasıdır. Önleyici kontrol olmadan, dışsal uyaranların, içsel dürtülerin ve bizi bu şekilde çeken düşünce ya da eylem alışkanlıklarının esiri oluruz. Dolayısıyla inhibitör kontrol, akılcı davranma, konuşma ya da hareket etmeden önce düşünme, dürtüsel davranış sergilemeden, anlamlı bir tepki verme, istenilen noktaya dikkati odaklama ve istenmeyene direnmedir (Diamond, 2013).

***Çalışan bellek***, bireyin bilgileri kısa süreliğine depolamasını, depoladığı bilgilere hızlı bir şekilde ulaşmasını, bilgiyi işlemesini, gerektiğinde depolanmasını sağlayan bir yapıdır. Çalışan belleğin zihin ya da beyindeki bağımsız bir bölüm değildir. Kısa süreliğine depoda tutulan bilgilerin üst düzeyde işlenmesi ile ilişkilidir (Doğan, 2011). Çalışan bellek, sınırlı bir kapasiteye sahiptir ve bilgiyi akılda tutmaktan fazlasını içerir. Bir veya daha fazla zihinsel işlem yaparken akılda tutulan öğeleri yeniden düzenlemek ya da birbirleriyle ilişki kurdurmak ve aynı zamanda bir şeyi düşünürken devam eden bir tartışmayı takip edip soru ya da yorumunuzu hatırlamaktır. Bu yüzden çalışan bellek, akıl yürütme ve problem çözme için çok önemlidir, çünkü birçok bilgiyi akılda tutmayı, bunların kombinasyonlarını çözmeyi ve yeni şekillerde yeniden birleştirmeyi sebep -sonuç ilişkisini anlamayı gerektirir. Çalışan bellek, zaman içinde ortaya çıkan her şeyi anlamlandırmak için de gereklidir (Diamond, 2013).

***Bilişsel esneklik,*** değişen taleplere veya önceliklere esnek bir şekilde uyum sağlama, farklı bakış açısına sahip olma ve bir problemi çözmenin bir yolu işe yaramıyorsa, problem durumu karşısında farklı yolların olduğunu farkedebilme, ve bu durumu kontrol edebilme becerisidir. Ayrıca bireyde var olan alternatif öğrenme stratejileri ve problem çözme becerisini kullanarak karşılaştığı problem ya da bir durum için gereken farklı yolların en etkili ve uygun olanını seçerek bulunduğu duruma uyum sağlamakta daha başarılı olabilmekte, yeteneklerini daha etkili şekilde kullanabilmektedir (Alper & Deryakulu, 2008; Sapmaz & Doğan, 2013)

Bu üç yönetici işlev fonksiyonu, yaşam boyu başarı, sağlık ve yaşam kalitesi hakkında, genellikle IQ ya da sosyoekonomik statüden daha fazla önemli görülmüştür (Moffitt, vd. 2011).

## Çocuklarda Yönetici İşlev Becerileri

Çocuklar yönetici işlev becerileri ile dünyaya gelmezler, ancak geliştirme potansiyeli ile doğarlar. Çocukların kendi ortamlarında ihmal, istismar ve/veya şiddetten kaynaklanan olumsuz ortamlar beyin mimarisini bozar ve toksik strese çocukları maruz bırakır. Bu durum yürütme fonksiyonunun gelişimini bozar. Çocukların bu becerileri evde, erken bakım ve eğitim programlarında ve düzenli olarak yaşadıkları ortamlarda oluşturmaları için gereken desteği sağlamak, toplumun en önemli sorumluluklarından biridir. Destekleyici ortamlar, çocuklara, kendileri gerçekleştirmeden önce gerekli becerileri uygulamalarına yardımcı olan köprü görevini görür. Yetişkinler, rutinleri oluşturarak, sosyal davranışları modelleyerek ve destekleyici, güvenilir ilişkiler kurarak ve sürdürerek çocuğun, yönetici işlev becerilerinin gelişimini kolaylaştırabilir. Çocukların yaratıcılıklarını ve sosyal ilişkilerini gelişti-

ren, stresle nasıl başa çıkacaklarını öğretecekleri, yoğun egzersiz yapabileceklerini öğreten ve zamanla yetişkinlerin gözetimini azaltarak kendi eylemlerini yönlendirecek fırsatlar sunan gelişim becerileri geliştirmeleri de önemlidir (Center on the Developing Child at Harvard University, 2017).

Çocuklar, yönetici işlevleri başarılı bir şekilde geliştirme fırsatlarına sahip olduklarında, hem bireyler hem de toplum, hayat boyu olumlu yönde etkilenirler. Küçük çocukların erken eğitim programlarına başarılı katılım ve öğrenme becerileri için de yönetici işlev yeterlilikleri gereklidir (Blair, 2002; Center on the Developing Child at Harvard University, 2017).

Yönetici işlev becerileri çocukların okul başarısı, olumlu davranış geliştirme, sağlıklı yaşam, başarılı olmalarında etkin rol oynamaktadır.

***Okul başarısı,*** yönetici işlevi becerileri, çocukların aşamalı talimatları hatırlamalarına ve takip etmelerine, dikkat dağınıklıklarını önlemeye, tepkilerini kontrol etmelerine, kuralların ne zaman değiştiğini algılamalarına, problem çözmede ısrarcı olmalarına ve uzun vadeli ödevleri yönetmelerine yardımcı olur. Toplum için sonuç; 21. yüzyılın zorluklarını karşılayabilecek, daha eğitimli bir toplumdur.

***Olumlu davranış geliştirme***, yönetici işlevler, çocukların takım çalışması, liderlik, karar verme, hedeflere yönelik çalışma, eleştirel düşünme, uyum sağlama ve kendi duygularımızın yanı sıra başkalarınınkinin farkında olma becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Toplum için sonuç; daha istikrarlı topluluklar, suç oranlarında azalma ve daha fazla sosyal uyumdur.

***Sağlıklı yaşam***, yönetici işlevi becerileri, insanların beslenme ve egzersiz konusunda daha olumlu seçimler yapmalarına yardımcı olur; risk almak, uyuşturucu denemek veya korunmasız cinsel ilişkiye girmemek ve kendimiz ve çocuklarımız için güvenlik konusunda daha bilinçli olmak, biyolojik sistemlere ve strese iyi cevap verebilmek için baş etme becerilerini içerir. Bu becerilere sahip olmak toplum için daha sağlıklı bir nüfus, daha üretken bir işgücü ve azalan sağlık bakım maliyetleri sonucunu doğurur.

***Başarılı olma,*** yönetici işlev becerileri ekonomik başarı potansiyelimizi artırır çünkü daha iyi organize olur, planlama gerektiren sorunları çözebilir ve değişen koşullara uyum sağlamaya hazırlar. Toplum için sonuç; yenilikçi, yetkin ve esnek bir işgücüne bağlı olarak daha büyük bir refahtır.

## Yönetici İşlev Becerilerini Desteklemek

Başarılı olmak yaratıcılık, esneklik, kendini kontrol ve disiplin gerektirir. Bilgisayar destekli eğitim, bilgisayarsız oyunlar, aerobik, dövüş sanatları, yoga, farkındalık ve okul müfredatı gibi çeşitli etkinliklerin çocukların yönetici işlevlerini geliştirdiği gösterilmiştir. Tüm bu yönetici işlev geliştirici çalışmaların temelinde tekrarlanan uygulama ve sürekli yönetici işlevlerin uyarılması vardır. Başlangıçta yönetici işlevleri yetersiz olan çocuklar, eğitimden en çok yararlanması gerekli gruptur. Bu nedenle erken yönetici işlevi eğitimi, daha sonra oluşacak başarısızlıkları ortadan kaldırabilir. Yönetici işlevlerini geliştirmek için, sadece belli dar bir alana odaklanmak, duygusal ve sosyal gelişimi (yönetici işlevleri geliştiren

müfredatlar gibi) ve fiziksel gelişimi (aerobik, dövüş sanatları ve yoga'nın olumlu etkileriyle gösterildiği gibi) ele almamak doğru değildir. Çocukların daha önce hiç düşünülmemiş çözümleri tasarlamak için yaratıcı düşünmeleri, veri yığınları ile zihinsel olarak çalışmak, objeler arasında yeni bağlantılar kurmak için çalışma belleğine, farklı bakış açılarını anlamak ve uygulamak için esnekliğe, yanlışlara direnmek ve ileride pişmanlık duyacakları bir şeyden kaçınmak için kendi kontrollerine ihtiyaçları vardır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki 3–11 yaşlarında kötü yönetici işlev becerilerine sahip çocuklar 30 yıl sonra akranlarına göre daha fazla suç oranına sahiptir. Eğitimle yapılan küçük iyileştirmeler sağlık, zenginlik ve suç oranlarında büyük iyileşmeler sağlayabilir.

Yarının liderleri, disipline odaklanmaya ve görevlerini tamamlamaya ihtiyaç duyacaklardır. Bunun için yönetici işlev becerilerini geliştirmeye yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar genel olarak; Bilgisayarlı bilişsel eğitimin çeşitli türleri (cogmed, özellikle çalışma belleği eğitimi), bilgisayarlı ve bilgisayarsız oyun karışımları, çeşitli fiziksel aktiviteler (aerobik egzersiz, direnç eğitimi, koordine egzersiz, yoga, farkındalık, tiyatro ve dövüş sanatları) ve Montessori, Zihin Araçları, Chicago Okul Hazırlık Programı ve PATHS vb. okul müfredatları uygulamalarıdır

**Bilgisayarlı eğitim**; çalışma belleği, düşük bellek becerilerine sahip çocukları karakterize eden okuma ve matematikteki zayıf ilerlemeyi desteklemede çok önemli bir rol oynar. Bilgisayar programlı çalışmayla matematiksel yetenek, eğitimden 6 ay sonra önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu bulgular, çalışma belleğindeki yaygın bozuklukların ve ilişkili öğrenme güçlüklerinin bu davranışsal tedavi ile aşılabileceğini göstermektedir. (Holmes, Gathercole & Dunning, 2009). En çok araştırılan yaklaşım ve tekrar tekrar başarılı olan, COGMED bilgisayarlı çalışma-bellek eğitimi olup, çalışma-bellek üzerine bilgisayar oyunlarını kullanır.

Önleyici kontrolü sağlamak için bilgisayar oyunlarını kullanma çabaları sınırlı başarıya ulaşmıştır. Önceki çalışmalar, çalışma belleğinin eğitim ile geliştirilebileceğini göstermektedir, ancak bu durumun önleyici kontrol için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Bunun için okul öncesi çocuklar, 5 hafta süreyle bilgisayarlı eğitim almıştır. Sonuçlar önleyici kontrolün geliştirilemeyeceği yönünde olup bunun eğitim programının türünden, altta yatan psikolojik ve nöral süreçlerdeki farklılıklardan ya da çocukların çok küçük olmaları, daha önce hiç pratik yapmamalarından kaynaklanıyor olabileceğine de vurgu yapmaktadır (Thorell, Lindqvist & Bergman Nutley, 2009).

Dikkat kontrolü ağının gelişim zamanı 3 ila 7 yaş arasındadır. 4 yaş ve 6 yaşındaki çocuklar üzerinde yapılan bilgisayar oyunlu çalışmalar yönetici dikkat ağının güçlü genetik kontrol altında geliştiğini, ancak gelişme sırasında eğitimden etkilendiğini göstermektedir (Rueda, Rothbart & McCandliss, 2005).

Akışkan zekâ, çok çeşitli bilişsel aktivitelerde performansı tahmin eder ve bozukluğu olan çocuklar sıklıkla derslerde başarı sıkıntısı yaşarlar. Akışkan zekayı iyileştirmek için yapılan bilgisayar zeminli çalışma sonucunda çocuklarda erken yaşta yapılan eğitimler ile akışkan zekanın iyileştirilmesinin mümkün olduğunu göstermektedir (Bergman, Söderqvist & Bryde, 2011)

**Bilgisayar ve bilgisayarsız oyunlar;** düşük sosyoekonomik geçmişlerden 7-9 yaş arası çocuklar, toplam 8 hafta boyunca 60 dakika / gün ve 2 gün / hafta için iki bilişsel eğitim programından birine katılmıştır. Her iki eğitim programı da ticari olarak mevcut bilgisayarlı ve bilgisayarsız oyunlardan oluşmaktadır. Akıl yürütme eğitimi, planlama ve ilişkisel bütünleşmeyi vurgulanmış; hem akıl yürütme hem de işlem hızının eğitim ile değiştirilebilir olduğunu göstermektedir (Mackey, Hill & Stone, 2011).

**Aerobik egzersiz, spor, yoga, tae-kwon-do, müzik;** yönetici işlevler ancak uygun aktivitelerle geliştirilebilirler. Stresi azaltmak ve fiziksel zindeliği arttırmak fayda sağlar. Fiziksel egzersiz, bedensel sağlığımız için faydalı olduğu gibi, bu yönetici işlev egzersizi ruh sağlığımız için faydalı olabilir (Diamond, 2011).

Bir çalışmada aerobik egzersizin, 7-11 yaş arası hareketsiz, aşırı kilolu çocuklarda yönetici işlevini ve okul başarısını artırıp artırmayacağı araştırılmış ve koşu oyunları, ip atlama, modifiye basketbol ve futbol gibi aerobik aktiviteler kilolu çocuklarda yönetici işlev becerilerini artırdığı görülmüştür (O'Malley, 2011).

Müzik eğitiminin çocukluktaki biliş üzerindeki etkisi hala belirsizdir. Ancak en son çocuk gelişimi üzerine yapılan uzun dönemli bir çalışmada, müzik pratiği ile akıl yürütme, işleme hızı ve çalışan bellek arasındaki ilişkiyi geliştirme aşamasında 6 ve 25 yaşları arasındaki kişilerde müzik pratiğinin çalışan belleğin gelişimini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir (Bergman, Darki & Klingberg, 2014).

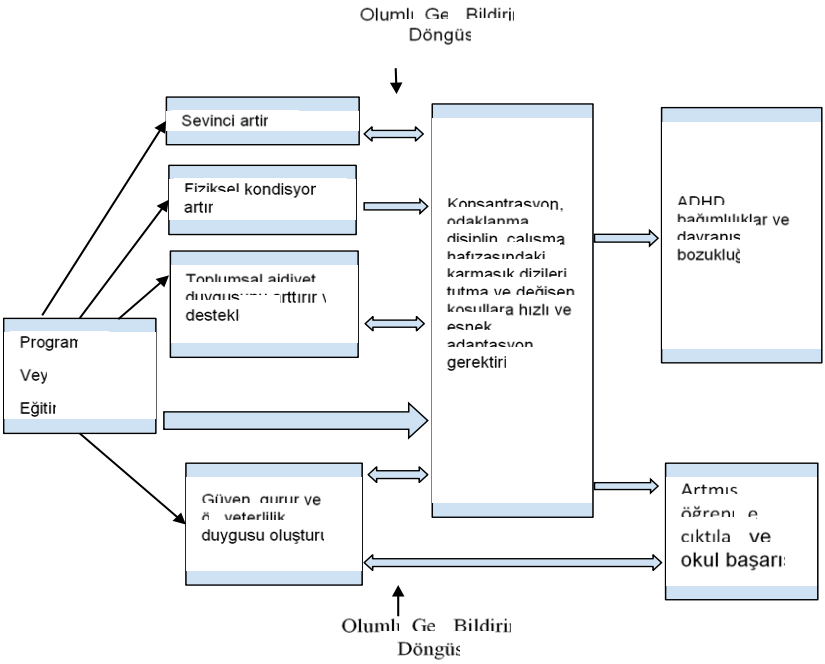
Fiziksel aktivite ve müzik eğitimi çalışmalarından elde edilen kanıtlar, yönetici işlev becerilerini geliştirebileceğini göstermektedir. Şimdiye kadar elde edilen kanıtlar, ağırlık kaldırma sporlarının yönetici işlev üzerine hiçbir faydası olmadığını göstermektedir. Yönetici işleve yönelik olarak sporun faydaları konusundaki çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Ancak spor, tek başına aerobik egzersize göre daha fazla kullanabiliyor, çünkü spor sürekli dikkat, çalışan bellek ve disiplinli hareket gerektiren aktiviteleri gerçekleştirmede sevinç, gurur ve sosyal birlikteliği artıran bir yapıya sahip keza üzüntü, stres ve yalnızlığın yönetici işlevleri zayıflattığı bilinmektedir. Fiziksel aktivitenin bilişsel yararları üzerine yapılan çalışmalar, koşu bandı koşu, sabit bisiklet veya hızlı yürüyüş ve direnç eğitimi gerektiren basit aerobik aktivitelerin ötesine geçmelidir. Küçük çocuklarda (3-6 yaş) basit aerobik egzersiz veya direnç eğitiminin olası yönetici işlev becerilerinin etkisine bakılmamıştır. Fiziksel uygunluğu geliştiren ve çeşitli motor ve yönetici işlev becerilerini eğiten hareket etkinlikleri küçük çocukların yönetici işlevlerini iyileştirmede etkili olacağını tahmin edilmektedir (Diamond, 2015). Koordinasyon (futbol) alıştırmasının anaokulundaki çocukların yönetici işlevlerini geliştirip geliştirmediği henüz ispatlanmamıştır ( Diamond, 2014). Geleneksel Tae-Kwon-Do eğitimi alan çocuklar, yönetici işlevlerin tüm boyutlarında beden eğitimi alan çocuklardan daha fazla gelişim göstermişlerdir. Yoga'nın da yönetici işlev becerilerine yardımcı olabileceği konusunda bazı çalışmalar vardır.

**Eğitim programı;** Zihin Araçları, Montessori sınıfları, mevcut müfredata ek olarak PATHS (Alternatif Düşünme Stratejilerini Teşvik Etme) ve Chicago Okul Hazırlık Projesi (CSRP) programları kullanılmaktadır. Erken çocukluk dönemin-

de dürtüleri kontrol altına almak ve plan yapmakta, ancak ergenlik çağında yönetici fonksiyon becerilerinin tamamı gelişmeye devam etmektedir. Bu kapasitelerin temel belirtileri, yaşamın ilk yılının sonuna doğru ortaya çıkmaktadır. Üç yaşına gelindiğinde, çoğu çocuk iki kuralı takip eden görevleri tamamlamak için kendilerini organize edebilir (örn. Bu kırmızı, onu buraya koy, ama eğer mavi ise, oraya koy"), bu nedenle dikkatlerini bilinçli seçimler yapmak için yönlendirebilmelerini (zihinsel esneklik) göstererek, dikkat dağıtıcılara odaklanmayı (önleyici kontrol) kurallara göre "online" kurallara dikkat edin (çalışma belleği). Bu kapasitelerin üç yaşında geliştiğine dair net kanıtlar görebilmemize rağmen, sınırlıdır. Okul öncesi çocuklar dikkatlerini bir kuraldan diğerine uyumsuz ve sonra tekrar tekrar (örneğin, "Eğer renk oyunuysa, kırmızı kareyi buraya koyun, ama eğer şekil ise, kırmızı kareyi oraya koy"). Ayrıca, çok arzu edilir olsalar bile uygun olmayan cevapları önleme kapasitesine de sahiptirler (örneğin, şu anda şekeri yemek istiyorum, ama bekleyeceğim, çünkü eğer daha sonra daha fazla şeker alacağım). Ayrıca, çok arzu edilir olsalar bile uygun olmayan cevapları önleme kapasitesine de sahiptirler (örneğin, şu anda şekeri yemek istiyorum, ama bekleyeceğim, çünkü eğer daha sonra daha fazla şeker alacağım). Çok adımlı görevleri planlar (ör. "Bu topları sadece üç hamle ile doğru sıraya dizmek için, buradan başlamalıyım, bunu sonra yapmalıyım, sonra yap."). Küçük çocukların "Simon Says" ve "Red Light / Green Light" oyunlarında oynadıkları artan yetkinlikte, bu olağanüstü gelişimin daha tanıdık bir gösterimi görülebilir. Bu 5 yaşta, bu beceriler ortaya çıkmakta ve hala önemli bir uygulama gerektirmektedir. Ayrıca büyük ölçüde duruma ve çocuğun kendi deneyimlerine de bağımlıdırlar ve çocuklarda bu gelişen becerileri uygulamada bireysel farklılıklar vardır.

Okul öncesi ve okul çocuklarına yönetici işlevleri geliştirmek üzere yapılan 19 ayrı çalışmanın ele alınarak analiz edildiği bir çalışmada çalışan belleğinin uyarılmasını içeren bilgisayarlı bilişsel eğitim bunun yanın da kalem ve kâğıt formları veya karma görevlerin kullanıldığı öz düzenlemeyi geliştirmeyi amaçlayan bir okul müfredatı yaklaşımı kullanılmıştır. Bilgisayarlı eğitimler ve kalem ve kağıt görevleri, yürütme işlevlerini iyileştirme eğilimindedir, ancak etkileri tutarsızdır. Okul müfredatı yaklaşımını kullanan programların sosyo-duygusal düzenlemeyi gerçekleştiren çok yönlü yaklaşımları kullanması daha da etkili olabilir (Cardoso, Dias, Senger & Colling, 2018).

Yönetici işlevler çocuklarda, 4 ya da 5 yaşlarında uzman olmadan ve hatta bilgisayarsız olarak geliştirilebilir. Yönetici işlevleri geliştirmek için, onlara odaklanmak, duygusal ve sosyal gelişimi yönetici işlevleri geliştirmek için gösterilen müfredatlar gibi) ve / veya fiziksel uygunluğu (aerobik, dövüş sanatları ve yoga gibi) ele almaktan daha az etkili olabilir. Yönetici işlevleri en iyi şekilde geliştirecek programların sürekli olarak yönetici işlevlere meydan okuyan ve aynı zamanda çocuklara neşe ve gurur kazandıran, onlara sosyal içerme ve aidiyet hissi veren ve bedenlerinin güçlü, fit ve sağlıklı olmalarına yardımcı olan programlar olduğunu varsayılmaktadır( Şekil 2) (Diamond, 2012).




**Şekil 2.** Diamondun geliştirdiği yönetici işlevleri geliştirici program/ eğitimlerin olumlu geribildirim döngüsü

Uyku sırasında, günümüzün deneyimlerinden kalıpları çıkarır, günlükleri derslerimizden özetler, birleştirir ve bölüştürür, yeni bilgi ve deneyimler ile zaten bildiğimiz veya deneyimlediğimiz şeyler arasındaki ilişkileri araştırırız. "Bir sorun üzerinde uyanık kalmak " diyebileceğimiz uyku sırasında, önemli olan durumlar gelişir ve gereksiz ayrıntılar atılır. Yeterli uyku almamak yönetici işlev eğitim kazanımlarını önler (Walker & Stickgold, 2010).

Birçok yaştan iki dilli çocuğun tek dilli çocuklardan daha iyi yönetici işlev becerilerine sahip olduğu bulunmuştur, bu nedenle ek bir dil kullanma deneyimi önemli bir beceridir (Center on the Developing Child, 2018).

## Yönetici İşleve Yönelik Etkinlikler

Bebeklik döneminde, yetişkinler ile etkileşimler bebeklerin odaklanmasına, çalışma belleği oluşturmasına ve deneyimleri uyarma tepkilerini yönetmesine yardımcı olur. Yaratıcı oyun, oyun ve okul çalışması aracılığıyla, çocuklar planlama, esnek problem çözme ve sürekli katılımı desteklemek için dikkatlerini, çalışma belleğini ve öz denetimin bütünleştirilmesini pratiğe dökerler. Adölesan döneminde okullar tarafından, öğrencilerin zamanlarını (büyük ölçüde) bağımsız olarak organize etmeleri, görevlerini takip etmeleri beklenir (Center on the Developing Child, 2017).

## 6-18 Ay Arası Bebeklerin Yönetici İşlev Becerilerine Yönelik Etkinlikler

Planlanan etkinlikler, bebeklerin dikkati odaklamalarını, çalışma belleğini kullanmalarını ve temel öz kontrol becerilerini uygulamalarını desteklemelidir. Bu gelişim aşamasında bebekler temel yönetici işlevlerini becerilerini aktif olarak geliştirmektedir. Yetişkinlerle destekleyici, duyarlı etkileşimler, bu becerilerin sağlıklı gelişiminin temelidir. Bu etkinlikleri kullanırken, yetişkinler bebeğin ilgi alanlarına katılmalı ve keyifli olan etkinlikleri seçmeli, ayrıca ne kadar süre oynayacağını bebeğin belirlemesine izin vermelidir. Tekrarlama, bebeklerin oyunun kurallarına uyması için kendi davranışlarını hatırlamalarına ve yönetmelerine yardımcı olur.

***Cee-Eee Oyunu;*** bir eşya ya da elleriniz ile yüzünüzü kapatıp sonra açarak cee-ee denir. İlk yetişkin deneyimlerinde eller kapandığında kişinin yok olduğunu düşünen bebek; eller açıldığında ve yetişkinin geri geldiğini düşündüğünde çok mutlu olur. Daha sonra bebek yürümeye başladığında bir nesnenin arkasına saklanarak bebeğin sizi bulmasını isteyebilirsiniz.

***Tekerlemeler ve Parmak Oyunları;*** uyarıcı ama beklenen bir sürprizle biten, tahmin edilebilen tekerlemeler bebekle birlikte söylenebilir. Bebekler tekerlemeler ile kafiyeler, sürprizi kelimeler ya da sonuçlara uygun hareketler yaparak çalışma hafızasını kullanırlar.

***Karşılıklı Konuşmalar;*** Bebekle sadece konuşmak, dikkat, çalışma belleği ve kendini kontrol etmelerinin bir yoludur. Bebeğinizin dikkatini nelerin çektiğini takip edin ve dikkatini çeken şeyleri yüksek sesle söyleyerek başlayın. Bebek muhtemelen dikkatini odaklanarak sürdürecektir. Bebekler büyüdükçe ilginç nesneleri işaret ederek ve bunlardan yetişkinlerin bahsetmesini isterler. Daha sonra ise yetişkinin belirlediği bir şeye odaklanmasına ve öğrenmesine yardımcı olabilir. Bebekler dilini öğrendikçe nesne ile sözcükleri eşleştirir.

***Saklama Oyunu;*** Bir oyuncağı bir örtü altında gizleyin ve bebeği araması için teşvik edin. Bebekler oyuncağı bulduğunda tekrar saklayın, nesnenin hareket ettirdiğini gösterebilir ve bulması için teşvik edebilirsiniz. Zorluğu artırmak için daha farklı yerlerde saklayabilirsiniz. Bebek orada olanı hatırladığında ve hareketi izlediğinde, hafızayı çalıştırır. Bebekler biraz daha büyüdüğünde bir nesneyi nerede olduğu göstermeden gizleyebilir ve daha sonra bebeğin aramasına izin verebilirsiniz. Bu oyunların diğer bir zorlu versiyonu, bir fincan altında bir nesneyi gizlemek fincanları karıştırarak hangisinde olduğunu bulmasını isteyebilirsiniz. Birden fazla nesneyi gizlemek de zorluğu artırabilir.

***Taklit Oyunları;*** bebekler yetişkinleri kopyalamayı sever. Taklit ettikleri zaman, eylemlerinizi takip etmek, hatırlamak, sıralarını beklemek ve sonra ne yaptığınızı hatırlamak zorundadırlar. Bunu yaparken, dikkat, çalışma belleği ve kendini kontrol mekanizması uygulamaktadır. Bu oyunların, çeşitli şekillerde, basit hareketler yaparak (elini ya da bir nesneyi sallayarak) oyuncaklara belirli şekiller yapmasını ve çocuklardan sizi kopya etmelerini (örneğin bir ahırda oyuncak hayvanları yerleştirmelerini) veya bir blok koyarak basit binaları inşa etmelerini sağlayabilirsiniz. Bebeklerin becerileri geliştikçe, kopyaladıkları modelleri daha

karmaşık hale getirebilirsiniz. Oyuncaklarla oyunlar kurabilirsiniz. Oyuncak atı dörtnala sürmek ya da oyuncak bebeği sallamak gibi yollarla da gösterebilirsiniz. Bu, oyuncakları gerçek nesneler için semboller olarak kullanma kavramını tanıtmaktadır.

***Basit Rol Oyunları;*** Çocuğun ilgisini çeken, süpürme, oyuncak toplama, toz alma, vb. gibi her türlü basit roller ile hayali oyunun temellerini tanıtıyor ve çalışma hafızasını, kendi kendini kontrol etmeyi ve seçici dikkati çalıştırıyor. Bu nedenle bu tür rolleri evde ve okulda oynamasına teşvik edin. Daha sonra karmaşık rolleri hatırlayabilir ve oynatabilir duruma gelecektir. Ayrıca etkinlikleri başlatmaya da hazır hale gelir. Gerekli malzemeleri (ör., Bir süpürge, bir oyuncak kutusu, bir toz bezi) temin etmesine ve oyunu kurup devam etmesinin temellerini atar (Center on the Developing Child, 2017).

## 18-36 Ay Arası Çocukların Yönetici İşlev Becerilerine Yönelik Etkinlikler

Bu dönemde çocuklar dil becerilerini hızla geliştirirler. Dil, çocukların düşüncelerini ve eylemlerini tanımlamasına, üzerinde düşünmesine ve akılda tutulması ve kullanması için plan yapmalarına yardımcı olur. Bu özelliği ile yönetici işlev gelişiminde önemli bir rol oynar. Ayrıca, çocukların davranışları düzenleyen, basit oyunların kurallarını anlamalarına ve izlemelerine yardımcı olur. Çocuklar için bir hedefe dikkatlerini odaklamalarını ve sürdürmelerini, gereksiz ve etkisiz eylemleri engellemelerini ve ilk denemenin başarısız olması durumunda yeni yollarla denemeleri gerekir. Her zaman başarılı olmayabilirler, ancak uygulama çok önemlidir. Bu bir öğrenme sürecidir.

***Aktif Oyunlar;*** çocukların topları fırlatma ve yakalama, denge çalışması yapma, aşağı ve yukarı eğme, atlama vb. gibi yeni becerileri denemek için birçok malzeme ve fırsat sağlayın. Örneğin, izlenecek basit kurallar oluşturun. Birbirinizi takip edin, sıranızı bekleyin ve geri koşmaya devam edin vb. Basit şarkılı oyunlar oynatılabilir. “Liderini takip et” “Benim yaptığımı yap” oyunları da yönetici işlev becerilerini desteklemektedir. Aktif engelleme gerektiren oyunlar da, donma oyunları, heykel oyunları olabilir, ancak çocukların hatırlatıcı olmadan(-müziğin durması, sembol gösterme vb.) donmasını istemeyin. Eşleşmeli, el ve vücut hareketi olan şarkılar, parmak oyunları ve tekerlemeler uygulanabilecek uygulamalardır.

***Hikaye Anlatma ve Etkinliklerde Sohbet;*** Sadece hikaye anlatmak bile çocukların dili anlamasına yardımcı olmak için etkili bir yoldur. Çocuklar büyüdükçe hikaye tamamlatma, hikayeye isim bulma gibi çalışmalar eklenebilir. Etkinlik sırasında” Bunu yapmanın başka bir yolu var mı? ”Sonra ne yapacaksın? ” gibi sorular çocukların ne yapmaya çalıştıklarını, nasıl çalıştıklarını ve bir sonraki hamlelerini nasıl planlayacakları üzerine düşünmelerine yardımcı olur. Etkinlikler hakkında hikaye anlatma, hikayenin gerçekleştiği yer durum, sıralama, olayların neler olduğu içeren basit kitaplar yazılabilir veya çizilebilir ve tekrar gözden geçirilebilir. Duygularla ilgili konuşmak da, çocukların duygularını veya çocuğun üzüldüğü bir durumun hikayesini anlatarak, çocuğun duygularını ifade etmelerini desteklemekte de önemlidir. Çocuğun duygularını yansıtacak konuşmalar yap-

ması, yönetici işlevini yerine getirmek için gerekli olan duygusal düzenlemenin gelişimini destekleyebilir.

***Eşleştirme / sıralama oyunları;*** Bu yaştaki çocuklar basit eşleştirmeyi oynayabilir. Çocukların oyun kurallarını (şekil, renk, beden vb. göre sıralama) anlamalarını ve sıralama kurallarını göz önünde bulundurmalarını sağlayın.

***Hayali oyun; y***eni yürümeye başlayan çocuklar basit bir hayali oyun için kapasite geliştirmeye başlarlar. Çoğu zaman, yeni yürümeye başlayan çocuklar, yetişkinlere ait eylemleri, sahip oldukları nesneleri (bir süpürge ile süpürme ya da bir tencere ile pişirmek gibi) kullanarak taklit ederler. Daha sonra bu eylemler, basitçe taklit değildir, ancak sürdürülebilir ve basit hayali oyun belirtilerini gösterebilir. Çocuklara ne yaptığını sorun. Gördüğün şeyleri anlat diyebilirsiniz. Çocuğun yanında oynayın ve çocuğun oyunu yönlendirmesine izin verin. Çocuğunuza hangi rolü oynamanız gerektiğini ve bunu nasıl yapmanız gerektiğini belirleme şansı verin. Başkalarının davranışlarını düzenlemek, çocukların kendi öz düzenleme becerilerini geliştirmelerinin önemli bir yoludur. Çocukların hayali oyunlarını teşvik etmek için çeşitli ev eşyaları, oyuncaklar ve kıyafet gibi malzemeleri temin edin (Center on the Developing Child, 2017).

## 3-5 Yaş Arası Çocukların Yönetici İşlev Becerilerine Yönelik Etkinlikler

Çocukların yürütme işlevi ve kendi kendini düzenleme becerileri bu dönemde hızlı bir şekilde büyür, bu nedenle etkinliklerin becerilerini eşleştirecek şekilde uyarlanması önemlidir.

***Hayali oyun;*** hayali oyun sırasında, çocuklar rollerini oynayarak eylemlerini yönlendirmek için kurallar geliştirirler. Ayrıca karmaşık fikirleri akılda tutarlar ve bu kurallara uymak, role uymayan dürtüleri veya eylemleri engellemek için eylemlerini şekillendirirler. Çocuklar oyun içinde neyin gerekli olduğunu belirlemeli, bu bilgiyi akılda tutmalı ve dikkati dağılmadan takip etmelidir. Hayali oyunu desteklemek için; kitapları okuyun, saha gezilerine çıkın, çocukların, taklit oyunu desteklemek için senaryo ve roller hakkında yeterince bilgi sahibi olmaları için videolar kullanın. Çocuklar kim olacaklarını ve oynamaya başlamadan önce ne yapacaklarını kararlaştırmalarına ve planlarını yapmalarına izin verin.

***Hikaye anlatma;*** Çocuklar hikaye anlatmayı severler. Çocukları öyküleri anlatmaya teşvik edin ve çocuklarla birlikte okuyun. Çocuklar ayrıca hikayenin resmini yapabilir ve kendi kitaplarını oluşturabilirler. Hikayeyi yeniden gözden geçirerek, resimleri ya da kelimeleri gözden geçirerek, hikayenin ayrıntıları yapmalarını destekleyin. Grup öyküleri anlattırın. Bir çocuk hikayeyi başlatır ve gruptaki her kişi ona bir şeyler ekler. Çocukların birbirlerine dikkat etmeleri, muhtemel planlarını yansıtmaları ve plana göre uyarlamaları, böylece dikkatlerini, çalışma belleğini ve kendi kendini kontrol etmeleri gerekir.

***Müzik ve hareketli oyunlar;*** müzik çalın ve çocuklarla dans edin. Farklı ritmi olan müzikler kullanın. Müziğe uygun hareketler belirleyin ve uygulayın. Donma oyunları oynayabilirsiniz. Çocukları belirli ancak giderek zorlaşan pozisyonlarda dondurun. Donma pozisyonlarını çocuklarla beraber belirleyip resimlerini çize-

bilirsiniz. Müzik başladığında dans edin müzik durduğunda çizilen resmi ya da şekli taklit etmelerini isteyin.

***Eşleştirme oyunları ve diğer aktiviteler;*** Eşleştirme oyunları zorluk dereceleri artırılarak oynanabilir. Puzzle, bingo gibi oyunlar yönetici işlevleri destekler. Evde bir yetişkin eşliğinde yemek, kek vb. yiyecekler yapılabilir. Aşamaları öğrenmek, sırasına uygun malzemeleri koymak yönetici işlevleri destekler.

## 5-7 Yaş Arası Çocukların Yönetici İşlev Becerilerine Yönelik Etkinlikler

Oyunlar çocukların yönetici işlevlerini destekler ve bu becerileri farklı şekillerde uygulamalarına izin verilebilir. Bu yaşta, çocuklar kurallara sahip oyunlarla ilgilenmeye başlarlar. Ancak oyunları seçerken, her çocuğun bireysel farklılıkları olduğu için farklı zorluk dereceleri olan oyunları seçmek önemlidir. Çocuklar bu oyunları öğrendikçe, yetişkin rolünü mümkün olduğunca çabuk azaltın.

- Kart oyunları ve masa oyunları
- Fiziksel aktiviteler / oyunlar
- Hareketli / şarkılı oyunları
- Strateji gerektiren aktiviteler; bulmaca ve zeka oyunları, labirent, basit kelime bulmacaları, eşleştirme oyunları
- Mantık ve akıl yürütme oyunları

## 7-12 Yaş Arası Çocukların Yönetici İşlev Becerilerine Yönelik Etkinlikler

- Bu yaş aralığındaki çocuklar için, oyunların ve etkinliklerin karmaşıklığını sürekli olarak arttırmak önemlidir.
- Kart oyunları ve masa oyunları
- İzleme ve hızlı yanıt gerektiren oyunlar
- Stratejiyi içeren oyunlar; Satranç, go vb.
- Fantezi oyunlar; hayali dünyalarda ziyaret edilen yerler hakkında hafızada tutulması gereken bilgileri, karakterlerin ve malzemelerin nasıl olacağına dair kurallar gerektiren fanteziyi içeren daha karmaşık oyunlar
- Fiziksel aktiviteler / oyunlar; Futbol, basketbol gibi kurallı oyunlar, ip atlama vb. oyunlar
- Müzik, şarkı söyleme ve dans; bir müzik aleti çalmayı öğrenmek(iki el koordinasyon uygulamasının yürütme işlevini desteklediğine dair bazı kanıtlar da vardır), müzik sınıflarının veya toplulukların etkinliklerine katılmak, özellikle doğaçlama söz konusu olduğunda (örneğin, alkış veya davul) ritmik modelleri takip etmelerini sağlamak, koreografiye uygun dans etmek, koro da görev almak yönetici işlev becerilerini desteklemede önemlidir.

- Zeka oyunları; puzzle, sudoku, çapraz bulmaca, rubik küpü.

## Adölesan Döneminde Yönetici İşlev Becerilerine Yönelik Etkinlikler

Ergenlik döneminde yönetici işlev becerileri henüz yetişkin seviyelerinde değildir, bu becerilerin desteklenebilir. Gençlerin pek çok yönden etkili bir şekilde iletişim kurmaları, okullarını ve ders dışı ödevlerini yönetmeleri, daha soyut ve karmaşık projeleri başarıyla tamamlamaları gerekir.

***Hedef belirleme, planlama ve izleme;*** hedeflerin belirlenmesi, planlanması, ilerlemenin izlenmesi ve davranışların düzeltilmesi için önemli becerilerdir. Ergenlere davranışlarını periyodik olarak izlemeleri ve planladıkları şeyleri yapıp yapmadıklarını ve bu planların belirledikleri hedeflere ulaşıp ulaşmadıklarını dikkate almaları gerektiğini hatırlatın.

***Kendi kendini izleme araçları;*** Kendi kendine konuşma, düşünceleri ve eylemleri bilinç haline getirmenin güçlü bir yoludur. Olumsuz duygular ya da başarısızlık duygularını artıran durumlar ortaya çıktığında, kendi kendine konuşma ergenlerin potansiyel olarak sorunlu düşünme ve davranış kalıplarını tanımlamasına yardımcı olabilir. Alternatifleri düşünmelerini sağlamak için sorular sorulabilir "Neden sana çarptığını düşünüyorsun?" vb. Kişisel bir derginin yazılması, gençlere düşünceleri, duyguları, eylemleri, inançları ve kararları keşfetmek için bir araç sağlayarak kendini yansıtmasını teşvik edebilir. Günlük tutmaya da öz-farkındalığı, düşünmeyi ve planlamayı teşvik eder.

***Aktiviteler;*** Spor, aerobik, yoga, meditasyon, müzik, tiyatro

***Strateji ve Mantık Oyunları;*** Klasik satranç gibi oyunlar, bilgisayar tabanlı Cogmed ve Lumosity gibi eğitim programları

***Çalışma becerileri;*** Okulda, ergenlerin çalışmalarında giderek daha bağımsız ve organize olması beklenmektedir. Bu beklentiler, yürütme işlevinin tüm yönlerine büyük bir yük getirebilir. Projeleri adımlar haline getirin, kendi kendi kontrol etmesini sağlayan yöntemler geliştirin, bir ödevi tamamladıktan sonra, neyin yanlış neyin doğru olduğunu sorgulamalarını sağlayın, görevlerini düzenlemelerini ve çalışma planı yapmalarını sağlayın( Center on the developing child, 2017).

## Yönetici İşlev Becerileri Ölçme Araçları

Bu bölümde yönetici işlev becerilerini ölçen ölçme araçlarından örnekler verilmiştir.

**Nesne Seçiminde Esneklik Görevi;** Bu ölçme aracı Jacques ve Zelazo (2001) tarafından geliştirilmiş ve Şahin (2015) tarafından Türkçe' ye uyarlanmıştır. "Nesne seçiminde Esneklik Görevi" nin bilgisayar versiyonu 18 deneme içermektedir. Her bir denemede katılımcılara farklı bir pencerede görünen ve üç boyutlu kombinasyondan oluşan, üç nesne gösterilmektedir. Bütün çocuklara aynı sırayla sunulan üç görev verilmektedir. Bu görevler nesne tanıtım görevi, favori nesneler görevi ve nesne seçiminde esneklik görevi. Çocukların nesne seçiminde esneklik görevinde kullanılan her bir boyutun bütün nesnelerini doğru bir şekilde tanım-

layıp tanımlamadıklarını belirlemek için nesne tanıtım görevi verilir. Bir gösteri denemesi ve üç uygulama denemesinden oluşan favori nesneler görevi. Nesne seçiminde esneklik görevi ise bir gösterim denemesi, iki uygulama denemesi ve 15 test denemesinden oluşmaktadır. Her denemede seçim 1 ve seçim 2 yer almaktadır. Seçim 1 de katılımcılardan bir yönüyle benzer olan iki nesneyi seçmesi istenir. Seçim 2 de başka bir yönüyle birbirine benzeyen iki nesneyi seçmesi istenir. Seçim 1 de soyutlama becerileri, seçim 2 de ise bilişsel esneklikleri ölçülmektedir(Şahin & Arı, 2016).

**Baş- Ayak Parmakları- Dizler- Omuzlar (BADO) Görevleri Ölçme Aracı;** McClelland ve Pointz (2011) tarafından 3-7 yaş çocuklarının öz-düzenleme becerilerinin değerlendirilmesi amacıyla BADO görevleri ölçme aracı geliştirilmiştir. Ölçme aracının güvenirliğine ilişkin yapılan çalışmada toplam puan için Cronbach alfa değeri .98 olarak bulunmuştur. BADO'nun davranış düzenleme becerilerini ölçmede güvenilir ve geçerli bir ölçme aracı olduğu yapılan diğer çalışmalarla da kanıtlanmıştır. Ölçme aracı üç bölümden oluşmaktadır. Ölçme aracı, her bölümde 10'ar görev olmak üzere toplam 30 görev içermektedir. Bu görevler çocukların aynı anda dikkat, çalışma belleği, önleyici kontrol becerilerinin kullanımı ve sosyal etkileşim içinde davranış üretme yeteneğini ölçmektedir. Çocuk verilen görevleri yaparsa 2 puan, elleri yanlış yere giderken kendini düzeltirse 1 puan, yapamazsa 0 puan olarak puanlandırılmaktadır (Sezgin &Demiriz, 2015).

**Minnesota Yönetici Fonksiyonu Ölçeği;** Minnesota Yönetici Fonksiyonu Ölçeği (MEFSTM), çocuk dostu grafikler, avatarlar ve çocuklara yönelik talimatlarla 2 yaş ve üstü çocuklar için tasarlanmış yönetici becerilerinin standart bir değerlendirmesidir. İPad veya Android dokunmatik ekran tabletinde ayrı ayrı uygulanır. Değerlendirme başlangıç noktası yaşa bağlıdır ve tamamlanması 2-7 dakika sürer (ortalama = 4 dakika). MEFS, 2 saatlik bir eğitim oturumunda nasıl yönetileceğini öğrenmek kolaydır. MEFS, gelişimsel nörobilime dayanan ölçme aracı, yürütme işlevi alanında dünyanın önde gelen araştırmacıları Stephanie Carlson ve Philip Zelazo tarafından geliştirilmiştir. Dünya çapında yüzlerce araştırma çalışmasında kullanılmış ve mevcut en güncel EF gelişim bilgisine katkıda bulunmuştur. MEFS, 2014 yılında ABD'de 2-6 yaşları arasında tipik olarak gelişmekte olan ve beta sürümü kullanan 1.400 kişilik bir örnekle normlaştırıldı. Normlar, Ocak 2017'de, tipik olarak gelişmekte olan ve yaşları 2 ile 13 arasında değişen, 7.410 daha temsili bir örneğe dayanarak güncellenmişti( Carlson,2017).

**Okul Öncesi Öz Düzenleme Değerlendirmesi (PSRA);** dürtü kontrolünü, zahmetli kontrolü, duygusal düzenlemeyi ve uygunluğu ölçmek için Smith-Donald, Raver, Hayes ve Richardson,(2007) tarafından geliştirilmiştir. Toplam dokuz performansa dayalı görevden oluşur; bunlardan dördü (denge ışını, kurşun kalem, oyuncak sıralaması ve oyuncak sarma) okul öncesi yönetici işlevleri ile ilgili güçlü bir araştırma tabanına sahiptir. Bu dört görev için gerekli olan tema malzemeleri arasında maskeleme bandı, kalemler, bloklar, sıralama kutuları, oyuncaklar ve hediye ambalaj malzemesi bulunur. Değerlendirici, her bir görev için malzemeleri düzenlemeli, talimatları okumalı ve deneme görevini göstermeli ve her bir göreve sahip olmalıdır. PSRA serbestçe kullanılabilir (NYU Institute of Human Development and Social Change, 2016). PSRA'nın geçerliği ve güvenirliği yapılmıştır (Smith-Donald vd., 2007).

**Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇODDÖ);** Bronson, Goodson, Layzer & Love (1990) tarafından geliştirilen Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği

(Child Behavior Rating Scale-CBRS) 3-6 yaş çocukların öz-düzenleme becerilerini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. ÇODDÖ, öğretmenin sınıf ortamında çocukları davranış düzenleme ve sosyal beceri açısından değerlendirmek üzere kullanılan gözleme dayalı bir değerlendirme aracıdır. Çocukların sınıf içinde plan yapma, organize olma, verilen görevi ya da başladığı işi tamamlama, arkadaşları ile birlikte çalışma, işbirliği yapma ve çevreye uygun davranışlar sergileme açısından değerlendirir. ÇODDÖ, çocukla sınıf ortamında her gün etkileşimde bulunan öğretmenler tarafından doldurulması önerilmektedir (Bronson, Tivnan ve Seppanen, 1995).

Diğer çocukların yönetici işlev becerileri için kullanılan ölçme araçlarından bazıları aşağıda verilmiştir. Wisconsin Kart Eşleme Testi, Kule Testi, Stroop Renk – Kelime Testi, Desen ya da Şekilsel Akıcılık Testleri, BRIEF Testi, Kavram Genelleme Testleri, Benzer Figürleri Eşleme Testi, Sürekli Performans Testleri, İşlem Hızı Testleri, Çalışma Belleği/Gecikmiş Yanıt Testi, Delis – Kaplan Yönetici İşlev Sistemi Test Bataryası, Gece/ Gündüz Testi, Çocuk Davranışı Anketi (Children's Behavior Questionnaire), Kendinden Sıralı İşaretleme görevi.

## Sonuç

Stres, üzüntü, yalnızlık, fiziksel olarak rahatsızlığın sonuçları en çok prefrontal korteksin fizyolojik ve nöroanatomik yapısı ile zayıf mantık yürütme ve problem çözme kayıpları, birşeyleri unutma, kendi kendini kontrol ve çalışma disiplini eksikliği gibi yönetici işlev becerilerindeki kayıplarda görülür. Dolayısıyla çocukların daha fazla dikkat ve konsantrasyona sahip olmasını, akıl ve problem çözmeyi daha iyi bir hale getirmesini istiyorsak, yaşamlarındaki stres alanlarını bilmeliyiz. Onların güvenebilecekleri onları destekleyen bir toplumda oldukларını bilmeleri, fiziksel olarak güçlü bir yapıya sahip olmaları, en meraklı oldukları alanların belirlenerek işlenmesi ile performansları artacak yönetici işlev becerilerinde gelişme sağlanacaktır. Bu bağlamda öğrencilerinin duygusal, sosyal ya da fiziksel ihtiyaçlarını göz ardı eden bir eğitim kurumu, performans hedeflerine ulaşmak yolunda ters bir yol izliyor demektir. Daha az stresli, mutlu, iyi dinlenmiş ve deneyimlerimizi paylaşabileceğimiz, bizi önemseyen ve destek için kime başvurabileceğimiz insanlar olduğunu hissedersek, o zaman yönetici işlevleri destekleyerek çocukları iyileştirmek için gerekli olan duygusal, sosyal ve fiziksel ihtiyaçlar da ele alındığında etkileri daha fazla olacaktır. İnsanın farklı bölümleri temelde birbiriyle ilişkilidir. Ayrıca, yönetici işlevlerin faydalarının sürmesinin devam etmesinin, yönetici işlevlere yönelik zorlukların ve iyi duygusal, sosyal ve fiziksel sağlığın devam ettiği varsayılmaktadır (Diamond & Ling 2016).

Çocukluk döneminde kendini kontrol eden bir eğilim sağlık, zenginlik ve kamu yararınadır. Politikacılar, vatandaşların sağlığını ve refahını iyileştirmek ve suçu azaltmak için kendi kendini kontrol etmeyi amaçlayan büyük ölçekli programlar düşünmelidir. Çocukların kendi kendini kontrol etmelerinin etkileri, zeka ve sosyal sınıftan, ergenlikten kaynaklanan hataları engelleyebilir. Böylece toplumsal maliyetler büyük ölçüde azalıp toplumsal refah sağlanabilir (Moffitt, 2011)

## Kaynakça


1. Ackerman, D. J., & Friedman-Krauss, A. H. (2017). Preschoolers' Executive Function: Importance, Contributors, Research Needs and Assessment Options. ETS Research Report Series, 2017(1), 1-24.
2. Alper, A., & Deryakulu, D. (2008). The Effect of cognitive flexibility on students' achievement and attitudes in web mediated problem based learning. Egitim ve Bilim, 33(148), 49.
3. Bergman Nutley, S., Darki, F., & Klingberg, T. (2014). Music practice is associated with development of working memory during childhood and adolescence. Frontiers in human neuroscience, 7, 926.
4. Bergman Nutley, S., Söderqvist, S., Bryde, S., Thorell, L. B., Humphreys, K., & Klingberg, T. (2011). Gains in fluid intelligence after training non-verbal reasoning in 4-year-old children: A controlled, randomized study. Developmental science, 14(3), 591-601.
5. Bergman-Nutley, S., & Klingberg, T. (2014). Önefect of working memory training on working memory, arithmetic and following instructions. Psychological research, 78(6), 869-877.
6. Blair, C., & Ursache, A. (2011). A bidirectional model of executive functions and self-regulation. In K. D. Vohs & R. F. Baumeister (Eds.), Handbook of self-regulation: Research, theory, and applications (2nd ed., pp. 300–320). New York, Guilford Press.
7. Bronson, M. B., Goodson, B. D., Layzer, J. I., & Love, J. M. (1990). Child Behavior Rating Scale. Cambridge,MA: AbtAssociates.
8. Bronson, M. B., Tivnan, T., & Seppanen, P. S. (1995). Relations between teacher and classroom activity variables and the classroom behaviors of preschool children in Chapter 1 funded programs. Journal of Applied Developmental Psychology, 16, 253–282.
9. Cardoso, C. D. O., Dias, N., Senger, J., Colling, A. P. C., Seabra, A. G., & Fonseca, R. P. (2018). Neuropsychological stimulation of executive functions in children with typical development: a systematic review. Applied Neuropsychology: Child, 7(1), 61-81
10. Carlson, S. P. (2017). Mınnesota executıve functıon scale https://reflectionsciences.com/wp-content/uploads/2018/06/MEFS-Tech-Report-October-2017-v.9.pdf
11. Center on the Developing Child (2017). Executive function and self-regulation, https://developingchild. harvard.edu/science/key-concepts/executive-function/
12. Chayer, C., & Freedman, M. (2001). Frontal lobe functions. Current neurology and neuroscience reports, 1(6), 547-552.
13. Diamond, A. (2010). The evidence base for improving school outcomes by addressing the whole child and by addressing skills and attitudes, not just content. Early education and development, 21(5), 780-793
14. Diamond, A. (2011). Biological and social influences on cognitive control processes dependent on prönerontal cortex. In Progress in brain research (Vol. 189, pp. 319-339). Elsevier.

15. Diamond, A. (2012). Activities and programs that improve children's executive functions. Current directions in psychological science, 21(5), 335-341.

16. Diamond, A. (2013). Executive functions. Annual review of psychology, 64, 135-168.

17. Diamond, A. (2014). Whether coordinative (soccer) exercise improves executive functioning in kindergarten children has yet to be demonstrated. Experimental brain research, 232(6), 2045-2045

18. Diamond, A. (2015). Önefects of physical exercise on executive functions: going beyond simply moving to moving with thought. Annals of sports medicine and research, 2(1), 1011.

19. Diamond, A., & Ling, D. S. (2016). Conclusions about interventions, programs, and approaches for improving executive functions that appear justified and those that, despite much hype, do not. Developmental cognitive neuroscience, 18, 34-48.

20. Doğan, M. (2011). Çocuklarda Çalışma Belleği, Akademik Öğrenme ve Öğrenme Yetersizlikleri. Türk Psikoloji Yazıları, 14 (27), 48-65.

21. Holmes, J., Gathercole, S. E., & Dunning, D. L. (2009). Adaptive training leads to sustained enhancement of poor working memory in children. Developmental science, 12(4), F9-F15.

22. Leana-Taşcılar, M. Z., & Cinan, S. (2014). Assessment of Gifted and Average Students' Executive Functions and Working Memory and Implementation of a Program According to Their Needs. Journal of Gifted Education Research, 2(1), 42-57.

23. Mackey, A. P., Hill, S. S., Stone, S. I., & Bunge, S. A. (2011). Differential önefects of reasoning and speed training in children. Developmental science, 14(3), 582-590.

24. Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., ... & Sears, M. R. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(7), 2693-2698.

25. O'Malley, G. (2011). Aerobic exercise enhances executive function and academic achievement in sedentary, overweight children aged 7–11 years. Journal of physiotherapy, 57(4), 255.

26. Rosso, I. M., Young, A. D., Femia, L. A., & YURGELUN-TODD, D. A. (2004). Cognitive and emotional components of frontal lobe functioning in childhood and adolescence. Annals of the New York Academy of Sciences, 1021(1), 355-362.

27. Rueda, M. R., Rothbart, M. K., McCandliss, B. D., Saccomanno, L., & Posner, M. I. (2005). Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. Proceedings of the National Academy of Sciences, 102(41), 14931-14936.

28. Sapmaz, F. ve Doğan, T. (2013). Bilişsel esnekliğin değerlendirilmesi: Bilişsel Esneklik Envanteri Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenirlik çalışmaları. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi, 46(1), 143-161.

29. Sezgin, E., & Demiriz, S. (2016). Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği'nin (ÇODDÖ) Türkçe'ye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 12(2).

30. Şahin, G., & Arı, R. (2016). The research of the relation between executive functions and emotion regulation skills of preschool children. The Journal of Internatıonal Education Science, 3(6), 1-9.

31. Queenslander Health, 2018 https://www.health.qld.gov.au/abios/ asp/bfrontal

32. Thorell, L. B., Lindqvist, S., Bergman Nutley, S., Bohlin, G., & Klingberg, T. (2009). Training and transfer önefects of executive functions in preschool children. Developmental science, 12(1), 106-113.

33. Walker, M. P., & Stickgold, R. (2010). Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution. Nature Reviews Neuroscience, 11(3), 218.

34.

CHAPTER 42

# ŞEYLERİN İNTERNETİNİN SAĞLIKTA KULLANIMINA İLİŞKİN BETİMLEYİCİ BİR ARAŞTIRMA

**Rukiye ÇELİK[1], Merve UYSAL[2], Burhan ÇETİN[3]**

## 1.GİRİŞ

Mobil sağlık uygulamaları akıllı telefonlar, tablet bilgisayarlardaki sağlık uygulamaları aracılığıyla, bireylerin sağlık durumlarını tespit etme ve takip etmenin yanı sıra kişisel bakım hizmeti de sunmaktadır. Aynı zamanda sağlık hizmetleri kuruluşlarına, herhangi bir tedavi ve duruma yönelik kararlar alabilmek için maliyetleri ve faydaları anlamada yardımcı olmaktadır (Luxton vd., 2014: 431). Bu uygulamaları barındıran teknolojiler, akıllı telefonlar, tablet bilgisayarlar, PDA (Personal Digital Assistant)'lar, giyilebilir teknolojiler, akıllı saat, gözlük ve televizyonlar, sağlık verilerini kayıt eden, depolayan, ölçen ve ileten sensörlerdir. Bu cihazlar sayesinde sağlıkla ilgili veriler uzaktan erişimle takip edilebilmekte, kişilerin yaşam stilleri ve davranış şekillerine dair büyük veri depolaması sağlanabilmekte (big data), tedaviye ve kişinin sağlığına yönelik çeşitli hatırlatma ve uyarılar yapılabilmektedir (Tezcan, 2016: 14). Küresel anlamda ana uygulama mağazalarında mHealth (mobil sağlık uygulamaları) uygulama yayıncı sayısı 59.000'ları geçmiştir. Bu alana olan eğilim artarak mobil sağlık uygulama geliştirmeleri bugün en hızlı büyüyen endüstrilerden biri haline gelmiştir (URL2, 2018). Mobil sağlık uygulamaları (mHealth) 2017'de 325.000'e ulaşmış, sadece bir sene içinde büyük uygulama mağazalarına 78.000 yeni sağlık uygulaması eklenmiş, dijital sağlık işletmelerine 5,4 milyar dolarlık yatırım yapılmış, dijital sağlık için piyasaya yapılan bu yatırımlar pazardaki büyümeyi hızlandırmıştır. Öyle ki mobil sağlık uygulama şirketleri, küresel dijital sağlık piyasasında pazarın % 26'sını temsil ederek en büyük grubu temsil etmektedir (URL 3).

Mobil sağlık uygulamalarının geldiği noktaya bakıldığında temeli telsiz telefona ve hücresel haberleşmeye dayanmakta, asıl olarak 1940'lara ve II. Dünya Savaşı'na kadar uzanmaktadır. Bundan yaklaşık otuz yıl sonra 1973 yılında Dr. Martin Cooper, ilk elden cep telefonu icadı ile tanınmış, mobil teknoloji geliştikçe, çok çeşitli el cihazları piyasaya sürülmüş bluetooth dahil pek çok teknoloji uzantıları eklenmiştir (Kratzman, 2013). 2000'li yıllarda ise akıllı telefonların piyasaya çıkması ve sağlık uygulamalarının entegre edilmesiyle, hem hasta hem de sağlıklı bireylerin farkındalık düzeylerini arttırma, hekim ile yakınlığını sağlama, sağlık verilerinin depolanması ve uzak mesafeden de olsa bu verilerin takibi, ön-testler, randevular gibi pek çok hizmet sunulmaya başlanmıştır (Tezcan, 2016: 31).

Mobil sağlık, gerçek zamanlı ve portatif erişim sağlayarak, geleneksel sağlık hizmetleri sağlama yöntemlerine göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. Kişilerin

1 Süleyman Demirel Üniversitesi, İletişim Fakültesi Halkla İlişkiler ve Tanıtım Bölümü
2 Süleyman Demirel Üniversitesi, İİBF, Sağlık Yönetimi Bölümü
3 Süleyman Demirel Üniversitesi, İİBF, Sağlık Yönetimi Bölümü

kendi sağlık hizmetlerine katılımını kolaylaştırmakla birlikte tıbbi bakımın daha iyi bir şekilde koordine edilmesini sağlamaktadır. Bireyler bu sağlık uygulamalarına bilgi girdiklerinde veya giyilebilir teknolojiler kullandıklarında, sağlık hizmeti sunucuları, hasta davranışlarından ve tedavi sonuçlarından daha bütünsel ve sayısal veriler elde etmektedirler. Hem teknolojinin hem de mobil altyapıların gelişimiyle, hasta takibinde, karar desteğinde, entegre bakımda, eğitim ve yetkilendirmede, kamuoyu farkındalığı yaratmada mobil sağlık uygulamaları kullanılmaktadır (WHO, 2016:41).

## 2. METODOLOJİ

Bu çalışmada IoT kavramı ve sağlıkta kullanımı incelenmiştir. Sağlıkta Nesnelerin İnterneti uygulamalarının etraflıca tanımlanması çalışmanın amacını oluşturmaktadır. Çalışma, konunun zengin ve canlı bir şekilde alınabilmesi için özel durum araştırması şeklinde desenlenmiştir. Betimleyici modelde olan araştırmada bütüncül tek durum çalışması yöntemi kullanılmıştır. Konuya ilişkin elde edilen veriler kategorize edilerek sunulmuştur.

Özel durum araştırmalarında bir problem, bir program ya da bir konunun derinlemesine incelemesi yapılır. Bu tür araştırmalarda bir eğitim metodunun etkileri ya da spesifik bir konunun nitelikleri araştırılır (de Marrais ve Lapan, 2004). Belirlenen konu özgün ve güncel olmalıdır. Araştırmacı bu özgün ve güncel konuyu olabildiğine aydınlatmaya çalışır. Bu tür çalışmalarda genellemeden ziyade özgün olan konunun özgünlüğü kendine has bağlamında incelenir. Bu inceleme sonucunda araştırmacı konuya ilişkin yargı ya da sonuçları okuyucuya bırakır.

Çalışmada sağlıkta nesnelerin interneti konusunun kendi bağlamında derinlemesine incelenebilmesi için belgelerden yararlanma tekniği, veri toplama yöntemi olarak kullanılmıştır. Konuyla ilgili akademik belgelerin içeriği yorumlanarak konuya ilişkin geniş bir perspektif sunmaya çalışılmıştır.

### 2.1. Bulgular

Sağlıkta nesnelerin interneti konusu ve bu konunun açıkça anlaşılabilmesi için makineler arası iletişim konusunda 125 akademik belge toplanmış ve bu belgelerin içerikleri konu kapsamında yorumlanmıştır.

#### 2.1.1. Makineler Arası İletişim (Machıne To Machıne – M2m)

M2M kavramına bakıldığında çeşitli kullanımlarının olduğu görülmektedir. Yaygın kullanımı "Makineler Arası İletişim (Makineden Makineye)" olmasına karşın, "Machine to Mobile (Makineden Mobile)" ve "Machine to Man (Makineden İnsana)" şeklinde kullanımları da mevcuttur (Darmois ve Elloumi, 2012: 2). M2M kısaltmasındaki ikinci 'M' harfi "Machine-to-Machine (Makineden Makineye, Makineler Arası İletişim)", "Machine-to-Mobile (Makineden Mobile)", "Machine-to-Man (Makineden İnsana)" gibi birçok kavramı ifade etmektedir (Boswarthick vd.., 2012: 2). M2M kavramı, sürekli olarak gelişen bir teknolojiyi ifade etmesi nedeniyle standart tek bir tanımının yapılması mümkün görünmemekle

birlikte birçok farklı tanımı yapılabilir.

M2M kavramı, kablolu ve kablosuz ağlar üzerinden sürekli aktif olarak iletişimde olan ancak bilgisayar sınıfına girmeyen cihazların, genellikle internet ve benzeri yapılar kullanarak gerçekleştirdikleri iletişimdir (OECD, 2012: 5; TEC, 2015: 3). M2M kavramı, genellikle insan müdahalesine ihtiyaç duymayan cihazların (doğal afet alarmları, akıllı sayaçlar, GPS'ler, giyilebilir sağlık teknolojileri vb.) kendi arasındaki iletişimini ifade etmektedir (Annex, 2015: 12; Banerjee vd, 2015: 399; Alsewaidi vd., 2016: 1). M2M özellikli cihaz, kendisi bilgi üreten ya da üretilmiş olan bilgileri keşfeden ve bu bilgileri de kablolu veya kablosuz bir iletişim ağı üzerinden diğer cihazlara aktaran herhangi bir makine anlamına gelir (Chen vd.., 2014: 98). M2M, veri üretimi, veri gönderimi, veri analizi ve veri üzerinde işlem olmak üzere dört adımlı süreçten oluşan bir sistemdir. Bu adımlar M2M teknolojileriyle otomatik olarak ve zamanında gerçekleşir (Cullinen ve McMahon, 2013: 9). M2M kavramı, hem kablolu hem de kablosuz sistemlerin aynı kabiliyete sahip diğer aygıtlarla iletişim kurmasına izin veren teknolojileri ifade etmektedir (Sonar vd., 2013: 32). M2M kavramı, makinelerin minimum insan müdahalesiyle kendi ürettikleri veya üretilmiş olan bilgileri internet ya da benzeri bir yapı kullanarak kendi aralarında iletişim kurmaları olarak tanımlanabilir.

M2M'in rolü, cihaz ve uygulamaların bilgi alışverişlerine temel oluşturmak amacıyla, cihazların bir iş uygulaması ile bir iletişim ağı (iki yönlü olarak) arasında kullanılarak bilgi alışverişinde bulunmasına izin veren koşulları oluşturmaktır (Boswarthick vd.., 2012: 2). M2M, makinelerin uzaktan kontrol edilmesi ve konfigürasyon (telematik) amacıyla, akıllı sensörler, aktüatörler, mobil cihazlar vd.a uçların birbirleriyle iletişim kurmasını sağlayan, uzaktan izleme/toplama ifadelerini tanımlayan bir teknolojidir. Burada asıl amaç minimum insan müdahalesi ile toplanan verilere dayanarak kararlar vermek ve olağandışı durumları makineler arasında göndermektir (Krishnamurthy vd.., 2008: 68).

M2M pazarında, düşük fiyat ve düşük enerji tüketimine sahip çok sayıda gömülü cihazın olması beklenmektedir. Bununla birlikte ağ geçitleri, makine kontrol modülleri, akıllı görme sistemleri ve hatta tüketici elektroniği ürünleri gibi birçok üst düzey cihaz, M2M pazarının büyüme segmentlerini oluşturmaktadır. M2M'de ağa bağlı olmayan cihazlar kolayca yönetilemez veya diğer cihazlarla uyumlu olarak çalışamaz. Burada önemli olan, devasa ağ ölçekleri değil ağdaki cihazların sürekliliğini ve düşük maliyetli bağlantılarını sağlamaktır. M2M vizyonunu, tek başına hareket eden bir cihazı değil, bağlantılı ağlar üzerinde birlikte hareket eden birçok cihazı bir arada tutan (Wu vd.., 2011: 37) ve bu cihazları verimli ve etkili bir şekilde kullanmayı hedefleyen sistemler oluşturmaktır denilebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, M2M'e bağlanan cihaz (araçlardaki GPS'ler, nakliye ve imalat sektörlerindeki varlık izleme sistemleri ya da hasta kayıtlarını ve sağlık durumunu daha kolay elde edebilen tıbbi uygulamalar v.b.) sayısının 2021 yılına kadar 3,3 milyara ulaşması beklenmektedir (CISCO, 2017). Buna bağlı olarak M2M teknolojisi uygulamalarının da giderek daha geniş alanlarda faaliyet göstereceği söylenebilir.

M2M'i sadece bir alanla ya da bir sektörle kısıtlamak mümkün değildir. M2M teknolojileri, makinelerin kullanıldığı tüm alan ve sektörlerde kullanılabilmektedir. Gerekli koşullar ve uygun şartlar oluştuktan sonra her alan ve sektörde M2M teknolojileriyle karşılaşmak mümkündür (Bayram, 2015: 10). M2M ve kablosuz teknoloji alanında meydana gelen önemli gelişmeler, M2M'in iş ve endüstri, akıllı ev uygulamaları, ulaşım, uzaktan ölçüm (telemetri), sağlık (telesağlık), v.b. alanlarda kullanımının arttığı görülebilmektedir.

### 2.1.2. Nesnelerin İnterneti (IoT)

Nesnelerin İnterneti (Internet of Things, IoT) kavramı, fiziksel dünyadaki şeylerin algılayıcılarla internete bağlanan bir sistemi (Aston, 2009: 1) tanımlamak için ilk kez Kevin Ashton tarafından 1999 yılında yaptığı bir sunum sırasında ifade edilmiştir (Weyrich ve Elbert, 2016: 113). Türkçede 'Nesnelerin İnterneti', 'Nesnelerin İnterneti', 'Akıllı Nesneler' veya 'Her Şeyin İnterneti' olarak ifade edilen ve omurgasını 'Makineler Arası İletişim (M2M)'in oluşturduğu 'Internet of Thing (IoT)' kavramı dinamik bir yapıya sahip olduğu için bugüne kadar birçok tanımı yapılmıştır.

IoT, internete ve birbirlerine bağlanan şeyler ve nesneler anlamına gelmektedir (Greengard, 2015: 39). IoT, farklı alan ve uygulamalarda ortak hedefler gerçekleştirmek için kendi aralarında iletişim kurabilen, verileri paylaşabilen ve bilgi kopyalayabilen birbirlerine bağlı nesneler, hizmetler, insanlar ve cihazlardan oluşan bir koleksiyondur (Yousuf vd., 2015: 608). IoT, bir iletişim ortamı olarak interneti kullanan dünya çapında fiziksel Nesnelerin İnternetidir. IoT'daki 'şeyler', internet üzerinden erişilebilir veya kontrol edilebilir şeylerdir (Huang vd., 2016: 3084). IoT, IP tabanlı ve internet bağlantılı tüm gömülü aygıtları, ağları ve bu aygıt ve ağları denetleyen tüm internet hizmetlerini kapsar (Shelby ve Bormann, 2011: 3).

(IoT), insanlar da dahil olmak üzere her şeyi değiştirecektir. İnternetin eğitim, iletişim, ticaret, bilim, sağlık, yönetim ve insanlık üzerindeki etkisi gösteriyor ki internet, insanlık tarihinin en önemli ve güçlü kreasyonlarındandır (Evans, 2011: 2). Dünyadaki çeşitli cihazlara ve makinelere muazzam miktarda ağ sensörleri yerleştirilmiştir. Farklı alanlara yerleştirilen bu tür sensörler, coğrafik veriler, çevresel veriler, astronomik veriler, lojistik veriler ve sağlık verileri gibi çok fazla veri türlerini toplayabilir (Chen vd., 2014: 177).

IoT, mevcut internet altyapısını ve gömülü bilgi işlem cihazlarının birbirlerine bağlanmasını sağlayarak yaşam standartlarını arttırmayı amaçlamaktadır (Bosch, 2014: 3; Huang vd., 2016: 3083). IoT, bilgisayar ve internetten sonra dünya bilgi endüstrisinin üçüncü dalgası olarak adlandırılır. IoT, bilgi teknolojilerinin bir araya geldiği yeni bir teknolojik sistemdir (Lui ve Zhou, 2012: 197).

Her yerde bulunan ağlar, mobil ağları daha ileriye taşıyarak, kısa mesafeli kablosuz mobil ağları çok çeşitli cihazlara ve günlük hayatta kullanılan eşyalara gömüyor. Ayrıca insanlar ve şeyler arasında veya şeylerin kendi arasında iş birliği ve iletişim biçimlerini mümkün kılmaktadır (ITU, 2005: 3).

Çok sayıda bilgi teknolojisinin bir araya gelerek oluşturduğu teknolojik bir

sistem olan IoT, bilgisayar ve internetten sonra dünya bilgi endüstrisinin üçüncü dalgası olarak adlandırılmaktadır. Birçok ülke IoT ile ilgili çok fazla çalışma yapmaktadır (Liu ve Zhou 2012: 197).

IoT aygıtı gömülü akıllı nesnelerin sahip olduğu özellikler şunlardır (McFarlane, 2012: 655);

- Benzersiz bir kimliğe sahiptir.
- Çevresi ile etkili iletişim kurma yeteneğine sahiptir.
- Kendisi ile ilgili verileri toplayıp depolama özelliğine sahiptir.
- Özelliklerini, üretim gereksinimlerini vb. ifade etmek için bir dil oluşturur.
- Kendisi ile ilgili kararlar verebilme özelliğine sahiptir.
- IoT üç temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlar (Yılmaz, 2015);
- Internet of Things kavramının 'Things' kısmını ifade eden nesneler,
- Bu nesneleri birbirleri ile iletişimini sağlayan ağlar,
- Nesnelere ait verileri kullanabilen bilgisayar sistemleri.

### 2.1.3. Sağlıkta Nesnelerin İnterneti

IoT için en önemli uygulama alanlarından birisi de tıbbi bakım ve sağlık endüstrisidir (Pang, 2013). Sağlık hizmeti bağlamında, IoT teknolojilerinin standart bir tanımının olmaması ile birlikte (Islam vd.., 2015: 684), sağlık hizmetlerinde IoT, sağlık kuruluşlarından uzak bölgelerde yaşayan insanların, sağlık durumlarını takip etme ve gerekli durumlarda müdahaleleri zamanında yapma imkânı sağlayan teknolojilerdir (Dewangan ve Mishra, 2018: 526). IoT tabanlı sağlık sistemleri, pediatrik ve yaşlı hastaların bakımı, kronik hastaların denetimi ve diğer hastalar arasında ise özel sağlık hizmetleri ve hastalık yönetimi de dahil olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılabilir (Belissent, 2010: 9; Benabdessalem vd.., 2014: 45; Islam vd.., 2015: 683-684). Bu kullanım alanlarının dışında, sağlık cihazlarının takip ve kontrolünde de kullanılabilmektedir.

Sağlık teknolojisi, yenilik için olgunlaşmış bir alandır. IoT uygulamalarını, teknoloji şirketlerini ve sağlık bakım kuruluşlarını keşfetmek, hastaların ve sağlık personellerinin sağlıklarını yönetme biçimini değiştirebilecek büyük veri girişimlerini test etmektedir. IoT teknolojisi aracılığı ile sağlık hizmeti sağlayıcılarına, geleneksel ofis, hastane veya uzun süreli bakım ortamlarından daha uygun koşullarda hastalara daha güvenli ve etkili bir şekilde bakım/tedavi imkanları sunulmaktadır (Reh vd.., 2016: 4-5).

IoT teknolojisi, giyilebilir cihazlar ve taşınabilir sensörler kullanılarak, özellikle büyük oranda insan ve ekonomik kayba sebebiyet veren diyabet gibi kronik hastalıkların tedavisinde, sağlık çıktılarını önemli ölçüde arttırma potansiyeline sahiptir (Manyika vd.., 2015: 1). Giyilebilir, taşınabilir ve implante edilebilir cihaz ve teknolojiler sayesinde uzaktan sağlık hizmeti sunumu yapılabilmektedir.

IoT teknolojisi, hastane içerisinde hastalara zarar verebilecek olumsuz olayları (yanlış ilaç/zaman/doz/prosedür vb.) en düşük seviyede tutan ve hastane içindeki hasta takiplerini yapan sistemlere sahiptir. Bununla birlikte sağlık personellerinin kimliklerini doğrulama, erişimlerini kolaylaştırma ve çalışma imkânlarını iyileştirme gibi sistemleri de vardır. Ayrıca sağlık ekipmanlarının çalışmasını sürekli takip etme, ekipmanlara zarar verme veya gereksiz çalınma gibi durumları minimuma indirmek için de kullanılır (Atzori vd., 2010: 2795).

Healey ve arkadaşlarına (2015: 9-10) göre uzaktan sağlık durumunu kontrol ve izleme amaçlı tıbbi cihazlar temelde dört ana gruba ayrılmaktadır:

- Tüketicilere yönelik sağlık izleme cihazları: FitBit, Withings ve Nokia FuelBand gibi bluetooth ile yakındaki mobil cihazlara bağlanan ve bu mobil cihazlar aracılığıyla iletişim kuran sağlık izleme cihazlarıdır.
- Giyilebilir harici tıbbı cihazlar: Bu kategorideki cihazlar, genellikle özel kablosuz protokolleri kullanan proaktif insülin pompaları gibi cihazlardır.
- Dahili olarak gömülü tıbbı cihazlar: Bluetooth ve başka bir kablosuz ağ sistemi üzerinden iletişim kurulabilen kalp pili gibi insan vücuduna yerleştirilen cihazlardır.
- Sabit ancak ağa bağlı tıbbi cihazlar: Hastane tabanlı kemoterapi dağılım istasyonları veya yataktan arındırılmış hastanelerin, hastaları için evde bakım/izleme işlemlerini sağlayan cihazlardır. Bu cihazlar genellikle hastanelerde veya hasta evlerinde wifi ağları gibi geleneksel ağları kullanırlar.

Uzaktan hasta izleme sistemleri, tüketicilerin anlaması gereken en kolay ve maliyetleri düşürmek isteyen sağlık hizmeti sunucularının en önemli, IoT teknolojisi uygulamalarından birisidir. Temel olarak izleme, bir kişinin sağlık verilerini tek bir yerde toplamak ve bu verileri farklı bir konumda sağlık sistemine güvenli bir şekilde aktarmak için dijital teknolojileri kullanmaktır. IoT teknolojileri, ölçüm ve analizleri otomatik yaparak, IoT uygulamaları bakımını iyileştirmeye ve kişiselleştirmeye yardımcı olmayı ve endüstri oyuncuları için yeni bir değer oluşturmayı hedeflemektedir (Greenspun vd.., 2015; Yang vd.., 2017: 1).

Sağlık alanında, vücut ısısı, nabız ve kalp atışı gibi biyo-sinyalleri ölçmek için çeşitli fiziksel sensörler mevcuttur. Bu sensörler kullanılarak elde edilen sağlık verileri, internet üzerinden gerçek zamanlı olarak merkezi bir sunucuda toplanabilir (Corbishley ve Rodriguez, 2008; Neuman, 2010; Shrestha vd.., 2013).

Vermesan ve Friess (2013: 54) göre sağlık hizmetlerinde kullanılacak olan teknolojik uygulamaların sahip olması gereken özellikler şunlardır:

- Sensörlerden veri toplanmasına olanak sağlamalıdır,
- Kullanıcı arayüzlerini ve ekranları desteklemelidir,
- Altyapı hizmetlerine erişim için ağ bağlantısını sağlamalıdır,

- Düşük güç, sağlamlık, dayanıklılık, doğruluk ve güvenirlilik gibi kullanım özelliklerine sahip olmalıdır.

IoT teknolojisinin sağlık alanında uygulanmasıyla birlikte sağlık bakım maliyetlerinin de düşeceği tahmin edilmektedir. Sağlık alanında en fazla maliyet oluşturan sürecin, hastanelerdeki tanı ve tedavi süreçleri olduğu bilinmektedir. Sağlık bilişimi alanında meydana gelen gelişmeler (yataksız hastane projeleri vb.) ile birlikte sağlık hizmetlerinin hastane merkezlilikten çıkıp günlük yaşamın her anında daha ekonomik koşullarla, teşhis ve tedaviler yerinde ve zamanında hastalık ilerleyip hastane sürecine ihtiyaç bırakmadan tespit edilip sağlık hizmet sunumu hedeflenmektedir. Koop vd.adaşlarına (2009: 30-34) göre, günümüzde hastane merkezli olan sağlık hizmeti sunumu 2020'li yıllarda hastane-ev merkezli ve 2030'lu yıllarda ise ev merkezli olacağı öngörülmektedir.

Akıllı hastane veya evlerde kullanılabilecek IoT tabanlı sistemlerde hastanın sağlıkla ilgili verileri, hasta tarafından kullanılan veya vücuda takılan sensörler tarafından kaydedilir. Kaydedilen bu veriler içerik bilgisi (tarih, konum, sıcaklık, saat) ile desteklenir. Böylelikle hastanın durumu hakkında daha doğru bilgiler elde edilmektedir. Sağlık çalışanlarına görüntü göndermek amacıyla bu sistemlere farklı sensör ve aktüatörle (örn; tıbbi ekipman) birlikte yüksek çözünürlüklü görüntü cihazları eklenebilir.

Sağlık ve tıbbi veriler, çok fazla miktarda ve farklı bilgi değerleri içeren karmaşık verilerdir. Ayrıca sağlık verileri, süreklilik istenen ve ulaşımının hızlı olması geren verilerdir. Büyük veri, tıbbi verileri etkili bir şekilde depolamak, işlemek, sorgulamak ve analiz etmek için sınırsız bir potansiyele sahiptir. Büyük veri uygulamalarıyla birlikte sağlık hizmeti alanında önemli sorunlar giderilebilir (Chen vd.., 2014: 200). Büyük veri sistemi sayesinde, sağlık verilerini her yerde bulundurma ve zamanında ulaşım imkânı olduğundan (Boyi vd.., 2014: 1579) sağlık alanında büyük veri teknolojisinden yararlanmak avantaj sağlayabilir.

Giyilebilir sensörler kullanılarak, cilt sıcaklığı, solunum hızı, kas aktivitesi ve kalp atış hızı gibi sağlık verileri toplanıp sağlık kayıtlarının tutulduğu bir veri tabanına aktarılabilir. Kayıtlı verilerden yararlanan hekim, insan sağlığı için daha iyi prognoz yapabilir. Sağlık kalitesi, erken müdahale, etkili tedavi ve yaşam standartlarını iyileştirebilir. Küresel sağlık hizmeti sistemleri üzerinde dönüştürücü bir etki oluşturabilir ve sağlık bakım maliyetlerini büyük ölçüde azaltabilir (Hassanalieragh, 2015: 285-286).

IoT tabanlı sağlık sisteminde en önemli konulardan biri de mahremiyetin korunmasıdır. Genel olarak, bir sağlık hizmeti sağlayıcısı, kullanıcılarından (hasta vb.) veri alır ve bunları kliniklerle veya sağlık uzmanlarıyla paylaşır. Sağlayıcı ayrıca sağlık sigortası şirketlerine ve ilaç şirketlerine de veri dağıtabilir. Ayrıca, hasta verileri, bulut bilişim sistemine aktarımı sırasında veya birbirine bağlı cihazlarla senkronizasyon sırasında bilgisayar korsanlarına karşı savunmasız olabilir. Bu nedenle, bu bilgiler yetkisiz erişime karşı korumalı, aksi durumda kişisel bilgilerin kamuya açıklanmasına yol açabilir veya kalp pili gibi temel tıbbi ekipmanlarla etkileşime girilebilir. Hastaya ait izleme cihazlarının ve verilerinin güvenlik ihlali, hastanın sosyal rahatsızlığına, ruhsal bozukluklara veya ölümcül

kalp krizi gibi olumsuz fiziksel etkilere neden olabilir. Bu nedenle, kimlik doğrulama biçimindeki veri koruması, IoT tabanlı bir sağlık sisteminde çok önemlidir (Hossain ve Muhammad, 2016: 193). Eke vd.adaşlarına göre (2018: 139) mahremiyet içeren kişisel sağlık kayıtları ve hayati önem taşıyan mobil sağlık cihazlarının internet ortamındaki korunmasının oldukça zayıf oluşu; bu uygulamaları etik açıdan problemli kılmaktadır.

Nesnelerin İnterneti, sağlık hizmeti sağlayıcılarını, tek bir kalp atımından kronik şartlara sahip milyonlarca hastanın toplanmış verilerine kadar her şeyi ele geçirme yetkisi verir. Giyilebilir sensörler, güvenli kablosuz veri röleleri ve bulut tabanlı analizler, klinisyenlerin sorunları tahmin etmek ve krizlere başlamadan müdahale etmek ve tüm popülasyonun gelecekteki sağlık ihtiyaçlarını tahmin etmek için hastanın sağlık verilerini izlemelerini sağlayan bir platform oluşturur (Microsoft, 2018).

Biyosensörler, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve bulaşıcı hastalıklar dahil olmak üzere, sağlık koşullarının saptanması ve teşhisinde giderek daha büyük bir rol oynamaktadır. Çoğu zaman bakım noktası testini mümkün kılan cihazlarda kullanılır, biyosensörler sağlık hizmet sunucularının sağlık hizmetlerini uzaktan veya az gelişmiş alanlara genişletmek için minyatür mobil laboratuvarlar oluşturmalarını etkilemektedir (Bresnick, 2015).

Kaku'ya (2017: 244-251) göre, sağlık alanında kanın içinde serbest olarak hareket edebilen veya uzaktan kontrol edilebilen nanoteknolojik cihazlar hastalıkların tedavilerinde kullanılabilir. Bu çok küçük olan cihazlar kanserli hücreler gibi hastalıklı hücreleri tespit edip yok edebilmektedir. İnsanların kemoterapi gibi tedavilerin yan etkilerine maruz kalmalarını önleyecektir. Sadece zararlı hücreleri yok etmekle birlikte vücudun diğer hücrelerine zarar vermemektedir. Ayrıca bu nano cihazlar insan vücudunun içinde dolaşarak hastalıklı hücreleri önceden tespit edip hastalık oluşmadan o hücreleri yok edebilecektir. Bu teknolojilerin gelişmesi sonucu deri kesilmesiyle yapılan ameliyatların da son bulacağı tahmin edilmektedir.

Geleceğin tıbbındaki gelişim ile birlikte hasta merkezde olacak, özel sektörler özellikle ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerinde değişik şekillerle kişilerin hayatına girecek ve sağlık kişiselleşecektir. Buradan kasıt hastaların ve sağlıklı kişilerin kendileriyle alakalı daha çok sorumluluk alması, hem önleyici anlamda hem de hastalıklarla mücadelede kendi karalarının ön planda olmasıdır. Bu anlamda sağlığın bireyselleşmesi üç değişik modeli ortaya çıkarmaktadır (Tezcan, 2016: 34-35):

Kronik Hastalık Yönetimi: Nüfusun yaşlılık oranı ile kronik vakalar paralel olarak artmakta, teknolojiden yardım alarak çözüm aranmaktadır. Ortak veri dili ile hastalar için kullanımı uygun olarak, engelliler ve yaşlılara özel olarak da tasarlanmış, hayati verileri çeşitli araçlarla ulaştırabilen tıbbi cihazlarla bu mümkün hale gelmiştir.

Bağımsız Yaşama: Özel ihtiyaçları olan engellilerin ve 65 yaş üstü kişilerin bağımsız hareket etmesine yardımcı olan teknolojiler gelecekte yaygınlaşacak, hem sağlık çalışanlarının hem hastaların hem de ailelerinin yaşamını kolaylaştıracaktır.

Wellness (İyilik halinin sürdürülmesi): Sadece hastaların ve özel ihtiyaçları olan nüfusun değil aynı zamanda sağlıklı ve genç nüfusun da ilgi alanı iyilik halinin sürdürülmesi olmuştur. Bilişim teknolojileri, akıllı tablet ve telefonlara indirilebilen uygulamalar ve internet tabanlı hizmetler daha da yaygın hale gelecektir.

Kronik hastalık birçok hastada ve ailelerinde, sağlık paydaşlarında ve sağlık bakım sisteminde her anlamda çeşitli sorunlar meydana getirmektedir. Kronik hastalar için pasif rol düzeni zaman zaman etkin olamamakta örneğin, diyabet için en etkili ilaçlar, rastgele olarak kanıtlanmış etkinliğe rağmen, yaşam tarzlarında değişiklik yapamayan hastalar tarafından etkisiz hale getirilebilmektedir. Bu sebeple öz-yönetim pratikte desteklenmeli, teşvik edilmeli kronik hastalık yönetiminde stratejiler arasında kişilerin kendini izleme araçları sağlanmalı, verilerin yönetimi iyi şekilde yapılmalıdır (Levich, 2007: 13-14). Kronik hastalık yönetimi kapsamında bakıldığında myFitnessCompanion® adlı bir uygulama örnek olarak gösterilebilir. Bu uygulama kablosuz sensörler (Bluetooth, Wifi) aracılığıyla toplanan veya kişinin kendi girmiş olduğu verileri kullanarak kilo, yemek miktarı, kan basıncı, astım, kan şekeri, kolesterol, sıcaklık, solunum, göz içi basıncı, kalp atışı gibi göstergeleri takip ve izleme işlevi görmektedir. Bu ara yüzle kronik hastalar gerekli ölçümleri yapabilmekte, hedef belirleyebilmekte ve grafiklerini takip edebilmektedir (Leijdekkers and Gay, 2013: 11-12). Buna benzer programlar ve takip defteri gibi araçlar hem hekim ve hasta açısından sağlıklı bir diyalog ortamı sağlamakta hem de hastalar günlük yaşamlarının süreçleri hakkında bilgi toplamaktadır (Levich, 2007: 30). Tetzlaff'ın (1997) kronik hastaların evde bakım hizmetlerinde bilişsel ihtiyaçlarına yönelik yapmış olduğu çalışma yıllar önce belli sonuçları öngörmüştür. Çalışmada kanserli çocukların ebeveynleri, nitelikli, hastalığa ve tedaviye hâkim sağlık personeli tarafından multimedya araçları veya video aracılığıyla bilgilendirmeyi broşürle bilgilendirmeye tercih etmiştir. O yıllardan itibaren ise çığır açan gelişmeler olmuştur. Nesnelerin interneti gelişmiş, iletişim araçları, sanal gerçeklik gibi yeni teknoloji alanları açılmış, insanlar yeni davranış biçimleri edinmeye başlamıştır. Bu sıçrama sağlık alanına da olmuştur (Eczacıbaşı, 2018: 51). Akıllı telefon, uygulamalar ve yapay zekâ aracılığıyla toplanan veriler pek çok hastalığa deva olabilmek için kullanılmaktadır. Proteus Digital Health geliştirmiş olduğu sensörler, hastalar ilaçla birlikte yuttuğunda aktive olmakta ve alındığına dair telefon uygulamasına ya da giyilebilir sağlık teknolojisine sinyal göndermektedir. Bu yolla ölüme kadar gidebilen "tedaviye uyumsuzluğun" ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır (Eczacıbaşı, 2018: 95). Yaşlılar, engelliler gibi dezavantajlı gruplar, kronik hastalar ve sağlıklı insanlar için pek çok mobil sağlık uygulamaları android, Appstore'da mevcuttur. Örneğin görme engelliler için Be My Eyes (Gözlerim Ol) uygulaması bir video bağlantısı sayesinde yardım etmek isteyen gönüllülerle görme engelli kişileri bir araya getirmekte, bir karton sütün üzerindeki son kullanma tarihini okuma gibi işlere yardımcı olarak bağımsız yaşamalarına katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. Autism Tracker Lite uygulaması otizmli çocukların ruh hali, davranışı, gün içinde yeme-içme şekli, sağlık durumu gibi çeşitli parametlerden rapor hazırlayarak ailelere yardımcı olma amacı taşımaktadır. Yine Calm veya Meditasyon gibi uygulamalar, meditasyon, sağlıklı uyku yönetimi, konsantrasyon gibi pek çok başlıkla kullanıcılara kolaylık sağlayacağını öne sürmekte, Fitness Point, Sworkit gibi uygulamalar kişilerin hareketini arttırmayı hedeflemekte ve

takibini yapmaktadır. Kullanıcılar bu uygulamalara kayıt yaparak, bazen kişisel bilgi ve parametrelerini girerek faydalanmayı beklemektedir.

Anderson vd.adaşlarının (2016: 2-8-9) sağlık tüketicilerinin sağlık uygulamalarını nasıl kullandığına ilişkin yapmış olduğu nitel araştırmada, kişiler belli noktalarda dikkatleri çekmiştir. Kullanıcılardan biri migren tanısı konulduktan sonra tetikleyicinin ne olduğunu bu uygulama sayesinde bulduğunu iletirken, bir diğer kullanıcı yüksek kan basıncını takip ettiğini belirtmiştir. Bu çalışmaya göre kullanıcılar öz-yönetimi sağladığında (hastalığın risk faktörlerini saptamak veya fitness uygulamalarında hedefe ulaşmak gibi) sağlık uygulamalarını kullanmayı azaltmış ya da bırakmıştır. Bu sebeple öz-yönetimde kalıcılık sağlamak için tüketici deneyimlerinin ve beklentilerinin çeşitliliği anlaşılmalıdır. Genel olarak değerlendirildiğinde mobil sağlık uygulamaları hasta ve sağlıklı kişilerin öz sağlık yönetimleri açısından pozitif etki yaratmakta, gittikçe yaşlanan ve yeni sağlık sorunları ile karşı karşıya kalan dünya nüfusuna alternatif yöntemler sunmaktadır. Öyle ki bu durum sağlık paydaşları açısından çeşitli baskılar yaratmaktadır. Maliyet, zaman yönetimi, anında müdahale, doğru takip, hatta doğru teşhis açısında mobil sağlık uygulamalarının pek çok avantaj sağladığı açıktır. Ancak yapay zekâ, ileri teknoloji, sanal platformlar, sağlık teknolojileri, mobil sağlık uygulamalarındaki bu hızlı ilerleme ve sıçrayış çeşitli soruları da beraberinde getirmektedir. Bu sebeple hukuki ve etik boyutu, verilerin güvenliği, hangi paydaşlar tarafından bu verilerin kullanıldığı üzerinde dikkatle durulması gereken konular olmuştur.

## SONUÇ

Kalifiye sağlık personel sıkıntısı, sağlığa ayrılan bütçelerin sınırlı olması, yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık alanında ekonomik ve verimli sağlık çözümleri sunmak sıkıntıları çözmek için teknolojik gelişimlerden yararlanmayı zorunlu kılmaktadır. Bu anlamda sağlık endüstrisi çığır açan teknolojik gelişmelere şahit olmakta, her geçen gün giyilebilir teknolojiler, yapay zekâ, nano teknolojiler gibi pek çok alanda teşhis, tedavi ve hastalıklar için çeşitli çözüm seçenekleri aranmaktadır. Bu konunun önemi her geçen gün artmakta, sağlık personeli eksikliği, daha kaliteli hizmet bekleyişi, maliyetleri düşürme isteği gibi sorunlarla teknolojiye daha çok ihtiyaç duyulmaktadır. Daha sağlıklı birey, daha sağlıklı toplum anlayışından yola çıkılarak pek çok sektör, sağlık alanındaki gelişmelere destek vermektedir. Çeşitli uygulamalar ve platformlar hem devletler tarafından hem de özel şirketlerce toplumun hizmetine sunulmaktadır. Bu noktada IoT sağlık endüstrisine tıbbi etkileşim ve bakım karakterini değiştirecek sayısız ve oldukça etkili olasılıklar sunmaktadır. Bu olasılıklar bütünü sağlığın geleceğini de farklılaştıracaktır.

Ülke ya da dünya sağlığını tehlikeye sokabilecek felaket türü kritik zamanlarda akıllı sağlık teknolojileri acil bir halk sağlığı hizmeti sunumu için oldukça faydalı olabilir. Hastalıkların yayılması ya da buna benzer riskli durumlarda tehlike altındaki nüfusun analiz edilmesi ve buna karşı hızlı bir reaksiyon verilmesi IoT'un sağlayabileceği temel faydalardandır. Hastaların sağlık bakımlarını verenler tarafından uzaktan ve gerçek zamanlı bir şekilde izlenip gerektiğinde müdahale edebilmesinin yanı sıra giyilebilir sağlık teknolojileri ile kronik hastalara hastalıklarının takibinde sorumluluk vermesi IoT un sağlığı kişiselleştirici boyutu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yaşam beklentisinin uzaması nedeniyle dünya genelinde giderek yaşlanan bir popülasyon bulunmaktadır. Sayısı hızla artan bu yaşlı nüfusun yaşam kalitesinin ve yaşam güvenliğinin sağlanması oldukça önemlidir. IoT destekli sağlık teknolojileri yaşlıları günlük yaşamlarında destekleyen, hayatlarını kolay ve güvenli hale getiren araçlar sağlamaktadır. Yaşlı bireylerin sağlık durumlarını izleme, düşme tespiti, davranış tanıma ve sınıflandırma, kronik hastalıklarının kontrol edilmesi gibi kolaylıklar IoT destekli sağlık araçları ile gerçekleştirilebilmektedir.

IoT sağlık uygulamalarının acil ihtiyaçlara cevap verebilme kapasitesinin, maliyetleri azaltıcı etkisinin ve erişilebilirlik yeteneğinin söz konusu uygulamalara yapılan yatırımları arttıracağı düşünülmektedir. Maliyetleri düşürücü ve sağlık çıktılarını iyileştirici bir potansiyele sahip olan IoT uygulamalarının, belirli bir hastalığı yönetme ve paydaşlarının değişen taleplerine cevap verebilme yeteneğinin arttırılması durumunda kendinden beklenen sonuçların elde edileceği ve uzun vadede bu uygulamaların çeşitlenerek çoğalacağı öngörülmektedir. IoT'un sağlık hizmetlerinde etkinliği arttırdığı, maliyetleri azalttığı, büyük veri gruplarının paylaşımına imkân verdiği, hastaların hayat kalitesine pozitif değer kattığı görülmektedir.

Akıllı cihazlarla zenginleştirilmiş ve kolaylaştırılmış tedavi süreçleri, elit bir alt küme tarafından kontrol edilerek kitlelere dağıtılan sağlık hizmetini eskiye nazaran çok daha erişilebilir kıldığı için demokratikleştirilmiş yeni bir tıp modelini de beraberinde getirecektir. Bunca avantajına rağmen mobil sağlık uygulamalarının; hasta mahremiyetinin yeterince korunamaması ve bu teknolojilere sağlık uzmanları haricinde ulaşımın gerçekleştirilebilir olması geliştirilmesi gereken yönünü ortaya koymaktadır. Bu noktada veri ağının ve teknolojisinin güvenliğinin sağlanmasında Blockchain gibi uygulamaların çeşitlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR


1. Aegis. M2M Application Characteristics and Their Implications for Specrum. Final Report, (2014), Machina Research, Url: https://www.ofcom.org.uk/__data/assets/pdf_file/0040/68989/m2m_finalreportapril2014.pdf, Erişim Tarihi: 08.01.2018.

2. Alsewaidi, F., A. Doufexi ve D. Kaleshi, (2016), *Enhancing Radio Access Network Performance over LTE-A for Machine-to-Machine Communications under Massive Access,* Hindawi Publishing Corpporation, Mobil Information Systems, s. 1-16.

3. Anderson, K, Burford O and Emmerton, L., (2016), "Mobile Health Apps to Facilitate Self-Care: A Qualitative Study of User Experiences", *PLoS ONE*, 11 (5), 1-21.

4. Annex, Fact-finding survey concerning *Machine to Machine* (M2M) Communication Services Final Report, (2015), (Annex A to decision no. 120/15/CONS), UrL: https://www.agcom.it/documents/10179/1667676/Allegato+17-6-2015/271ed933-6af4-4dc2-a0bc-3812e3c1cbe5, Erişim Tarihi:10.01.2018.

5. Atzori, L., Iera, A., and Morabito, G. (2010), "The Internet of Things: A survey", *Computer Networks*" *54*(15), 2787-2805.

6. Babamir, S. M., (2012), "M2M architecture: can it realize ubiquitous computing in

daily life? *KSII Transactions on Internet and Information Systems (TIIS)"*, *6*(2), 566-579.

7. Banerjee, A., Nguyen, B., Gopalakrishnan, V., Kasera, S., Lee, S., and Van der Merwe, J., (2015), "Efficient, Adaptive and Scalable Device Activation for M2M Communications", In *Sensing, Communication, and Networking (SECON), 12th Annual IEEE International Conference on* (pp. 399-407). IEEE.

8. Bayram, S., (2015), M2M İletişim Kabiliyetine Sahip Cihazların Piyasa Gözetimi ve Denetimi Kapsamında İncelenmesi Ülke Uygulamalarının Araştırılması ve Türkiye İçin Öneriler, *Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu Teknik Uzmanlık Tezi,* Ankara.

9. Bélissent, J., (2010), *Getting Clever About Smart Cities: New Opportunities Require New Business Models*, *Cambridge, Massachusetts, USA*.

10. Benabdessalem, R., Hamdi, M., and Kim, T. H. (2014), "A survey on security models, techniques, and tools for the internet of things" In *Advanced Software Engineering and Its Applications (ASEA), 2014 7th International Conference on* (pp. 44-48). IEEE.

11. Borgia, E., (2014), "The Internet of Things vision: Key features, Applications and Open Issues", *Computer Communications*, *54*, 1-31.

12. Boswarthick, D., O. Elloumi, O. Hersent, (2012), *M2M Communications: A Systems Approach,* Wiley-Sons, Chichester.

13. Brazell, J. B., Donoho, L., Dexheimer, J., Hanneman, R., and Langdon, G., (2005), "*M2m: The Wireless Revolution*", *Emerging Technology Programs For Texas Colleges*, Texas.

14. Bresnick, J., "Healthcare Internet of Things Driving Global Market Growth" https://healthitanalytics.com/news/healthcare-internet-of-things-driving-global-market-growth. Erişim tarihi: 15: 09: 2018.

15. BTK, (2013), Makineler Arası İletişim (M2M), Ankara.

16. BTK, (2017), Pazar Verileri Raporu, 2017 Yılı 3. Çeyrek, *Türkiye Elektronik Haberleşme Sektörü*.

17. C.E. Koop, R. Mosher, L. Kun, J. Geiling, E. Grigg, S. Long, C. Macedonia, R. Merrell, R. Satava, J. Rosen, Future delivery of health care: Cybercare, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 27 (6) (2008) 29–38.

18. Chen, M., J. Wan, S. Gonzalez, X. Liao, V. C. M. Leung, (2014), *A Survey Of Developments In Home M2M Networks*, IEEE Communications Surveys & Tutorials, 16(1), s. 98-114.

19. Chen, M., Mao, S., and Liu, Y., (2014), "Big data: A survey", *Mobile Networks and Applications*, *19*(2), 171-209.

20. CISCO, Cisco Visual Networking Index: Global Mobile Data Traffic Forecast Update, 2016–2021 White Paper, 2017. https://www.cisco.com/c/en/us/solutions/collateral/service-provider/visual-networking-index-vni/complete-white-paper-c11-481360.pdf. Erişim Tarihi: 05. 02. 2018.

21. Corbishley, P., and Rodríguez-Villegas, E., (2008), "Breathing detection: towards a miniaturized, wearable, battery-operated monitoring system", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *55*(1), 196-204.

22. Cradlepoint, (2012), *When Machines Talk to Machines*, M2M Deployment Can Make Your Business Systems Smarter, Url: http://www.streakwave.com/cradlepoint/CradlePoint_M2M_White_Paper.pdf, Erişim Tarihi: 01.01.2018.

23. Cullinen, M. and MCMaHon, H., (2013), Machine to Machine Technologies: Unlocking the potential of a $1 trillion Industry, *Carbon War Room and AT&T*.

24. Darmois, E., and Elloumi, O., (2012), *Introduction to M2M. M2M Communications: A Systems Approach*, 1-20.

25. De Marrais, K. ve Lapan, S. D. (Ed.). (2003). *Foundations for research: Methods of inquiry in education and the social sciences*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

26. Dewangan, K., and Mishra, M., (2018), "Internet of Things for Healthcare: A Review" *International Journal of Advanced in Management, Technology and Engineering Sciences*, 8 (3), 526-534.

27. Eczacibaşı, F., (2018), *Daha Yeni Başlıyor: Geleceğin Dünyasında Esneklik, Yakınsama, Ağ Yapısı ve Karanlık Taraf,* 1. Baskı, İstanbul: Koç Üniversitesi Yayınları.

28. Elmangoush, A., A. A., Corici, R. Steinke, M. Corici and T. Magedanz, (2015), *A Framework for Handling Heterogeneous M2M Traffic,* The 6th International Conference on Emerging Ubiquitous Systems and Pervasive Networks (EUSPN 2015), 63, s. 112-119, Berlin.

29. Endüstri 4.0 Platformu, Sağlık 4.0: Sağlıkta Dijital Dönüşüm, http://www.endustri40.com/saglikta-dijital-donusum-saglik-4-0/. Erişim Tarihi: 10. 02. 2018.

30. Erdal, E. K. E., Çelik, R., ve Çetin, B., (2018), "Mobil Sağlık Uygulamalarının Güvenliğine İlişkin Haberler Aracılığıyla Yaşanan Etik Sorunların Değerlendirilmesi", *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, *1*(3), 129-145.

31. ETSI, 102 689 v1. 1. 1. (2010). Machine-to-Machine Communications (M2M); M2M Service Requirements. *Technical Specification*. https://www.etsi.org/deliver/etsi_ts/102600_102699/102689/01.01.01_60/ts_102689v010101p.pdf. Erişim Tarihi: 11. 02. 2018.

32. ETSI, 102 935 v2. 1.1. (2012). Machine-to-Machine Communications (M2M); Applicability of M2M Architecture to Smart Grid Networks; Impact of Smart Grid on M2M Platform. *Technical Specification*. https://www.etsi.org/deliver/etsi_tr/102900_102999/102935/02.01.01_60/tr_102935v020101p.pdf. Erişim Tarihi: 11. 02. 2018.

33. Greenspun, H., Korba, C., and Bandyopadhyay, (2015), *Accelerating the adoption of connected health,*, https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-dchs-connected-health.pdf, Erişim tarihi: 01: 09: 2018.

34. Hamburg, A. and Collins, F.S., (2010), "The Path to Personalized Medicine", *The New England Journal Of Medicine,* 363(4), 301-304.

35. Hassanalieragh, M., Page, A., Soyata, T., Sharma, G., Aktas, M., Mateos, G., Kantarcı, B., and Andreescu, S., (2015), "Health Monitoring and Management Using Internet-of-

Things (IoT) Sensing with Cloud-based Processing: Opportunities and challenges", *IEEE International Conference on Services Computing (SCC)* (pp. 285-292). IEEE.

36. Healey, J., Pollard, N., and Woods, B., (2015), *The Healthcare Internet Of Things: Rewards And Risks*, *Atlantic Council*.

37. Hossain, M. S., and Muhammad, G., (2016), "Cloud-assisted Industrial Internet of Things (iiot)–Enabled Framework for Health Monitoring", *Computer Networks*, *101*, 192-202.

38. Islam, S. R., Kwak, D., Kabir, M. H., Hossain, M., and Kwak, K. S., (2015), "The Internet Of Things For Health Care: A Comprehensive Survey", *IEEE Access*, *3*, 678-708.

39. ITU-T Focus Group on M2M Service Layer, M2M enabled ecosystems: e-health, D0.2 – Version 1.0, 04/2014. https://www.itu.int/dms_pub/itu-t/opb/fg/T-FG-M2M-2014-D2.1-PDF-E.pdf. Erişim Tarihi: 21. 02. 2018.

40. Jung, S. J., (2013), *Personal Machıne-Tomachıne (M2M) Healthcare System Wıth Mobıle Devıce in Global Networks*, University of Oulu, Oulu.

41. Jung, S. J., Myllylä, R., and Chung, W. Y., (2013), "Wireless Machine-To-Machine Healthcare Solution Using Android Mobile Devices İn Global Networks" *Ieee Sensors Journal*, *13*(5), 1419-1424.

42. Kaku, M. (2017), "Geleceğin Fiziği" (7. Baskı), ODTÜ Yayıncılık, (Çev. Yasemin Saraç Oymak ve Hüseyin Oymak), Ankara.

43. Kartsakli, E., Lalos, A. S., Antonopoulos, A., Tennina, S., Renzo, M. D., Alonso, L., and Verikoukis, C., (2014), "A survey on M2M Systems for mHealth: A Wireless Communications Perspective", *Sensors*, *14*(10), 18009-18052.

44. KB, (2013), Onuncu Kalkınma Planı 2014-2018, Türkiye Cumhuriyeti Kalkınma Bakanlığı, Ankara.

45. Kratzman, V., (2013), "Where Did Mobile Health Come From?", *Team Finland Business*. http://www.finland.org/Public/default.aspx?contentid=269582&culture=en=US. Erişim Tarihi: 06.04.2018.

46. Krishnamurthy, S., et all., (2008), *The Internet of Things: First International Conferance, in Automation of Facility Management Processes Using Machine to Machine Techonoloji,* Edited by Christian Floerkemeler vd., Springer Publication, Zurich,.

47. Kumar, P. M., Lokesh, S., Varatharajan, R., Babu, G. C., and Parthasarathy, P., (2018), "Cloud and IoT Based Disease Prediction and Diagnosis System For Healthcare Using Fuzzy Neural Classifier, *Future Generation Computer Systems*, *86*, 527-534.

48. Laya, A., Alonso, L., and Alonso-Zarate, J. (2014), "Is the Random Access Channel of LTE and LTE-A Suitable for M2M Communications? A Survey of Alternatives", *IEEE Communications Surveys and Tutorials*, *16*(1), 4-16.

49. Leijdekkers, P., and Gay, V., (2013), "Mobile Apps For Chronic Disease Management: Lessons Learned from myFitnessCompanion®", *Health and Technology*, *3*(2), 111-118.

50. Levich, B. R., (2007), "Self-Management in Chronic Illness", in J. Nuovo (Ed.) *Chronic*

*Disease Management* (pp. 9-32.), First Publish, New York: Springer.

51. Luxton, David D., Ryan N. Hansen and Katherine Stanfill, (2014), "Mobile App Self-Care versus in-Office Care for Stress Reduction: A Cost Minimization Analysis." *Journal of Telemedicine and Telecare* 20(8): 431–35.

52. M. R. Yuce and J. Khan (2011), "Wireless Body Area Networks: Technology, Implementation, and Applications," *Pan Stanford Publishing*.

53. Manyika, J., Chui, M., Bisson, P., Woetzel, J., Dobbs, R., Bughin, J., and Aharon, D., (2015), *The Internet of Things: Mapping the Value Beyond the Hype*, *McKinsey Global Institute*. https://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/Business%20Functions/McKinsey%20Digital/Our%20Insights/The%20Internet%20of%20Things%20The%20value%20of%20digitizing%20the%20physical%20world/Unlocking_the_potential_of_the_Internet_of_Things_Executive_summary.ashx, Erişim Tarihi: 31.08.2018.

54. Mekatronik Sayfa, 2014. http://mekatroniksayfa.blogspot.com.tr/2014/10/akilli-evler-ve-bina-otomasyon-sistemleri.html. Erişim Tarihi: 11. 02. 2018.

55. Microsoft, Microsoft Internet of Things, Microsoft Customers Use IoT to Save Hearts, Limbs and Lives, (2018), https://blogs.microsoft.com/iot/2018/03/05/microsoft-customers-use-iot-save-hearts-limbs-lives/, Erişim Tarihi: 19: 09: 2018.

56. Multiyaşam, (2015), Url: https://multiyasam.com/oksijen-saturasyonu-nedir/, Erişim Tarihi:14.01.2018.

57. Neuman, M. R., (2010), "Vital signs: Heart rate", *IEEE Pulse*, *1*(3), 51-55.

58. OECD, (2012), *Machine-to-Machine Communications: Connecting Billions of Devices*, Digital Economy Papers, No. 192, OECD Publishing, Paris.

59. OneM2M Technical Report, (2016), Document Number; oneM2M-TR-0001-UseCase , Url: http://www.onem2m.org/images/files/deliverables/Release2/TR-0001-Use_Cases_Collection-V2.4.1.pdf. Erişim Tarihi:03.01.2018.

60. Oyucu, S. Ve Polat, H., (2016), "M2M Sistemlerin, Akıllı Şebekeler Üzerine Uygulanabilirliği", *El-Cezeri Journal of Science and Engineering*, *3*(1). 125-132.

61. Oyucu, S., (2015), M2M Platformlar İçin Servis ve Arayüz Geliştirilmesi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi,* Ankara.

62. Öğrencikariyer, 2018. https://ogrencikariyeri.com/haber/hayatin-icinden-m2m-teknolojileri. Erişim Tarihi: 22.01.2018.

63. Özköse, H., Makineler Arası Haberleşme (M2M) ve Türkiye İçin Düzenleyici Öneriler, Bilişim Uzmanlığı Tezi, *Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu Teknik Uzmanlık Tezi,* 2014. Ankara.

64. Pang, Z., (2013), *Technologies and Architectures of the Internet-of-Things (IoT) for Health and Well-being* (Doctoral dissertation, KTH Royal Institute of Technology).

65. Patel, M., and Wang, J., (2010), "Applications, Challenges, and Prospective in Emerging Body Area Networking Technologies", *IEEE Wireless Communications*, *17*(1), 80-88.

66. Rahmani, A. M., Thanigaivelan, N. K., Gia, T. N., Granados, J., Negash, B., Liljeberg, P.,

and Tenhunen, H., (2015), "Smart e-health gateway: Bringing intelligence to internet-of-things based ubiquitous healthcare systems", In *Consumer Communications and Networking Conference (CCNC), 12th Annual IEEE* (pp. 826-834). IEEE.

67. Rawat, D. S., (2013), PwC (PricewaterhouseCoopers). *M2M Technologies. https://www.pwc.in/assets/pdfs/publications/2013/m2m-technologies.pdf.* Erişim Tarihi: 12.01.2018.

68. Rawat, P., Singh, K. D., and Bonnin, J. M., (2016), "Cognitive Radio for M2M and Internet of Things: A survey", *Computer Communications*, *94*, 1-29.

69. Ray, P. P., (2018), "A survey on Internet of Things architectures", *Journal of King Saud University-Computer and Information Sciences*, *30*(3), 291-319.

70. Reh, G., Korenda, L., and Cruse, C. B. Deloitte University, (2016), *Will patients and caregivers embrace technology-enabled health care? Findings from the Deloitte 2016 Survey of US Health Care Consumers,* Deloitte University Press.

71. Sato, J., Kakutani, Y., Baba, T., Koimaru, T., Nagasato, A., and Shirai, T., (2014), *Capturing Benefits of M2M in Manufacturing*, *Hitachi Review,* 63(1), 25-29.

72. Shrestha, R., Khan, T., and Wahid, K., (2013), "A Wi-Fi Adapter For Medical Data And İmaging Applications", *Energy Aware Computing Systems And Applications (ICEAC), 4th Annual International Conference on* (pp. 61-64). IEEE.

73. Sonar, R. M., Jana, D., Nair, A., and Dhere, J., (2013), "CSI Communications, Knowledge Digest for IT Community", *Software Project Management*, New Delhi.

74. TEC. *M2M Enablement In Remote Health Management.* Technical Report, (2015), "Tec-Tr-S&D-004-01 M2M Health Working Group. Telecommunication Engineering Centre Department Of Telecommunications Ministry Of Communications & Information Technology Government Of India."

75. Teknolojioku, 2017. https://www.teknolojioku.com/yazilim/gelecek-10-yila-damgasini-vuracak-teknoloji-m2m-5a28f4fb18e540630d1d2a2c. Erişim Tarihi: 23.01.2018.

76. Tetzlaff, L., (1997), "Consumer Informatics in Chronic Illness", *Journal of the American Medical Informatics Association*, 4(4).

77. Tezcan, C., (2016), "*Sağlığa Yenilikçi Bir Bakiş Açisi:Mobil Sağlık",* TÜSİAD Mobil Sağlık Raporu.

78. Thompson, K., and Kadiyala, R., (2014), "Making Water Systems Smarter Using M2m Technology", *Procedia Engineering*, *89*, 437-443.

79. Turkcell, Turkcell İletişim Hizmetleri Çeyrek Sonuçları, (2017), *Dijital Servisler Yeni Rekor Sonuçları Getirdi, Url: http://docplayer.biz.tr/64353430-Turkcell-iletisim-hizmetleri-ceyrek-sonuclari.html,* Erişim Tarihi: 11.01.2018.

80. UBAK, (2013), On Birinci Ulaştırma Denizcilik ve Haberleşme Şûrası Sonuç Bildirgesi, Ankara.

81. Ulaş, S., (2015), Nesnelerin interneti ekosisteminde makineler arası özerk iletişim. *Gazi Üniversitesi Bilişim Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.* Ankara.

82. URL 1: http://www.tuik.gov.tr, Erişim Tarihi: 06.04.2018.

83. URL 2: https://medium.com/@Adoriasoft_Com/healthcare-mobile-app-development-and-mhealth-apps-in-2017-eb307d4cad36, Erişim Tarihi: 06.04.2018.

84. URL 3: "mHealth App Economics 2017: Current Status and Future Trends in Mobile Health, http://www.uzelf.org/wp-content/uploads/2017/12/R2G-mHealth-Developer-Economics-2017-Status-And-Trends.pdf, Erişim Tarihi: 06.04.2018.

85. Vermesan, O., and Friess, P. (Eds.). (2013). *Internet Of Things: Converging Technologies for Smart Environments and İntegrated Ecosystems*. River Publishers. Aalborg.

86. Wahle, S., Magedanz, T., and Schulze, F., (2012), "Demonstration of OpenMTC-M2M Solutions for Smart Cities and the Internet of Things", *37th IEEE Local Computer Networks*.

87. WHO, (2016), From Innovation To Implementation: eHealth in the WHO European Region, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/302331/From-Innovation-to-Implementation-eHealth-Report-EU.pdf, Erişim Tarihi: 06.04.2018.

88. WHO, (2016), FROM INNOVATION TO IMPLEMENTATION: eHealth in the WHO European Region.

89. Wu, G., Talwar, S., Johnsson, K., Himayat, N., and Johnson, K. D., (2011), "M2M: From mobile to Embedded Internet", *IEEE Communications Magazine*, *49*(4).

90. Xu, B., Da Xu, L., Cai, H., Xie, C., Hu, J., and Bu, F., (2014), "Ubiquitous Data Accessing Method in IoT-based Information System for Emergency Medical Services", *IEEE Trans. Industrial Informatics*, *10*(2), 1578-1586.

91. Y. Zhang, R. Yu, S. Xie, W. Yao, Y. Xiao and M. Guizani, (2011), "Home M2M networks: architectures, standards, and QoS improvement," *IEEE Communications Magazine*, 49(4), pp.44-52.

92. Yang, Y., Zheng, X., and Tang, C., (2017), "Lightweight Distributed Secure Data Management System for Health Internet of Things, "*Journal of Network and Computer Applications*", *89*, 26-37.

CHAPTER 43

# ORTODONTİK ANOMALİLERİN SINIFLANDIRILMASI

**Yasin AKBULUT**[1]

Ortodonti kelimesi latince düzgün anlamına gelen "orthos" kelimesiyle diş anlamına gelen "odontos" kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş olup düzgün diş anlamına gelmektedir. Ortodonti ile ilk başlarda adından da anlaşılacağı üzere sıralanmaları bozuk ve düzensiz olan dişlerin düzgün şekilde sıralanması için uğraşılsa da zamanla dişlerin çenelerle olan ilişkilerinin yanı sıra çenelerin de kafa kaidesiyle olan ilişkileri değiştirilmeye başlandı. Bu yüzden birçok ülkede ortodontistlere aynı zamanda maksillofasiyal ortopedist de denmektedir.

Bu bölümde ortodontik anomalilerin aşağıdaki başlıklar altında genel olarak sınıflandırmaları yapılarak ne oldukları anlatılacak fakat bu anomalilerin tedavilerine girilmeyecektir. Birbirinden farklı sınıflandırmalar olsa da burada bazı modifikasyonların da eklendiği, en bilinen ve en sık kullanılan Angle'ın sınıflaması esas alınacaktır.

## 1. MORFOLOJİK ANOMALİLER

### A. Dişsel Anomaliler

#### a. Sagittal Yöndeki Dişsel Anomaliler

- Dişsel Sınıf I Anomaliler
- Dişsel Sınıf II Anomaliler
  - Dişsel Sınıf II Divizyon I Anomaliler
  - Dişsel Sınıf II Divizyon II Anomaliler
  - Dişsel Sınıf II Subdivizyon Anomaliler
- Dişsel Sınıf III Anomaliler
  - Dişsel Sınıf III Subdivizyon Anomaliler
- Dişsel Sınıf IV Anomaliler

#### b. Vertikal Yöndeki Dişsel Anomaliler

- Dişsel Açık Kapanış (Openbite)
  - Dişsel Ön Açık Kapanış (Anterior Openbite)
  - Dişsel Yan Açık Kapanış (Posterior Openbite)
- Dişsel Derin Kapanış (Deepbite)

1 Dr. Öğr. Üyesi ve Ana Bilim Dalı Başkanı, Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Ana Bilim Dalı

**c. Transversal Yöndeki Dişsel Anomaliler**

- Dişsel Yan Çapraz Kapanış

**B. İskeletsel Anomaliler**

**a. Sagittal Yöndeki İskeletsel Anomaliler**

- İskeletsel Sınıf I Anomaliler
- İskeletsel Sınıf II Anomaliler
  - İskeletsel Sınıf II Divizyon I Anomaliler
  - İskeletsel Sınıf II Divizyon II Anomaliler
- İskeletsel Sınıf III Anomaliler

**b. Vertikal Yöndeki İskeletsel Anomaliler**

- İskeletsel Açık Kapanış
- İskeletsel Derin Kapanış

**c. Transversal Yöndeki İskeletsel Anomaliler**

- İskeletsel Yan Çapraz Kapanış

## 2. FONKSİYONEL ANOMALİLER

**a. Sagittal Yöndeki Fonksiyonel Anomaliler**

- Fonksiyonel Sınıf II Divizyon I Anomaliler
- Fonksiyonel Sınıf II Divizyon II Anomaliler
- Fonksiyonel Sınıf III Anomaliler

**b. Vertikal Yöndeki Fonksiyonel Anomaliler**

- Fonksiyonel Açık Kapanış
- Fonksiyonel Derin Kapanış

**c. Transversal Yöndeki Fonksiyonel Anomaliler**

- Fonksiyonel Yan Çapraz Kapanış

# 1. MORFOLOJİK ANOMALİLER

## A. Dişsel Anomaliler

Angle üst birinci büyük azı dişinin yerini değişmez kabul etmiş ve bu dişi oklüzyonun anahtarı olarak görmüştür. Üst birinci büyük azı dişinin alt birinci büyük azı dişiyle yaptığı kapanışa göre de anomali sınıflandırması yapmıştır.

### a. Sagittal Yöndeki Dişsel Anomaliler

- **Dişsel Sınıf I Anomaliler**

Angle, aslında ideal kapanış olarak tanımladığı, üst birinci büyük azı dişinin meziyobukkal tüberkül tepesinin alt birinci büyük azı dişinin bukkal fossasına oturmasıyla oluşan kapanışı Sınıf I olarak adlandırmakla beraber bu ideal ilişkide görülebilecek çapraşıklık, diastema, rotasyon, meziopozisyon, distopozisyon, lingopozisyon, vestibülopozisyon, infrapozisyon ve suprapozisyonlar ile overbite ve overjetin artması veya azalması gibi diş bazlı anomalileri Sınıf I Anomali olarak sınıflandırmıştır.

- **Dişsel Sınıf II Anomaliler**

Angle alt birinci büyük azı dişinin üst birinci büyük azı dişinden Sınıf I ilişkidekinden daha distalde konumlanmasını Sınıf II Anomali olarak sınıflandırmıştır. Kendi içinde Divizyon I, Divizyon II ve Subdivizyon olarak ayrılırlar.

– **Dişsel Sınıf II Divizyon I Anomaliler**

Sınıf II molar ilişkide protrüze üst keserlerle birlikte artmış overjet ile karakterize olan anomaliler Sınıf II Divizyon I olarak sınıflandırılmaktadır.

– **Dişsel Sınıf II Divizyon II Anomaliler**

Sınıf II molar ilişkide retrüze üst keserlerle birlikte artmış overbite ile karakterize olan anomaliler Sınıf II Divizyon II olarak sınıflandırılmaktadır.

– **Dişsel Sınıf II Subdivizyon Anomaliler**

Molar ilişkisi bir tarafta Sınıf II ilişkideyken diğer tarafta Sınıf I ilişkide olan anomaliler Sınıf II Subdivizyon olarak sınıflandırılmaktadır.

- **Dişsel Sınıf III Anomaliler**

Angle alt birinci büyük azı dişinin üst birinci büyük azı dişinden Sınıf I ilişkidekinden daha mezialde konumlanmasını Sınıf III Anomali olarak sınıflandırmıştır. Kendi içinde ayrıca Subdivizyon sınıfı da vardır.

– **Dişsel Sınıf III Subdivizyon Anomaliler**

Molar ilişkisi bir tarafta Sınıf III ilişkideyken diğer tarafta Sınıf I ilişkide olan anomaliler Sınıf III Subdivizyon olarak sınıflandırılmaktadır.

- **Dişsel Sınıf IV Anomaliler**

Molar ilişkisi bir tarafta Sınıf III ilişkideyken diğer tarafta Sınıf II ilişkide olan anomaliler Sınıf IV olarak sınıflandırılmaktadır. Angle'ın sınıflandırmasında bu sınıf bulunmamakla beraber sınıflandırmayı kolaylaştırabilmek için sonradan eklenmiştir. Bu anomalide dişsel orta hat kayması da bulunmaktadır.

## b. Vertikal Yöndeki Dişsel Anomaliler

Dişlerin vertikal yönde overbite miktarlarının artması veya azalmasıyla oluşan anomalilerdir.

- **Dişsel Açık Kapanış (Openbite)**

Overbite miktarının olması gerekenden daha az hatta negatif olduğu durumda oluşan anomalilerdir. Diğer dişler birbirleriyle temas halindeyken bazı dişler temas edemeyerek aralarında boşluk kalmaktadır. Bu anomali önde veya arkada görülme durumuna göre ön açık kapanış ve yan açık kapanış olmak üzere ikiye ayrılır.

- **Dişsel Ön Açık Kapanış (Anterior Openbite)**

Arka dişler kapanış halindeyken ön dişlerin arasında kalan açıklığa ön açık kapanış denir. Bu anomalide alt, üst veya hem alt hem üst keser dişlerde infraoklüzyon söz konusudur.

- **Dişsel Yan Açık Kapanış (Posterior Openbite)**

Ön taraftaki dişler kapanış halindeyken arka dişlerin arasında kalan açıklığa yan açık kapanış denir. Tek taraflı veya her iki tarafta da görülebilir. Bu anomalide açık kapanışın olduğu bölgedeki dişlerde infrapozisyon söz konusudur.

- **Dişsel Derin Kapanış (Deepbite)**

Overbite miktarının normalden daha fazla olması ve üst keser dişlerin alt keser dişleri kapatmasına derin kapanış denir. Overbite miktarı bazen öyle fazladır ki alt keser dişlerin insizal kenarları palatinal mukozanın tahrişine, yaralanmasına veya ülserasyonuna neden olabilir. Bu anomaliye sıklıkla Sınıf II Divizyon II anomalilerde rastlanılır.

## c. Transversal Yöndeki Dişsel Anomaliler

- **Dişsel Yan Çapraz Kapanış**

İdealde alt arka dişlerin bukkal tüberkülleri, üst arka dişlerin oklüzal fossalarına oturur ve bu şekilde üst dişler, alt dişleri çepeçevre sarmaktadır. Dişsel eğilmelere bağlı olarak, üst dişlerin palatinale, alt dişlerin bukkale eğilmesiyle veya her ikisinin birlikte meydana gelmesiyle oluşan anomalilerdir. Bununla birlikte üst çenede palatopozisyonlu veya alt çenede vestibülopozisyonlu dişlerin mevcudiyetinde de görülebilmektedir. Bu durum tek veya çift taraflı olabilir. Bu anomaliye kısaca yan çapraz kapanış da denilmektedir.

## B. İskeletsel Anomaliler

Maksilla ve mandibulanın iskeletsel olarak birbirlerine göre ve kafa kaidesine göre ilişkilerinin bozulmasıyla oluşan anomalilere iskeletsel anomaliler denir. Bu anomalilerin teşhisinde sefalometrik röntgenler ve sefalometrik analizler çok önemlidir.

### a. Sagittal Yöndeki İskeletsel Anomaliler

Sagittal yöndeki isteletsel anomalilerin teşhisinde kullanılan en önemli sefalometrik noktalar; Sella, Nazion, A ve B noktalarıdır. Sella; Sella Turcica'nın merkezidir. Nazion; Sutura Frontonazalis'in en ön ve en derin noktasıdır. A noktası; Anterior Nazal Spinanın (ANS) altında kalan ve maksiller alveolar kemik ön kenarının en derin noktasıdır. B noktası; Pogonion'un üzerinde ve mandibular alveolar kemik ön kenarının en derin noktasıdır. Bu noktaların birleşmesiyle oluşan SNA, SNB ve ANB açıları sagittal sınıflamada kullanılan en önemli açılardır.

- **İskeletsel Sınıf I Anomaliler**

ANB açısı 1 ile 5 arasında ise iskeletsel ilişki Sınıf I olarak sınıflandırılır. Bu anomalide iskeletsel olarak herhangi bir anomali olmayıp yukarda bahsedilen çeşitli dişsel anomaliler görülmektedir. İskeletsel Sınıf I kapanışla birlikte Dişsel Sınıf I, Dişsel Sınıf II ve Dişsel Sınıf III anomaliler görülebilmektedir.

- **İskeletsel Sınıf II Anomaliler**

ANB açısı 5 dereceden daha büyükse ilişki, İskeletsel Sınıf II Anomali olarak sınıflandırılır. İskeletsel Sınıf II Anomaliler; İskeletsel Sınıf II Divizyon I ve İskeletsel Sınıf II Divizyon II olmak üzere kendi içinde ikiye ayrılmaktadır.

  - **İskeletsel Sınıf II Divizyon I Anomaliler**

ANB açısı 5 dereceden büyük olmakla birlikte overjet miktarının da arttığı anomaliler, İskeletsel Sınıf II Divizyon I Anomali olarak sınıflandırılırlar.

  - **İskeletsel Sınıf II Divizyon II Anomaliler**

ANB açısı 5 dereceden büyük olmakla birlikte overbite miktarının da arttığı anomaliler, İskeletsel Sınıf II Divizyon II Anomali olarak sınıflandırılır.

- **İskeletsel Sınıf III Anomaliler**

ANB açısı 1 dereceden daha küçükse ilişki, İskeletsel Sınıf III Anomali olarak sınıflandırılır.

### b. Vertikal Yöndeki İskeletsel Anomaliler

Vertikal yöndeki iskeletsel ilişki genellikle SN/GoGn veya SN/MGo açıları baz alınarak değerlendirilir. Bu açılar normal değerinden daha fazla olduğunda İskeletsel Açık Kapanış, daha az olduğunda ise İskeletsel Derin Kapanış anomaliden bahsedilir. SN/MGo açısı ortalama 31±5 derecedir.

- **İskeletsel Açık Kapanış**

SN/MGo açısının 36 dereceden daha büyük olduğu vakalar İskeletsel Açık Kapanış Anomali olarak sınıflandırılırlar. Yine dişsel açık kapanışta olduğu gibi yalnız ön açık kapanış veya hem ön hem arka açık kapanış görülebilmektedir. İskeletsel açık kapanış İskeletsel Sınıf I, İskeletsel Sınıf II ve İskeletsel Sınıf III anomalilerle birlikte olabileceği gibi bunlar arasında tedavisi en zor olan iskeletsel açık kapanışla İskeletsel Sınıf III anomalinin birlikte görüldüğü vakalardır.

- **İskeletsel Derin Kapanış**

SN/MGo açısının 26 dereceden daha küçük olduğu vakalar İskeletsel Derin Kapanış Anomali olarak sınıflandırılırlar.

### c. Transversal Yöndeki İskeletsel Anomaliler

- **İskeletsel Yan Çapraz Kapanış**

Üst çene yeteri kadar gelişmediğinde, alt çene normalden daha fazla geliştiğinde veya her ikisinin birlikte olmasıyla üst çenenin alt çeneyi sarması yerine alt çene her tarafta üst çeneyi sarmaktadır. Bu durumda ön ve yan çapraz kapanışlar oluşmaktadır.

## 2. FONKSİYONEL ANOMALİLER

Fonksiyonel anomaliler, aslında morfolojik bir anomali yokken, fonksiyonel bir etkiye maruz kalan çenede, bu etki ortadan kaldırılmadığı taktirde zamanla morfolojik anomaliye neden olan anomalilerdir. Morfolojik anomalilerde hastanın kapanış ilişkisinde var olan anomali istirahat pozisyonundayken de gözlenirken, fonksiyonel anomalilerde kapanışta var olan anomali istirahat pozisyonundayken gözlenmez. Fonksiyonel anomalilerin tedavileri daha kolaydır. Tedavi yapılmazsa fonksiyonel olan anomali morfolojik anomaliye dönüşecektir.

### a. Sagittal Yöndeki Fonksiyonel Anomaliler

- **Fonksiyonel Sınıf II Divizyon I Anomaliler**

Üst çene darlığı veya sıklıkla süt kanin dişlerinin oluşturduğu primer kontak nedeniyle alt çenenin geride kapanmaya zorlanarak kapanışa geçmesiyle oluşan anomali Fonksiyonel Sınıf II Divizyon I Anomali olarak sınıflandırılır. Tedavi yapılmazsa fonksiyonel anomali morfolojik anomaliye dönüşür ve tedavi daha zor hale gelir.

- **Fonksiyonel Sınıf II Divizyon II Anomaliler**

Üst keser dişlerin retrüzyonu nedeniyle oluşturduğu primer kontak nedeniyle alt çenenin geride kapanmaya zorlanarak kapanışa geçmesiyle oluşan anomali Fonksiyonel Sınıf II Divizyon II Anomali olarak sınıflandırılır. Tedavi yapılmazsa fonksiyonel anomali morfolojik anomaliye dönüşür ve tedavi daha zor hale gelir.

- **Fonksiyonel Sınıf III Anomaliler**

Genellikle istirahat pozisyonunda başa baş kapanışa sahip olan keser dişlerin kapanışa geçerken oluşturduğu primer kontak nedeniyle alt çenenin önde kapanmaya zorlanarak kapanışa geçmesiyle oluşan anomali Fonksiyonel Sınıf III Anomali olarak sınıflandırılır. Tedavi yapılmazsa kondil başları bu pozisyona uyum sağlayarak fonksiyonel anomali morfolojik anomaliye dönüşür ve tedavi daha zor hale gelir.

### b. Vertikal Yöndeki Fonksiyonel Anomaliler

- **Fonksiyonel Açık Kapanış**

Dilin dişlerin arasına girmesi, parmak emme veya emzik emme sonucu dişlerin sürmelerinin engellenmesiyle oluşan anomali Fonksiyonel Açık Kapanış olarak sınıflandırılır. Etken ortadan kaldırılırsa kendiliğinden düzelir. Etken ortadan kaldırılmazsa fonksiyonel anomali morfolojik anomaliye dönüşür ve tedavi daha zor hale gelir.

- **Fonksiyonel Derin Kapanış**

İnfrapozisyonda kalmış büyük azı dişlerden kaynaklı olarak keser dişlerde overbite miktarının artmasıyla oluşan anomali Fonksiyonel Derin Kapanış olarak sınıflandırılır. Molarların sürdürülmesi gibi kolay bir şekilde düzeltilir. Tedavi yapılmazsa fonksiyonel anomali morfolojik anomaliye dönüşür ve tedavi daha zor hale gelir.

### c. Transversal Yöndeki Fonksiyonel Anomaliler

- **Fonksiyonel Yan Çapraz Kapanış**

Üst çene darlığı, alt çene genişliği veya her ikisinden kaynaklanan çeneler arası uyumsuzluğa bağlı olarak belirli bir diş grubunda meydana gelen çapraz kapanışa Fonksiyonel Yan Çapraz Kapanış denir. İstirahat halinde büyük azı dişlerde tüberkül tüberküle ilişki gözlemlenirken, kapanışta bir tarafın normal diğer tarafın çapraz kapanmasıyla karakterizedir. Tedavi yapılmazsa fonksiyonel anomali morfolojik anomaliye dönüşür ve tedavi daha zor hale gelir.

## KAYNAKLAR

1. Ackerman J. L. Proffit WR. The characteristics of malocclusion: a modern approach to classification and diagnosis, Am J Orthod 56:443-454, 1969.
2. Adams J. W. Cephalometric studies on the form of the human mandible.
3. Anderson G. M. Practical Orthodontics, 9th ed., CV Mosby Co. 1960.
4. Angle E. D. Behandlung der Okklusionsanomalien der Zaehne, 7.Aufl., Hermann Meusser, 1908, Berlin.
5. Angle E. D. Classification of malocclusion, Dental Cosmos 41:248-264; 350-357, 1899.

6. Aptullah O. Ortodonti Konferanslarım. Şirket Matbaası, 1933, İstanbul.
7. Athanasiou A. E. Orthodontic Cephalometry, Chicago, 1995, Mosby.
8. British Orthodontic Society (1994, 2000). Orthodontic Radiography Guidelines. London: BOS.
9. Broadbent B. H. The face of the normal child: Bolton standards and technique. Angle Orthod 1937, 7:183-233.
10. Bolton W.A. Disharmony in Tooth Size and its Relation to the Analysis and Treatment of Malocclusion, Angle Orthod. 28:113-130, 1958.
11. Bolton W. A. The Clinical Application of a Tooth-Size Analysis, Am. J. Orthod. 48:504-529, 1962.
12. Case C. S. A Practical Treatise on the Techniques and Principles of Dental Orthopedia, Reprinted Leo Bruder. New York, 1963.
13. Downs, W.B. The role of cephalometrics in orthodontic case-analysis and diagnosis, Am. J. Orthod. 1952, 38: 162-182.
14. Graber T. M. Orthodontics: Principles and Practice, 3. ed., WB Saunders, 1988.
15. Graber T. M. Orthodontics. 3rd ed,, ch.5: 204-254, W.B. Saunders Co. 1972, Philadelphia.
16. Hotz, R. Orthodontie in der taeglichen Praxis. 4.Aufl. Hans Huber, 1970, Bern.
17. Hotz, R. Orthodontics in Daily Practice. Hans Huber, 1974, Bern.
18. Moyers R. E. Handbook of Orthodontics, 3. ed., Chicago, 1973, Year Book.
19. Perkün F. Diş-Çene-Yüz Ortopedisi (Ortodonti). Ismail Akgün, 1964, İstanbul.
20. Steiner C. C. Cephalometries in clinical practice. Angle Orthod. 29:8-29, 1959.
21. Uzel İ, Enacar A. Ortodontide Sefalometri. Yargıçoğlu Matbaasi, 1984, Ankara.
22. Ülgen M. Ortodontik Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 2001, Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara
23. Ülgen M. Overbite ile Dişsel ve İskeletsel Faktörler Arasındaki İlişkiler (Korrelasyonlar), Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergis Cilt 11, Sayi 2-3: 1-23, 1984.
24. Weinberger B. W. Orthodontics: An Historical Review of its Origin and Evolution. Mosby, 1926, St. Louis.