


**SAĞLIK BİLİMLERİ
ALANINDA
ARAŞTIRMA VE
DEĞERLENDİRMELER
-2019 / Haziran
CİLT 1**



Kitap Adı	: Sağlık Bilimleri Alanında Araştırma ve Değerlendirmeler -2019 / Haziran- Cilt 1
İmtiyaz Sahibi	: Gece Kitaplığı
Genel Yayın Yönetmeni	: Doç. Dr. Atilla ATİK
Kapak&İç Tasarım	: Sevda KIRDAR
Sosyal Medya	: Arzu ÇUHACIOĞLU
Yayına Hazırlama	: Gece Akademi  Dizgi Birimi
Yayıncı Sertifika No	: 15476
Matbaa Sertifika No	: 34559
ISBN	: 978-605-7852-98-4

Editör (ler)

Prof. Dr. Cem EVEREKLİOĞLU
Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL
Dr. Cesareddin DİKMETAŞ

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 ©Haziran 2019/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 Akademi

Türkiye Adres/Turkey Address: Kocatepe Mah. Mithatpaşa Cad. 44/C 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

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

RENKLERİN BESLENME DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Sıdıka BULDUK 7

BÖLÜM 2

GEBELİKTE RUHSAL SORUNLAR VE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI

Nazife BAKIR 15

BÖLÜM 3

DİSPEPSİYE YAKLAŞIM

Selami İlğaz KAYILIOĞLU 35

BÖLÜM 4

YAŞLANMANIN DNA TAMİRİ İLE REGÜLASYONU: DNA TAMİR YOLAKLARI VE HASTALIKLAR, NUKLEAR VE MİTOKONDİRİYAL GENOM, TELOMER, P53, SİRTUİN, OKSİDATİF STRES, KALORİ KISITLAMASI

Fatma SÖĞÜTLÜ, Mustafa Barış ZEYTUNLU, Burçin TEZCANLI KAYMAZ 47

BÖLÜM 5

DENTAL İMPLANTOLOJİDE STRES ANALİZ YÖNTEMLERİ

Ahmet ÇALIŞKAN 91

BÖLÜM 6

KÖPEKLERDE PYOMETRANIN NEDENLERİ VE TANI YÖNTEMLERİ

Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK, Mustafa Kemal SARIBAY 111

BÖLÜM 7

OMUZ SORUNLARI VE BALNEOLOJİK TEDAVİSİNİN GENEL İLKELERİ

Sinan KARDEŞ , Fatih KARAARSLAN123

BÖLÜM 8

PEDİYATRİK MANDİBULA KIRIKLARI VE TEDAVİSİ

Gülce TOSUN, Ayşe GÜLŞEN, Serhat ŞİBAR, Neslihan ÜÇÜNCÜ.....137

BÖLÜM 9

RADYASYON PNÖMONİSİ

Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR.....153

BÖLÜM 10

NEDEN KANSER OLMUYORLAR?

Emine YAĞCI, Cansu ÖZBAYER, Hülyam KURT.....159

BÖLÜM 11

YAŞLILARIN GÖZ SAĞLIĞI VE EN SIK GÖRÜLEN GÖZ HASTALIKLARI

Cüneyt KARAARSLAN.....171

BÖLÜM 12

GIDA KAYNAKLI PATOJENLERİN TEK SAĞLIK PERSFEKTİFİNDEKİ YERİ

Yasin AKKEMİK.....189

BÖLÜM 13

SİĞİRLARDA BAZI TEMEL VE SOSYAL DAVRANIŞLAR

Onur ERZURUM.....207

BÖLÜM 14

OSTEOPOROZ

Esra YÜKSEL.....217

BÖLÜM 15

THE HIDDEN DANGER IN OUR FOOD: BISPHENOL A

Gülşah CANDAN, Mehmet Şükrü GÜLAY.....229

BÖLÜM 16

GLİKOZ TRANSPORT SİSTEMLERİ; SGLT ve GLUT

Hamit USLU.....243

BÖLÜM 17

TAŞIARİTMLER VE GÜNCEL TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Abdullah DADAK, İlyas KÜÇÜK.....259

BÖLÜM 18

YENİDOĞANLARDA HİPERBİLİRUBİNEMİ

Ayşe EROĞLU, Sevda ARSLAN.....269

RENKLERİN BESLENME DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Sıdıka BULDUK¹



¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Emniyet Mah. Muammer Yaşar Bostancı Cad. No:16 06560 Beşevler /Ankara, TÜRKİYE.

1. GİRİŞ

Yeme davranışının oluşmasında, biyolojik açlık kadar duygusal, psikolojik açlıklar da büyük etki taşır. Bireylerin psikolojisini etkileyen faktörler aslında dolaylı yoldan yeme davranışında da etkiler oluşturur (1). Yaşamımızda her nesnenin ve her varlığın bir rengi vardır. Renk; "ışığın kendi öz yapısına ve nesnelere üzerindeki yayılımına bağlı olarak göz üzerinde yaptığı etkidir" (2). Renkler, bireylerin duygu, düşünce ve eylemlerinde değişiklikler yaparak, onları doğrudan etkilemektedir. Ancak renkler tek başlarına hiçbir anlam içermemektedir. Kullanıldıkları bağlama ve konuma göre anlam kazanmaktadırlar (3).

Giderek artan bilimsel araştırmalar, insanların yiyecek ve içecek seçimlerini renkler ile ilişkilendirdiğini göstermektedir (4,5). Yemeğin görünüşü, özellikle de rengi, tüketicinin güvenliği ve tatmadan önce lezzet tahmini açısından önemli bir bilgi kaynağıdır. Yemeğin rengi tüketicilerin aromayı doğru şekilde tanıma yeteneğini etkilemektedir. Renk, alınan hazzı ve lezzeti etkilediğinden yemek seçiminde ve tüketiminde önemli bir rol oynamaktadır (1). Gıda rengi tadın algısını, yemek tercihini, beğenilmesini ve kabul edilebilirliği etkilediğinden, yiyecek seçiminde ve tüketiminde önemli bir rol oynar (5). Renkler yiyecek ve içecekleri algılamamızı çeşitli yollarla etkiler. Aynı zamanda iştah konusuyla ilgili psikolojik etkileri de bulunmaktadır (6).

Renklerin anlamları ve mutfak kültüründeki çağrışımları Kırmızı; yoğun tatlı, Pembe; orta tatlı, Beyaz; tuzlu, Sarı; ekşi, Sarı-yeşil; keskin ve ekşi, Yeşil; ağız sulandırıcı şekilde ekşi, Yeşil-mavi; taze ve tuzlu, Mavi; kokusuz, Mor; ağır ve tatlı, Açık mor; ağız sulandırıcı olacak şekildedir (7). Pazar araştırmalarına göre, bir ürün ortalama 9 saniye içerisinde seçilmektedir. Tüketiciler, nesnelere; %3 dokunarak, %3 koklayarak, %3 tadararak, %13 işiterek, %78 görerek algılamaktadırlar. Araştırmalar, 9 saniye içinde seçimi etkileyen ön önemli unsurun renk olduğunu ortaya koymaktadır (8).

Besin ambalaj renginin, ortam aydınlatma renginin değiştirilmesi, yiyeceklerin servisinde kullanılan araç ve gereçlerdeki renk farklılıkları ve yemek yenen odanın rengi gibi faktörler besinin tat ve lezzet algısında değişikliklere neden olmaktadır.

2. AMBALAJ RENGİ VE BESLENME

Renkler, ürünler ile bağlantı kurulmasına yardımcı olabilmektedirler. Bu algı yiyecekler içinde geçerlidir. Ürün görülmediği halde ambalaj renginin tat/lezzet ile ilgili güçlü tahminlere yol açtığı bildirilmiştir (13,14). Yapılan bir çalışmada, 40 katılımcıya kırmızı, yeşil ve mavi paketlerde bulunan 12 gıda ürününün tatlılığı ve sağlıklı olup olmadıklarını değerlendirmeleri istenmiştir. Elde edilen sonuçlarda; kırmızı paketlenmiş ürünlerin denekler tarafından daha tatlı olarak, yeşil ve mavi paketlenmiş ürünlerin ise sağlıklı olarak değerlendirildiği görülmüştür (15). İskoçya'da yapılan bir çalışmada, Edinburgh Bilim Festivali'ne katılan 142 kişiye etiketsiz, kahverengi etiketli, yeşil etiketli olmak üzere 3 farklı butik biradan biri verilerek önce şişeleri

incelemeleri sonra tadım yapmaları ve tadı, kalitesi, asitliği/meyve oranına göre değerlendirmeleri istenmiştir. Çalışma sonucunda, yeşil etiketli biranın diğer biralardan daha fazla tat, kalite ve satın alma düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (16).

Ancak ambalaj renginin, ürünün kendisi ambalajdan doğrudan tüketildiğinde, ürün algısı üzerinde daha belirgin bir etkiye sahip olup olmadığı konusu net değildir. Tahminlere göre, tükettiğimiz yiyecek ve içeceklerin yaklaşık üçte biri aslında doğrudan ambalajdan tüketilmektedir (17-19).

3. BARDAK VE TABAK RENGİNİN BESLENMEYE ETKİSİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada servis araçlarının kırmızı renkte olmasının deneklerde tatlı, sarı olmasının ekşi ve beyaz olmasının ise tuzlu tat hissi uyandırdığı bildirilmiştir (20). Belirli renklerin belirli tatların algısı üzerindeki etkisi, yıllar içinde tekrar tekrar çalışmalarla gösterilmiştir (21-26). Bir başka çalışmada, kırmızı bir kase içerisinde sunulan patlamış mısırın, beyaz bir kasede sunulan aynı patlamış mısıra oranla yaklaşık %15 daha tatlı olduğu bildirilmiştir (27).

Gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise aynı içecek hem pembe kaplarda hem de saydam kaplarda sunulmuştur. Çalışma sonunda pembe kaplarda sunulan içeceğin daha tatlı olarak algılandığı ortaya çıkmıştır (28). Kırmızı renk, tatlılıkla eşleşmenin yanı sıra, baharatlı besinlerin ve gazlı içeceklerin duyu nitelikleriyle de ilişkilidir (29-32). Bu bağlamda, kırmızı renkli bir sos daha baharatlı olarak görülebileceğinden, kırmızı renkli bir içecek ise daha tatlı olarak değerlendirilecektir.

Risso ve arkadaşları (2015) yapmış oldukları bir çalışmada, kırmızı veya mavi plastik bardaklardan sunulan mineralli suyun, beyaz bir kaptakine kıyasla daha fazla gazlı olarak algılandığını bulmuşlardır. Risso ve arkadaşlarının yapmış oldukları ikinci bir çalışmada, 401 katılımcıya gazlı alkolsüz biranın (greyfurt, limon veya ahududulu) iki farklı kaptan tatmaları istenmiş ve kırmızı kapta sunulan biranın siyah kapta sunulan biraya göre sertliği daha yüksek bulunmuştur (32).

Turta ile kremalı top dondurmanın siyah tabakta ve beyaz tabakta sunumu hakkında 121 kişi üzerinde yapılan başka bir çalışmada, siyah tabakta yapılan sunumun daha çok sevildiği ve tabak renginin puanlamada etkili olduğu göstermiştir (33).

4. YEMEK SERVİS ARAÇ VE GEREÇLERİNİN BESLENMEYE ETKİSİ

Ambalaj renginde olduğu gibi, tabak renginin önemli olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmektedir.

Lampi: *"Kahverengi masa ve tabaklarda kahverengi bir bifteğin servis edilmesi iyi değildir. Yemek ile serviste benzer renklerin kullanılması avantaj*

sağlamaz, çünkü karşılaştırma sadece akıl ve hafızaya bağımlı hale gelir. Çok kızartılmış rostoların iştah açıcı görünümü, yeşil ve kırmızı renkli sebzele ortaya çıkar. Siyah bir tabakta, yemek neredeyse her zaman beyaz olandan daha fazla iştah açıcı görünür. Bunun nedeni, yiyeceğin siyah tabaktan daha fazla yansımadır” diyerek renklerin önemini vurgulamıştır (34). Benzer şekilde Lyman; “Sarı bir tabak üzerinde sarı çırpılmış yumurta aynı renk nedeniyle solgun görünecektir. Mor üzümler mor bir tabak üzerinde daha az mor görünecek ve mavi bir plaka üzerinde daha kırmızı görünecektir. Yeşil bir salata, yeşil bir tabak üzerinde yeşil olmayan bir plakadan daha az yeşil görünecektir. Brokoli, kırmızı balıkla servis edilir, balıkların daha kırmızı görünmesini sağlar” demiştir (35). Barcelona’da bulunan bir araştırma enstitüsünde yapılan çalışmada 53 katılımcı, çilekli mıs tatlısının tatlılığını, lezzet yoğunluğunu, beğenilme durumunu ve kalitesini siyah ve beyaz tabaklarda değerlendirmiştir. Tatlıyı beyaz tabakta tüketen denekler tatlının ortalama %7 daha tatlı, %13’ü ise daha yoğun bir tada sahip olduğunu belirtmişlerdir. Beyaz rengin saflık ve azaltılmış kaloriyi çağrıştırması nedeniyle daha olumlu etki ettiği sonucuna varılmıştır (36).

Mavi kapta sunulan ve hiç tuz içermeyen tatlı patlamış mısırın, beyaz kapta sunulan birebir aynı mısıra kıyasla %4 daha tuzlu algılandığı gözlenmiştir. Bu durum, uzmanlar tarafından zihinde oluşan renk-tat ilişkisine bağlanmış, mavi rengin denizi dolayısıyla tuzu çağrıştırdığını, kırmızı rengin ise olgunlaşan meyveleri dolayısıyla tatlıyı çağrıştırdığını belirtmişlerdir (27). Harrar ve Spence’in (2013), yaptığı İngiltere merkezli iki farklı çalışmada katılımcılardan yoğurdu (sade ve çilekli yoğurt) farklı renkteki kaşıklar ile (siyah, mavi, yeşil, kırmızı ve beyaz) tüketmeleri istenmiştir. Katılımcılar, mavi kaşıktan alınan çilekli yoğurdu, aynı renk kaşıktan servis edilen sade yoğurda göre çok daha tuzlu bir tada sahip olduğunu söylemişlerdir (37). Renklerin gıda algısı ile iştah üzerine etkisinin yönelik bir başka çalışmada deneklere, normal görünümlü biftek ve patates kızartması verilmiştir. İlk etapta bir miktar et ve patates yiyen denekler daha sonra gıda rengini değiştirebilecek özel bir aydınlatma düzeneği kurulu olan odada, bıçağın mavi renk ile, açık kahve renkli olması gereken kızartmaların yeşil bir renk ile aydınlatılması sağlanmıştır. Sonuçta denekler doğal rengine olmayan besinleri zehirli veya bozulmuş olarak nitelendirmiş ve tüketmekten kaçınmışlardır (38).

41 erkek denek üzerinde yapılan, rengin beslenme davranışına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada beyaz çay, limonlu çay ve yeşil çay kırmızı ve mavi bardaklarda sunulmuştur. Çalışma sonucunda kırmızı bardaklardaki çay tüketiminin daha az olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın devamında mavi, kırmızı ve beyaz tabaklarda 130 kişiye tuzlu kraker sunulmuş ve kırmızı tabaktan tüketimin daha az olduğu, mavi ve beyaz tabaklardaki tüketim miktarında ise fark olmadığı saptanmıştır. Kırmızı rengin sık sık tehlike, kaçınma ve uyarı ile ilişkisinin bireylerde tüketim kontrolünü doğrudan etkileyebileceği bildirilmiştir (39). Başka bir çalışmada ise; kırmızı fincanlarda sunulan sıcak çikolata, beyaz fincanlarda sunulan sıcak çikolataya göre daha fazla beğenilmiştir. Bunun sebebi ise kırmızı rengin *tatlılığı* çağrıştırması olarak gösterilmiştir (40). Mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renk

bardaklarda sunulan suyun susuzluğu gidermesi yönünden etkisi üzerine yapılan bir çalışmada; mavi veya yeşil cam bardaktaki suyun, kırmızı veya sarı cam bardakta bulunan aynı suya göre daha iyi bir tada sahip olduğu ve daha fazla susuzluğu giderdiği belirtilmiştir. Bu durum; mavi ve yeşil gibi soğuk renklerin sakinleştirici ve yatıştırıcı etkisi nedeniyle tüketicilere daha çok hitap ettiği yönünde yorumlanmıştır. Ancak aynı deney katılımcıların gözleri kapalı olarak tekrar edildiğinde ise suyun tadında herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (41).

5. AYDINLATMA RENGİNİN ETKİSİ

62 erkek ve 50 kadının omlot ve mini pankek içeren sabah kahvaltısını beyaz, sarı ve mavi aydınlatma altında tüketimlerinin beslenme davranışına etkisinin incelendiği bir çalışmada; mavi ışık, sarı ve beyaz ışık koşullarına kıyasla, iştahta azalmaya neden olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda mavi ışığın yemeğin lezzetini ve gıda kabulünü olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Doğada genel olarak mavi renkli yiyeceklerin bulunmaması nedeniyle bu renkteki yiyecekler, kişide doğal olmadığı düşüncesini uyandırarak iştah kesici etki gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır (42).

6. ÖZEL GRUPLARDA RENGİN BESLENMEYE ETKİSİ

Yemeğin rengi ile servis edilen tabağın rengi arasında kontrastlığı arttırmanın Alzheimer hastası gibi besin alımı az olan bireylerde olumlu etkisi olabilir. Boston'da bir bakım evinde yürütülen çalışmada; tabak ile yemek arasındaki renk kontrastlığını arttırmanın ciddi Alzheimer hastalığı olan bireylerde gıda ve sıvı alımında önemli bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda yetersiz kontrast duyarlılığı olduğu bilinmektedir. Özellikle, beyazdan yüksek kontrastlı kırmızı tabaklara geçiş ve kırmızı çatal bıçak takımı kullanılması, gıda tüketiminde 25'lik bir artışa neden olmuştur. Ayrıca beyazdan kırmızı cam eşyalara geçiş, hastaların sıvı alımını %84 oranında arttırmıştır. Takip eden araştırmalar, yüksek kontrastlı mavi tabakların yüksek kontrastlı kırmızı tabaklar kadar gıda ve sıvı tüketimini arttırmakta etkili olduğunu ortaya koymuştur (43).

7. SONUÇ

Çalışmaların sonuçları göstermektedir ki yemeğin renginin yanı sıra servis edilen tabak, bardak, çatal-kaşık, ambalaj, aydınlatma ve mekanın rengi de besinlerin tat / lezzet algısı üzerinde beklediğimizden daha fazla bir etkiye sahiptir. Renklerin, yiyecek ve içecek algısı ile beslenme davranışları üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bu sonuçlar pazarlama ve ambalaj sektörlerinde çalışan kişilerle yol gösterici olabilmektedir. Renklerin besin seçimi üzerine etkisinin iştahı etkilediği ve kontrast renklerin kullanımının besin alımı azalmış bireylerde olumlu etki yaratabileceği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Maki, S. ve Rie, K. (2017). Color of Hot Soup Modulates Postprandial Satiety, Thermal Sensation, and Body Temperature. *In Appetite*, 114, 209-216.
2. Per, M. (2012). Renk Teorilerine Tarihsel Bir Bakış. *Yedi: Sanat, Tasarım ve Bilim Dergisi*, 8, 17-26.
3. İçli G. ve Çopur E. (2008). Pazarlama İletişimde Renklerin Rolü. *Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 10 (1), 22-33.
4. Spence C., Levitan C., Shankar M.U. ve Zampini M. (2010). Does food color influence taste and flavor perception in humans?. *Chemosens. Percept*, 3, 68-84.
5. Spence C., Wan X., Woods A., Velasco C., Deng J., Youssef J. ve Deroy O. (2015). On tasty colours and colourful tastes? Assessing, explaining, and utilizing crossmodal correspondences between colours and basic tastes. *Flavour*, 4(1), 23.
6. Mahnke, F. H. (1996). *Color, Environment, and Human Response*. New York: International Thompson Publishing Inc.
7. Spence, C. (2015). On the psychological impact of food colour. *Flavour*, 4, 21.
8. Güven, H. (2018). Süpermarket-hipermarketlerde kullanılan duyuşal pazarlama öğelerinin analizi. *Kesit Akademi Dergisi*, 4(13), 322-340.
9. Why Color Matters. (2018, 19 Ekim). Erişim adresi http://www.colormatters.com/market_whycolor.html.
10. Cheskin, L. (1957). *How to predict what people will buy*. New York: Liveright.
11. Samuel, L. R. (2010). *Freud on Madison Avenue: Motivation research and subliminal advertising in America*. Oxford, UK: University of Pennsylvania Press.
12. Deliza, R. ve MacFie, H. (2001). *Product packaging and branding*. In Frewer, L. J., E. Risvik, E., Schifferstein, H. N. J. (Eds.), *Food, people and society: A European perspective of consumers' food choices*. Berlin: Springer
13. Ares, G. ve Deliza, R. (2010). Studying the influence of package shape and colour on consumer expectations of milk desserts using word association and conjoint analysis. *Food Quality and Preference*, 21(8), 930-937.
14. Piqueras-Fiszman, B. ve Spence C. (2011). Crossmodal correspondences in product packaging: Assessing color-flavor correspondences for potato chips (crisps). *Appetite*, 57, 753-757.
15. Huang, L. ve Lu, J. (2015). Eat with your eyes: Package color influences the expectation of food taste and healthiness moderated by external eating. *The Marketing Management Journal*, 25(2), 71-87.
16. Barnett, A. ve Spence, C. (2016). Assessing the effect of changing a bottled beer label on taste ratings. *Nutrition and Food Technology*, 2:4.
17. Simmonds, G. ve Spence, C. (2017). Thinking inside the box: Can seeing products on or through the packaging influence consumer purchase behaviour?. *Food Quality & Preference*, 62, 340-351.
18. Simmonds, G., Woods, A. ve Spence, C. (2018). 'Show me the goods': Assessing the effectiveness of transparent packaging vs. product imagery. *Food Quality and Preference*, 63, 18-27.
19. Spence, C. (2016). *Multisensory packaging design: Color, shape, texture, sound, and smell*. In M. Chen & P. Burgess (Eds.), *Integrating the packaging and product experience: A road-map to consumer satisfaction* (pp. 1-22). Oxford, UK: Elsevier.
20. O'Mahony M. (1983). Gustatory responses to nongustatory stimuli. *Perception*, 12(5), 627-633.
21. Johnson J. ve Clydesdale F.M. (1982). Perceived sweetness and redness in colored sucrose solutions. *J. Food Sci.* 47, 747-752.

22. Wei S.-T., Ou L.-C., Luo M.R. ve Hutchings J.B. (2012). Optimisation of food expectations using product colour and appearance. *Food Qual. Pref*, 23, 49-62.
23. Clydesdale F.M., Gover R., Philipson D.H. ve Fugardi C. (1992). The effect of color on thirst quenching, sweetness, acceptability and flavour intensity in fruit punch flavored beverages. *J. Food Qual*, 15:19-38.
24. Hidaka S. ve Shimoda K. (2014). Investigation of the effects of color on judgments of sweetness using a taste adaptation method. *Multisens. Res*, 27, 189-205.
25. Lavin J.G. ve Lawless H.T. (1998). Effects of color and odor on judgments of sweetness among children and adults. *Food Qual. Pref*, 9, 283-289.
26. Pangborn R.M. (1960). Influence of color on the discrimination of sweetness. *Am. J. Psychol*, 73, 229-238.
27. Harrar V., Piqueras-Fiszman B. Ve Spence C. (2011). There's more to taste in a coloured bowl. *Perception*, 40, 880-882.
28. Schifferstein H.N.J. (2009). The drinking experience: Cup or content?. *Food Qual. Pref*, 20, 268-276.
29. Shermer D.Z. ve Levitan C.A. (2014). Red hot: The crossmodal effect of color intensity on perceived piquancy. *Multisens. Res*, 27, 207-223.
30. Tu Y., Yang S. ve Ma C. (2016). The taste of plate: How the spiciness of food is affected by the color of the plate used to serve it. *J. Sens. Stud*, 31, 50-60.
31. Ngo M.K., Piqueras-Fiszman B. ve Spence C. (2012). On the colour and shape of still and sparkling water: Implications for product packaging. *Food Qual. Pref*, 24, 260-268.
32. Risso P., Maggioni E., Olivero N. ve Gallace A. (2015). The association between the colour of a container and the liquid inside: An experimental study on consumers' perception, expectations and choices regarding mineral water. *Food Qual. Pref*, 44, 17-25.
33. Michel, C., Velasco, C. ve Spence, C. (2015). Cutlery matters: Heavy cutlery enhances diners' enjoyment of the food served in a realistic dining environment. *Flavour*, 4:27.
34. Lampi, E. (1973). Hotel and restaurant lighting. *Cornell Hotel and Restaurant Administration Quarterly*, 13, 58-64.
35. Lyman, B. (1989). *A psychology of food, more than a matter of taste*. New York: Avi, van Nostrand Reinhold.
36. Piqueras-Fiszman, B., Alcaide, J., Roura, E. ve Spence, C. (2012). Is it the plate or is it the food? Assessing the influence of the color (black or white) and shape of the plate on the perception of the food placed on it. *Food Quality & Preference*, 24, 205-208.
37. Harrar, V. ve Spence, C. (2013). The taste of cutlery. *Flavour*, 2:21.
38. Oberfeld, D., Hecht, H., Allendorf, U. ve Wickelmaier, F. (2009). Ambient lighting modifies the flavor of wine. *Journal of Sensory Studies*, 24, 797-832.
39. Genschow, O., Reutner, L. ve Wänke, M. (2012). The color red reduces snack food and soft drink intake. *Appetite*, 58, 699-702.
40. Piqueras-Fiszman, B. ve Spence, C. (2012). The Influence of the Color of the Cup on Consumers' Perception of a Hot Beverage. *Journal of Sensory Studies*, 27(5), 324-331.
41. Guéguen, N. (2003). The effect of glass color on the evaluation of a beverage's thirst quenching quality. *Current Psychology Letters*, 11(2).
42. Cho, S., ve arkadaşları (2015). Blue lighting decreases the amount of food consumed in men, but not in women. *Appetite*, 85, 111-117.
43. Dunne, T. E., Neargarder, S. A., Cipolloni, P. B. ve Cronin-Golomb, A. (2004). Visual contrast enhances food and liquid intake in advanced Alzheimer's disease. *Clinical Nutrition*, 23, 533-538.

GEBELİKTE RUHSAL SORUNLAR VE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI

Nazife BAKIR¹



¹ Dr. Öğr. Üyesi., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bucak Sağlık Yüksekokulu.

1.GİRİŞ

Gebelik kadınlar için doğal bir yaşam krizidir. Gebelik esnasında biyolojik ve psikososyal değişiklikler olmaktadır. Kadının kendi yaşam özgeçmişinde anne-babası ve ailesiyle yaşadığı duygular, tutumlar ya da örselenmeler gebeliğe ilişkin tutumlarda etkilidir. Sağlık personeli gebe kadının rutin izlemelerinde fiziksel olduğu kadar ruhsal sağlığını da dikkat etmelidir. Gebelere hizmet veren tüm sağlık personelinin gebelik psikolojisi ve gebelik esnasında görülebilen psikiyatrik bozukluklar hakkında bilgi sahibi olması, gebelikteki psikofizyolojik ve psikososyal reaksiyonların önlenmesi, tanınması, anne ve fetus sağlığına etkilerinin azaltılması ve koruyucu ruh sağlığı hizmetlerinin geliştirilmesi yönünden önem taşımaktadır.

2. GEBELİĞE PSİKOLOJİK ADAPTASYON

Gebelik kadının yaşamında bir dönüm noktasıdır. Anne karnında gelişen bebeğin varlığı ve gebeliğe özgü fizyolojik değişiklikler, psikolojik değişikliklerin kaynağının oluşturur. Bu dönemi kadının yaşamında değişik ve yeni rollere uyum gerektiren bir kriz dönemi olarak görmekte mümkündür. Gebeliğe kadının psikolojik yanıtı zamanla değişmektedir. Başlangıçta kadın gebeliğinden emin olamaz ya da ambivalan duygular yaşayabilir. İlk haftalarda kendi bedenine olan odaklanma zamanla fetüsün gelişmesi ve korunması üzerine yoğunlaşır.

İlk trimester; gebeliğin ilk trimesterinde gebelikten kuşkulanan kadının dikkati kendi vücudu üzerinedir. Vücudunda gebeliğine işaret eden belirtiler aramaya başlar. Genellikle ilk trimesterde gebeliğinde emin olmak için doktora ya da hemşire/ebeye başvurur. Eğer planlanmamış ya da istenmeyen bir gebelik ise kadın iç çatışmalar yaşayabilir. Planlanan/istenen bir gebelik olsa bile bu trimesterde kadın kendini gebelik için yeterli ve hazır hissetmeyebilir. Gebelik kadının yaşamında kalıcı değişiklikler meydana getireceği için özellikle ilk gebeliklerde kadınlar ambivalan duyguları daha belirgin yaşamaktadır. İlk trimesterde görülen mide bulantısı, yorgunluk, halsizlik gibi fizyolojik değişiklikler kadının kendi bedenine odaklanmasına yol açar. Ayrıca fiziksel değişiklikler ve hormon seviyelerindeki artış duygudurum değişikliklerine de yol açmaktadır. Hemşireler bu periyottaki kadının fiziksel ve psikolojik ihtiyaçlarına yönelmelidir. Gebelikte görülen bu değişikliklerin olağan olduğu konusunda kadını bilgilendirmeli, sabah yorgunluğu, bulantı ve sexuality ve ruh halindeki dalgalanmalarla baş etmesinde kadını desteklemelidir.

ikinci trimester; bu trimesterdeki fiziksel değişiklikler kadının ilgisini fetuse yönlendirir. Uterusun hızla büyümesi, bebeğin hareketlerinin hissedilmesi, memelerdeki belirgin değişiklikler ve ultrasonda bebeğin görülmesi vb. bebek var olduğunu anneye hissettirir. İlk trimesterdeki yorgunluk, bulantı, halsizlik gibi rahatsızlıkların azalmasıyla kadın kendini daha rahat hisseder. Bu dönemde kadın işine olan ilgisi azalır, tüm değişikliğin kendi bedeninde olduğunu düşünür ve içe dönüklük ya da narsist duygular yaşayabilir. Ayrıca bu trimesterde kadın hayatındaki değişikliklere

adapte olmaya başlar, partneri ve ailesiyle ilişkisinde yeni rolünü yaşamaya çalışır. Bebeği olan ya da bebek bekleyen annelerle yakın ilişkiler kurar. Onların gebelik ve doğumları hakkında bilgi almaya çalışır. Bu dönemde anne daha heyecanlıdır .

Üçüncü trimesterde fiziksel rahatsızlığın ve gebeliğin artan yükü ve sorumluluğu gebe kadının psikolojik olarak doğuma hazırlanması gereksinimini ortaya çıkarır. Artan yükü birlikte kadının başka bir bireylere olan bağımlılığı artacaktır. Doğum ne şekilde olacak, bebek zarar görecek mi, iyi bir anne olabilecek miyim endişelerini hissetmeye başlar.

3.GEBELİKTE PSİKIYATRİK HASTALIKLAR

Genel bir mit, gebelik sırasında salınan hormonların kadınları psikiyatrik bozukluklardan koruduğu ve onlara duygusal iyilik hali verdiği yönündedir. Ancak son çalışmalar, kadınların %20'sinden fazlasının gebelik ve doğum sonrası dönemlerde duygu-durum ya da anksiyete bozuklukları yaşadığını göstermiştir. Bussel ve arkadaşlarının (2006) gebelik öncesi, gebelik süreci ve gebelik sonrası kadınların mental sağlığı üzerine yaptığı cohort çalışmasında gebelik ve postpartum dönemde mental hastalıkların yaygın olduğu, ancak gebe ya da postpartum kadınların gebe olmayan ya da yeni doğum yapmamış kadınlardan daha fazla risk altında olmadıklarını saptamıştır.

Araştırmalar gebelikte mental hastalıklarının görülmesinde risk faktörü olarak;

- Gebe kadında ya da ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsünün olması
- Kadının geçmişte fiziksel, psikolojik ve cinsel yönden istismar yaşaması
- Şu an birlikte olduğu partner tarafından şiddet ya da baskıya maruz kalma
- Madde kullanımı
- Şu an yaşadığı sosyoekonomik sıkıntılar
- Geçmişte yaşadığı sıkıntılı yaşam olaylarını (kayıp, hastalık vb) göstermektedir.

Belirtiler, ister gebelikte ilk kez görülmüş olsun isterse veya var olan rahatsızlığının devamı şeklinde olsun, kadınlar gebelik süresince hastalıklarıyla nasıl baş edecekleri konusunda zorluk yaşamaktadırlar. Gebelik döneminde görülen psikiyatrik rahatsızlıklar; yetersiz antenatal bakım, düşük doğum ağırlığı ve preterm eylem, yeni doğana bağlanma güçlüğü, bebeğe karşı düşmanlık ve nefret hislerine neden olabilir. Ayrıca tedavi edilmeyen psikiyatrik hastalığı olan kadın hastalığıyla baş etmek için gebelik süresince sigara-alkol ya da madde bağımlılığı yönünden de risk altındadır. İngiltere de maternal ölümlerin önde gelen nedenleri arasında psikiyatrik hastalıklar yer almakta ve gebelik süresince rutin taramalarda üzerinde önemle durulmaktadır.

3.1. ANKSİYETE HASTALIKLARI

İki kadından biri gebelik süresince önemli anksiyete semptomları yaşamaktadır. Fakat anksiyete problemi yaşayan kadınların tamamı psikiyatrik tedavi görecektir düzeyde rahatsızlık yaşamazlar. Ancak gebelikte başlayan özel bir anksiyete rahatsızlığı olduğu fark edilen ya da geçmişte anksiyete bozukluğu yaşadığını belirten kadınların erken tanılanması ve psikolojik değerlendirme ve/veya tedavi için uygun merkezleri gönderilmesi gerekmektedir. Lee ve ark (2007) gebelikte görülen anksiyete prevalansını %54, Faisal Curry ve ark (2007) %40-60 olarak, Parcells (2010) da yaptığı çalışmada gebeleri 26.-28. haftadaki ilk ziyaretinde %23.2, 32.-34. haftadaki ziyaretinde % 15.4 olarak saptamıştır.

Anksiyete bozukluklarının içinde; panik bozukluklar, yaygın anksiyete bozukluğu, özgül fobiler, sosyal fobiler, obsesif kompulsif bozukluklar, travma bozuklukları yer almaktadır.

Yaygın görülen bir fobi olan agorafobi; hastanın güvenli olduğu yerden ayrılma korkusudur. Şiddetli formları klinik muayeneden tamamen kaçmayla sonuçlanabilir. Gebeliğe özgü doğum korkusu, çok şiddetli boyutlara ulaşırsa "tokophobia" olarak adlandırılmaktadır. Bu korku, hamilelikten önce oluşmakta, gebeliğin üçüncü trimestrinde daha da artmakta ve obstetrik komplikasyonların gelişmesine sebep olabilmektedir. Benzer şekilde kan-yaralanma fobisi, enjeksiyon fobisi, hastalık/ hastane fobisi gibi diğer fobilerde klinik bakımdan uzak durma/kaçınmaya neden olabilir. Bu tip fobileri yaşayan gebe kadına psikolojik tedavi kademeli olarak uygulanmalıdır.

Obsesif kompulsif bozukluğun temel özelliği; obsesyon ve kompulsiyonlardır. Obsesyonlar; tekrarlayıcı ve zorlayıcı düşünceler, duygu, dürtü ve imgelerdir. Kompulsiyonlar ise; tekrarlayıcı obsesyonların yarattığı anksiyeteyi gidermek olan davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir. Obsesyonlar kişide gerginlik ortaya çıkarırken kompulsiyonlar bu olumsuz duyguların azalmasını sağlar. Obsesif kompulsif bozukluk üreme çağındaki 50 kadından 1'inde görülmektedir. Obstetri uzmanları gebelikte ilk kez gelişen bu rahatsızlıkla karşılaşabilirler. Gebelik süresince obsesyonel düşünme fetusun sağlığı üzerine odaklanabilir. Bu durum kadın için önemli düzeyde maternal distress ile sonuçlanır. Bebeğin sağlığı üzerine obsesyonu olan kadınlar akıllarından bu düşünceleri çıkaramazlar, aşırı güven ihtiyacı duygusu ile sık sık obstetrisyen, ebe ya da hemşireye başvurabilirler. Obsesif kompulsif bozukluğu olan kadın için öncelikle bilişsel davranış terapisi tercih edilmelidir. Ancak bazı durumlarda antidepresan ilaç tedavisi (klomipromine) de kullanılabilir.

Post travmatik stres bozukluğu, gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır bir yaralanma, kendisinin ya da başkasının fiziksel bütünlüğüne karşı bir tehdit yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş, ya da böyle bir olayla karşı karşıya gelen kişilerde görülen mental rahatsızlık olarak tanımlanmıştır. Doğum sırasında bir komplikasyon geliştiğinde, ölü doğum, kanama gibi yaşamı tehdit eden olaylar meydana geldiğinde veya müdahaleler yeterli ağır

kesici uygulamadan yapıldığında doğum travmatik bir olay haline gelebilir. Gebe kadında travmatik bir doğumu takiben gelişmiş olan post travmatik stres bozukluğunda; gebe kadın önceki doğumuyla ilgili kötü anları (ölü bebeğini kucağında görme gibi feedback) sık sık hatırlayabilirler. Mental sağlıklarının değerlendirilmesi için uygun sağlık kuruluşuna sevki sağlanmalıdır. Psikolojik tedavi öncelikle bilişsel-davranışsal tedaviye dayanır.

3.2. DEPRESYON

Tüm dünyada sık görülen önemli bir ruh sağlığı sorunu olan depresyon, insanın işlevselliğini, yaratıcılığını, mutluluğunu ve doyumunu engelleyerek yaşam kalitesini düşürmekte ve işgücü kayıplarına yol açmaktadır. Depresyon terimi duyu durumunu (mood), bir belirtiyi, bir sendromu veya bozukluğu gösterebilir. Depresyon normal ve nörotik kişilerde olan hafif mizaç bozukluğundan, huzursuzluk, motor retardasyon, erken uyanma, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi belirtilerle ve kendini kınama, apati, umutsuzluk, değersizlik hissi, intihar düşüncesi/girişimi gibi öznel belirtilerle karakterize olan şiddetli bir hastalığa kadar uzanabilen geniş bir yelpazeyi içerir. Bu sendrom, bilişsel ve duygusal alanlarla ilgili bir çok belirtiyi kapsamaktadır. Bu belirtiler hafif düzeyden başlayıp şiddetli düzeye kadar ilerleyebilmektedir.

Gebelikteki depresyon preterm eylem, pre-eklampsi, zor doğum, doğumda daha fazla cerrahi müdahaleye gereksinim duyma, gebelik haftasına göre küçük fetus, düşük doğum ağırlıklı ve düşük apgar skorlu yenidoğan gibi olumsuz gebelik ve obstetrik komplikasyonlar gibi tablolara yol açabilmektedir. Ayrıca gebelik depresyonu intihar girişimini, postpartum depresyon riskini artırma potansiyeli nedeniyle de çok önem taşımaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde görülen depresyon, hem gebeyi hem de fetüsü uzun dönemde de olumsuz etkilemektedir .

Gebe kadınlarda depresyon görülme sıklığı %5-30 arasında değişmektedir. Gavin ve ark. sistematik review çalışmasında gebelikte DSM IV tanı kriterlerine göre majör depresyon prevalansı %13 olarak görülmektedir. Bowen ve ark. 2006'da Canada da yaptığı çalışmada depresif semptom prevalansını % 27, Lee ve ark. (2007) Hong Kong ta yaptığı çalışmada %37, Faisal curry ve ark. 2009 Brezilya da yaptığı çalışmada %20, İmran ve ark. 2009 Pakistan'da yaptığı çalışmada %42,7 olarak saptanmıştır. Depresyon prevalansı gebelikte haftalarına göre farklılık gösterebilir. Bunevicius ve ark. 2009 Litvanya da yaptığı çalışmada 12-16 hafta arası depresif hastalık prevalansını %6, üçüncü trimesterde ise %4 oranında bulmuştur. Percells 2010 çalışmasında gebeleri ilk ziyaretinde (26-28 haftada) depresyon insidansını %32.1 olarak ikinci ziyaretinde (32-34 hafta) %23.1 olarak bulmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Çakır ve Can (2011) evlilik süresi 1-5 yıl arasında olan gebelerin %22.0'ında, 5 yıldan çok olan gebelerin %43.9'unda depresyon saptanmıştır. Çelik ve ark. (2013) gebelikte depresyon semptomatolojisinin sıklığı %54.8 olarak tespit etmiştir. Bu hastalarda tespit edilen depresyonun şiddeti irdelendiğinde vakaların

%27.6'sında hafif, %17.9'unda orta ve %9.3'ünde şiddetli düzeyde depresyon saptamıştır.

Yapılan araştırmalarda gebelikte görölen depresyon için risk faktörleri olarak; genç yaş, düşük gelir düzeyi, düşük eğitim düzeyi, depresyon öyküsü, düşük ve gebelik sonlandırılması öyküsü, çocukluk çağı cinsel istismar hikayesi, gebelikte eşzamanlı yüksek anksiyete, düşük benlik saygısı ve düşük sosyal destek, gebelik durumunun yarattığı yeni güçlükler ve gereksinimler, fetusla ilgili kaygı ve yüksek ebeveynlik stresi görölmüştür. Bu özelliklere ek olarak düşük özsaygı, sürekli olumsuz yönde düşünme eğilimi, gebelik döneminde sosyal, duygusal destek yetersizliği ve sosyal izolasyonun da etkili olduğu, aile içi şiddet, gebelikte alkol, sigara veya keyif verici madde tüketimi gibi değişkenlerin de rol oynadığı belirtilmektedir.

İngiltere'deki NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Obstetri uzmanlarına ve ebe/hemşirelere depresyonun tanılanması için tüm kadınlara şu soruların yöneltmesini öneriyor.

1. Son bir ay süresince kendinizi sık sık çökmüş, umutsuz, huzursuz hissettiniz mi?
2. Son bir ay süresince sık sık ilgilinizin azalması ya da yaptığınız işlerden zevk alamama durumunu yaşadınız mı?
Bu iki soruya evet cevabı verildi ise 3.soruya geçilir
3. Yaşadığınız bu sıkıntılar yardım ihtiyacınız olduğunuz hissettiriyor mu?

Eğer depresyondan şüphelenildi ise gebeye nazik bir yaklaşımla yaklaşılp, yaşadığı umutsuzluk duygusu, suicidal düşünce varlığı ve diğer semptomlar hakkında detaylı bir sorgulama yapılmalıdır. İhtiyaca göre gebe kadın genel sağlık hizmeti veren birimlere ya da ruh sağlığı merkezlerine yönlendirilmelidir.

Gebelik döneminde hafif düzeyde depresyon yaşayan kadın, herhangi bir müdahaleye gerek kalmadan ya da destekleyici danışmanlık yapılarak iyileşebilir. Orta düzeyde depresyonda uygun süre zarfında iyileşmesi için bilişsel davranış tedavisi ya da antidepresan ilaç tedavisi uygulanır. Şiddetli düzeyde depresyonda ise gebe mutlaka ruh sağlığı birimlerine yönlendirilmelidir. Tedavide bilişsel davranış terapisi, antidepresan tedavisi uygulanır. Elektrokonvulsif terapi bazı şiddetli ve psikotik semptomları olan (halusinasyon, delüzyon vb) depresyonlarda tedavi seçeneği olarak uygulanabilir.

3.3. BİPOLAR DUYGULANIM BOZUKLUĞU

Belirgin psikososyal bozulma ile birlikte yeti yitimine neden olan bipolar bozukluk kronik ruhsal bir hastalıktır. Manik veya karma atak geçiren hastalar bipolar-I bozukluk olarak tanı almakta olup, majör depresif dönemler bulunmasa bile ileride geçirecekleri varsayılır. En az bir majör depresif atak ile en az bir hipomanik atak geçiren ve manik ya da karma dönemleri olmayan hastalar bipolar-II bozukluk tanısı alırlar. Retrospektif

çalışmalarda bipolar bozukluğun ilk işaretlerinin genellikle 15-19 yaşlarında gözlemlendiği rapor edilmiştir. Çalışmalar hastaların %50'sinden fazlasında ilk semptomların 19 yaşından önce olduğunu göstermekte ve tanı konulduğunda uzun zaman geçmiş olduğunu ortaya koymaktadır.

Çocuk doğurma çağındaki 100 kadından 1'i bipolar affektif bozukluğuna yakalanmaktadır. Bipolar bozuklukta sıklık açısından cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık olmamasına karşın hastalık seyrinin kadınlarda daha problemli olduğu söylenebilir . Bipolar bozukluğu olan kadınlar perinatal dönemi depresif olma eğilimindedir ve gebelikte bir kez yaşandığı zaman sonraki gebeliklerde nüksetme olasılığı daha yüksektir. Annagür ve ark. (2013) Türkiye'nin üç farklı bölgesinde yaptığı çalışmada bipolar bozukluğu olan kadınların %18.2 gebelik döneminde en az bir kez atak geçirdiklerini belirtmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların %10 nu, hastalık nedeniyle yeterli prenatal bakım alamadıklarını, %21.6'sı ise atak geçirdikleri veya ilaç kullandıkları için bebeklerini emziremediklerini, %25.1'i hastalık nedeniyle yenidoğan bebeklerine bakamadıklarını ve %2.2'si atak sırasında yeni doğan bebeklerine zarar verme eylemi gösterdiklerini belirtmiştir. Bipolar bozukluğu olan gebeler için, birinci basamak sağlık hizmetleri, mental sağlık hizmetleri ve obstetri hizmetleri arasında kombine edilmiş bir yaklaşım başarılı yönetimin anahtarıdır.

3.4. ŞİZOFRENİ

Şizofreni donuk duygulanım ve irade eksikliği ve önemli mesleki ve sosyal işlev bozukluğu gibi negatif ve psikotik semptomlarla karakterize ciddi ve kalıcı ruhsal hastalıktır. Şizofreni, kadınların yaklaşık % 1-2'sinde görülür. Şizofreni olan kadınlarda gebelikte; erken doğum, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, plasental anomaliler, antenatal hemoraji, özellikle kardiyovasküler sisteme ait konjenital anomaliler ve postnatal ölüm insidansında artış gibi çeşitli olumsuz sonuçlar görülebilmektedir. Ayrıca gebelik sırasında şizofreni tedavi edilmediği takdirde, annenin kendini yaralaması, doğum öncesi bakım reddiyle sonucu gebeliğin reddi, yenidoğanı öldürme gibi hem anne hem de bebek üzerinde yıkıcı etkileri de olabilir. Şizofreni de diğer ruh hastalıklarında olduğu gibi iyi bir perinatal bakım için, özel mental bakım hizmetleri ve obstetrik bakım hizmetlerinin birlikte yürütülmesi esastır.

Tablo1: Gebelik Çıktılarına Psikiyatrik Hastalığın Etkisi

Hastalık	Teratojenik Etkileri	Sonuca Etkisi		Tedavi seçenekleri
		Obstetrik	Neonatal	
Anksiyete hastalıkları	Yok	Foresepsle doğum, uzamış /hızlanmış doğum eylemi, fetal distres, preterm doğum ve spontan abortus insidansını artma	Gelişim skorlarında ve adaptasyonda azalma, 2 yaş zihinsel gelişimde yavaşlama	benzodiazepinler antidepresanlar psikoterapi
Majör depresyon	Yok	Düşük doğum ağırlığı insidansında artma , fetal gelişimde yavaşlama ve doğum sonu komplikasyonları	Yenidoğan kortizol ve katekolamin düzeyleri artış, bebekte huzursuzluk, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatış oranında artış	antidepresanlar psikoterapi ECT
Bipolar bozukluk	Yok	major depressiona bakınız	major depressiona bakınız	lityum Antikonvülsanlar antipsikotikler ECT
Şizofreni	Konjenital malformasyonlar, özellikle kalp-damar sisteminde	Preterm doğum düşük doğum ağırlığı, Adolesan gebelik, plasental anormallikler, ve antenatal hemoraji insidansında artış	Postnatal ölüm oranlarında artış	antipsikotikler

3.5. GEBELİKTE PSİKİYATRİK TEDAVİ

Kadın için en uygun olan yaklaşım gebelik planlanmadan önce obstetri ve ruh sağlığı uzmanı ve hasta arasında ortak karar verilmesidir. **Eğer** mümkünse, bakımı kolaylaştırmak için obstetri uzmanı, ruh sağlığı uzmanı, birincil sağlık kuruluşu personeli ve pediatri uzmanını da kapsayan multidisipliner bir yönetim tavsiye edilir. Gebelikte psikiyatrik hastalık tedavisi için birden fazla ilaç yerine, tek ilacın yüksek dozu tercih edilir. İlaçların değiştirilmesi fetüs için riski arttırmaktadır. Hastalık riskini en aza indirmek için ilaç seçiminde, ilacın önceki gebelik kullanımları ve üreme sağlığı üzerine güvenli kullanımı yönelik geçmiş çalışmalar temel alınmalıdır.

3.5.1. ANTİDEPRESANLAR

Gebelikte antidepresanlar ilgili çoğu veri, seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRIs) (floksetin, sertralin, sitalopram ve paroksetin) kullanımından elde edilir. Genel olarak, gebelikte ya da emzirme sırasında antidepresan kullanımının teratojenik etkileri üzerine kanıtlar sınırlıdır. Gebeliğin erken dönemlerinde SSRI kullanımı hakkındaki güncel verilerde hem genel hem de özel malformasyonların oluşum riski hakkındaki bilgiler çelişkilidir. Bazı araştırmacılar özellikle, paroksetin kullanımının kardiyak defekt riskinde küçük bir artış saptamışlardır. Bu risk, 1000 doğumda 2'den kadardır bu nedenle majör teratojenler olarak kabul edilmez. Gebeliğin geç döneminde SSRI kullanımı ile yenidoğanda tetani, hafif solunum sıkıntısı, geçici takipne, zayıf ağlama, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış arasında ilişkili bulunmuştur. Antidepresan ilaçlar depresyon tedavisinin temel dayanağı olmasıyla birlikte kişilerarası psikoterapi ya da bilişsel davranışçı terapi gibi kişiye özgü planlanmış psikoterapiler hafif, orta şiddette depresyonun tedavisinde ve için etkilidir. Elektrokonvulsif terapi majör depresyonun tedavisinde kullanılan başka bir yöntemdir ve gebelikte kullanımı güvenlidir.

3.5.2. LİTYUM

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan lityumun gebelik süresince kullanımına ilişkin bazı riskler söz konusudur. Bir metaanaliz sonucunda gebelikte lityum kullanmaya bağlı kardiyak malformasyon risk oranı 1.2-7.7 olarak, genel konjenital malformasyon için risk oranı 1.5-3 olarak belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda gebelikte lityum kullanımı ile fetüs ve neonatalde kardiyak aritmi, hipoglisemi, nefrojenik diabetüs insipitus, polihidroamniyozis, troid fonksiyonlarında geçici değişiklikler, erken doğum riski arasında ilişki bulunmuştur.

Lityum ile tedavi edilen gebelik planlayan kadınlara yönelik tedavi rehberi önerisi aşağıdaki gibidir.

1. Hafif ve seyrek ataklar yaşayan kadınlarda gebelikten önce lityum tedavisi yavaş yavaş azaltılıp bırakılmalıdır.
2. Daha şiddetli atakları olan ve kısa süre içinde nüks etme riski orta düzeyde olan kadınlarda gebelik öncesi lityum aşamalı olarak azaltılmalı fakat organogenezis sonrası yeniden ilaca başlanmalıdır.
3. Özellikle şiddetli ve sık atakları olan kadınlarda lityum tedavisine gebelik boyunca devam edilmeli ve hasta riskler yönünden bilgilendirilmelidir. Fetal kardiyografi ile fetal değerlendirme ilk trimesterde lityum kullanan kadınlarda uygulanmalıdır.

3.5.3. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Antiepileptik ilaçlar sadece epilepsi tedavisinde değil, nörolojik hastalıklar (travma, baş ağrısı ve nöropatik ağrı) ve psikiyatrik bozukluklar (şizofreni, bipolar ve anksiyete bozuklukları) gibi uzun süreli tedavi gerektiren hastalıklarda kullanıldığı için üreme çağındaki kadınları

etkilemektedir. Valproat (VPA), Bipolar Bozukluğun, mani dönemlerinin sağaltımında ve koruyucu sağaltımda yaygın olarak kullanılmaktadır. Valproatın gebelikte kullanılması teratojenik etki göstermektedir. Gebelik sırasında valproat kullanımı fetüste iskelet anomalileri, lumbosakral meningo-myelosele, nöral tüp defekti, konjenital kalp defektleri, eklem deformiteleri, nörogelişimsel kusurlara neden olabilmektedir. Ayrıca valporata maruz kalan çocuklarda sözel IQ düzeylerinin diğer anti-epileptiklere maruz kalan çocuklardan ve toplumdan daha düşük olduğu saptanmıştır. Valporatın toksik etkilerinin folik asit eksikliği ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Folik asit alımının nöral tüp defekti oluşma riskini azalttığı bilinmekle birlikte ne kadar koruyucu etkisi olduğu bilinmemektedir. Bir diğer anti-epileptik olan karbamazepinin gebelikte kullanılması teratojenik etki göstermektedir.

3.5.4. ANTİPSİKOTİKLER

Gebelikte antipsikotik ilaç kullanımı son yıllarda üzerinde fazlaca durulan konulardan biridir. Ancak şizofren gebelerde, gebelik sonuçları açısından antipsikotik ilaçların güvenliği hala belirsizliğini korumaktadır. Antipsikotik ilaç kullanımı bırakılan şizofren gebelerde atak yaşama olasılığı yüksektir. Bu durum gebeyi ve fetüsü antipsikotik ilaçların kullanımına ilişkin risklerden daha fazla risk sokabilir. Bu nedenle genellikle iyi tolere edilebilen ve şizofreninin negatif belirtileri yönetmede daha etkili olan atipik antipsikotikler (örn. klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve aripiprazol) psikotik bozukluklar için birinci basamak ilaçlar olarak tipik psikotik ilaçların yerini almıştır. Ayrıca atipik antipsikotikler bipolar bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk ve tedaviye dirençli depresyon için kullanımını giderek artmaktadır.

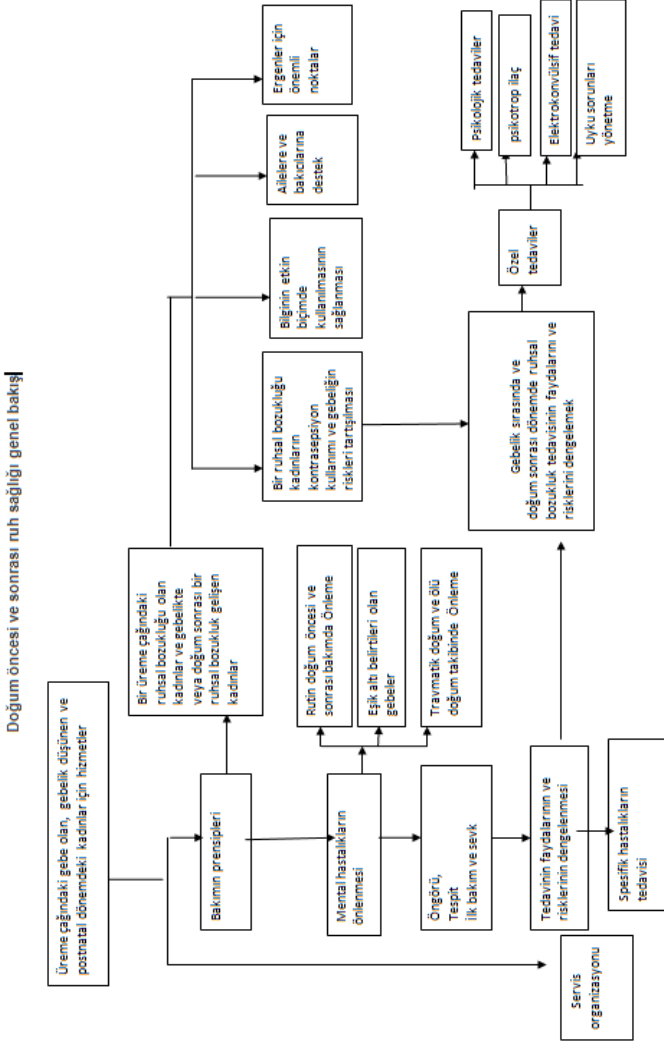
Atipik antipsikotiklere maruz kalan bebeklerde anomali riski üzerine yapılan araştırmalar az olmakla birlikte Prospektif ve retrospektif iki çalışmada atipik antipsikotiklerin doğumsal kusur oluşturmalarının hafif ve nonspesifik olduğu, dolayısı ile teratojenik risk ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Lin ve ark 2010 yaptığı çalışmada tipik antipsikotik ilaç alan gebe şizofrenler antipsikotik ilaç almayan gebelerle karşılaştırıldığında preterm eylem riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada gebelik süresince atipik psikotik ilaç kullanan kadınlarla, psikotik ilaç kullanmayan kadınlar arasında düşük doğum ağırlığı, preterm doğum riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

3.5.5. ELEKTROKONVÜLSİF TERAPİ

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), hastanın başındaki belli noktalara yerleştirilen elektrotlar yolu ile uygulanan bir dizi kısa, kontrollü elektrik akımı ile 'beyinde epileptik nöbet' oluşturulması esasına dayanan bir psikiyatrik tedavi yöntemidir. EKT, hastanın beyninden 0.1-0.5 saniye süreyle 80-170 voltluk elektrik akımı geçirmek suretiyle grand mal tipi konvülsiyon ortaya çıkarılarak yapılan bir tedavidir.

EKT'nin bazı biyolojik etkileri antidepresan ilaçlarla benzerlik gösterse de, arada klinik ve fizyolojik açıdan önemli farklar vardır. EKT'nin mani ve deliryum gibi antidepresan ilaçların hiç kullanılmadığı durumlarda da etkili olması bunun kanıtı olarak değerlendirilmektedir EKT genellikle güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ortalama mortalite % 0.02-0.04 olarak bildirilmektedir. En önemli morbidite ise bellek bozukluğu ve konfüzyon olsa da, bu durum kendiliğinden tamamen düzelir. Baş ağrısı, kas ağrıları, bulantı, dalgınlık, yorgunluk, iştahsızlık ve amenore minör morbiditelerindedir. Tedavi nedeniyle gelişen yapısal beyin hasarı gösterilememiştir. Gebeliğin tüm dönemlerinde ve doğum sonrasında uygulanabilir, hatta ilk seçenek olduğu ileri sürülmektedir. Gebeliğin son üç ayında EKT güvenli bir yöntem olup, bazı merkezlerde tedavide ilk seçenektir. Ancak uterusun basısı nedeniyle artan karın içi basınç ve mide boşalımının yavaşlaması nedeniyle gebeler anestezi altında aspirasyon riski taşımaktadırlar. Bu hastalarda entübasyon gerekebilir. Erken eylem veya uterus kontraksiyonu olanlarda, gebeliğin son üç ayında, tokolitik tedavinin yanı sıra uterus kontraksiyonlarını azalttığı bilinen sevofluran anestezisi önerilmektedir. Gelişen anestezi teknikleri EKT'nin etkinliğini ve güvenliğini artırmıştır.

3.6. GEBELİKTE PSİKİYATRİK HASTALIKLIĞI OLAN KADINLARA HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI



Kaynak: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/antenatal-and-postnatal-mental-health/antenatal-and-postnatal-mental-health-overview>

Gebelik ve doğum sonrası dönemde ruhsal bozukluklar, anne ve bebeğinin yanı sıra gebe kadının eşi ve diğer aile üyelerinin sağlığı ve refahı olumsuz yönde etkileyerek ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle tedavi ve bakımda bütüncül yaklaşımla bireyleri/ailenin ihtiyaçları ve tercihleri göz önüne alınmalıdır .

1. Önleme

Rutin doğum öncesi önleme

Gebelik ve doğum sonrası dönemde kadında ruhsal bozukluk gelişme olasılığını azaltmak için tasarlanmış Psikososyal müdahaleler (örneğin, grup psikoeğitimi), rutin doğum öncesi ve sonrası bakımın bir parçası olmalıdır.

Eşik altı belirtileri olan gebelerde önleme

Gebede depresyon ve/veya anksiyete belirtilerin var olduğu ancak bu belirtilerin hastalık tanısı koyduracak düzeyde olmadığı fakat gebenin kişisel ve toplumsal fonksiyonlarını olumsuz etkilediği durumlar örnek verilebilir. Depresyon/anksiyete öncesi dönemde olan gebelere kısa süreli (4-6 seans) kişiler arası terapi ya da bilişsel davranışsal terapi gibi sosyal destek sağlanarak hastalık belirtileri ortadan kaldırılarak, hastalık önlenebilir.

Travmatik doğum ve ölü doğum takibinde önleme

Travmatik doğumu takiben kadına rutin bir formal bilgi alma önerilmemektedir. Kadın doğum hemşireleri, travmatik doğum sonrası kadını destekleyerek duygu ve düşüncelerini ifade etmesi için cesaretlendirmeli, aile ve arkadaş desteğini bakıma katmalı ve doğumun kadının partneri üzerindeki etkileri de değerlendirmelidir. Rutinde ölü doğum gerçekleştirmiş ya da doğumdan kısa bir sonra bebeği ölmüş kadın bebeği görmesi ya da elinde tutması için teşvik edilmez. Primer ve sekonder bakım için kadına randevu ayarlanmalıdır.

2. Ruhsal bozuklukların tahmini, tespit ve başlangıç yönetimi

Sağlık personellerinin (hemşire, ebe, kadın-doğum uzmanı vd.) gebelik ya da postnatal bakım süresince rutin kontrolleri sırasında mental hastalığı olan veya risk altında olan kadınları tespit etme için fırsatı vardır. Sağlık profesyonelleri kadının mental sağlık durumunun, fetüs ya da çocuğun gelişimi, eşinin ve ailesinin üzerinde oluşturabileceği etkinin farkında olmalıdır.

Kadın ilk başvuruda dahil sağlık hizmetlerine her başvurduğunda sağlık çalışanları kadının mental sağlığı hakkında bilgi almalıdır. Antenatal veya postnatal dönemdeki kadın sağlık kuruluşuna ilk başvurduğunda ebe/hemşire ve diğer sağlık personelleri şu konuları araştırmalıdır.

- Şu anda veya geçmişte şizofreni, bipolar bozukluk, psikoz ve ciddi depresyonunda dahil olduğu mental hastalık varlığı
- Bir psikiyatrist / uzman mental sağlık ekibi tarafından yataklı bakımı dahil olmak üzere önceki tedavileri

- perinatal mental hastalığın aile öyküsü

Ayrıca sağlık personeli Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği (EDSDÖ), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD), Hasta Sağlık Anketi-9 ile depresyona yönelik ileri değerlendirme yapılabilir.

Ebe/hemşire kadında gebelik ya da postpartum dönemde kadında ruhsal bozukluk tespit ederse hastalığın şiddetine göre kadına danışmanlık yapılarak genel sağlık üniteleri/ spesifik mental sağlık ünitelerine/ perinatal mental sağlık ünitelerine sevki sağlanmalıdır .

3. Gebelik ve doğum sonrası dönemde ruhsal bozukluğu olan tüm kadınlar için bakım prensipleri

Kontrasepsiyon ve Gebeliğin Risklerinin Tartışılması Ve Etkin Bilginin Sağlanması

Gebelik sırasında ve/veya doğum sonrası dönemdeki bir ruhsal bozukluğunun gebelik süresince olan seyri, tedavisi ve bakımı hakkında bilgi verilmesi, kadın, aile üyeleri, partneri ve sağlık profesyonelleri arasında anlayış ve işbirliğini kolaylaştırır.

Gebeliği planlayan ya da gebe olan ruhsal bozukluğu olan kadın ya da gebelik sırasında ilk kez ruhsal bozukluk gelişen kadına; hastalığı, tedavisi, gebeliğin fetüs ve kendi sağlığı üzerine etkisini hakkında kültürel değerlerini de göz önüne alarak bilgilendirilmelidir. Verilecek bilgi ilaçların doğru kullanımı ve yan etkileri dahil olmak üzere tedavi ve bakımın her aşamasını kapsamalıdır. Sağlık profesyonellerinin kadın ile güvene dayalı bir ilişki geliştirmek için kadının için uygun olan yerde partneri, aile üyeleri ve bakım vericisi de kabul edebilir.

Bilgi verme esnasında özellikle, şunlara dikkat etmek gerekir.

- kadının fikirlerini, kaygılarını ve beklentilerini araştırılmalı ve düzenli olarak konularda ona anlayıp anlamadığını kontrol edilmelidir.
- kadının partneri, aile üyelerinin, bakıcıların kadını destekleyici rolleri tartışılmalı
- ruhsal hastalık ile ilgili olarak damgalanma ve utanç konularında duyarlı olunmalıdır

Hemşire/Ebe doğum kontrolünü ve gebelik riskleri (kullandığı ilaçların durdurulması veya değiştirilmesinin ortaya çıkaracağı riski, fetüs için riskleri, hastalığın nüks etme riski gibi) tartışmalı. Bir ruhsal bozukluğu olan ve/veya psikotrop ilaç kullanan üreme çağındaki tüm kadınlar doktorları ile gebelik planlarını tartışmak için teşvik edilmelidir .

Partnerin, bakım vericini ve ailenin desteklenmesi

Gebelik süresince ya da postpartum dönemde mental rahatsızlığı olan kadının bakım vericisinin, eşinin ve ailesinin ihtiyaçlarını değerlendirmek için adresinde ziyaret etmelidir. Şunlara dikkat edilmelidir.

- Aile üyelerinin, bakmakla yükümlü olduğu diğer çocukların ve infantın refahı
- Partneri, bakım vericisi ve diğer aile üyelerinin ilişkilerde mental hastalığın etkisi

Gebelikte ve/veya doğum sonrası dönem ruhsal bozukluğu olan kadınlara, sağlık personelleriyle işbirliği içinde olarak kendi tedavi ve bakımlarında hakkında bilinçli kararlar verme fırsatı tanınmalıdır. Sağlık çalışanları, kadınlar, eşleri, aileleri ve kadının bakımını üstlenen kişiler arasında iyi bir iletişim esastır. Tedavi, bakım ve bilgi verirken kadının kültürel değerleri göz önüne alınmalıdır. Bakımı üstlenen kişi ve yakınları (kadın onları dışlamadıkça) kadının bakım ve tedavisi hakkında kararlara katılma fırsatına sahip olmalıdır. Bakım vericiler ve yakınları da ihtiyaç duydukları bilgi ve destek verilmelidir.

Gebelikte döneminde görülen psikiyatrik rahatsızlıklardan yönelik, depresyon için Kendi kendine giyinme/kendine özen göstermede eksiklik, Etkisiz baş etme, Sosyal izolasyon, Defonksiyonel acı çekme, Kronik düşük benlik saygısı, Etkisiz aile içi baş etme, Güçsüzlük, Düşünce süreçlerinde bozulma, Cinsellik örüntülerinde etkisizlik, Uyku örüntülerinde rahatsızlık, Ebeveynlik rol çatışması, Kendine ve fetüse zarar verme riski, Spirütüel distres Sağlığı sürdürmede değişim, Beden gereksiniminden az beslenme, Beden gereksiniminden fazla beslenme,vb.

Bipolar bozukluk için, yeteneklerini büyük görmeye bağlı savunucu baş etme, Kendine aşırı güvenmeye bağlı sosyal etkileşimlerde bozulma, başkalarına ve fetüse yönelik şiddet riski, Hiperaktiviteye bağlı uyku örüntülerinde rahatsızlık, Düşünme süreçlerinde bozulma, Sözel iletişimde bozulma, Lityum tedavisine sekonder sodyum atılımında bozulmaya bağlı sıvı volüm eksikliği riski, tanımlanan rejimi uymada güçlük, aile içi süreçlerde bozulma

Sizofrenik bozukluklar için; delüzyonel düşüncelere ya da halüsinasyonlara yönelik tepkilerine bağlı kendine/fetüse ve başkalarına yönelik şiddet riski, anlamsız ve mantılı olmayan konuşma örüntüsüne ve ilaçların yan etkilerine bağlı sözel iletişimde bozulma, hatalı yargılama, kendi kendine aktivite başlatamama ve uzun süren hastalığın sonucu becerilerin kaybına bağlı kendi/evinin bakımını sağlamada yetersizlik gibi hemşirelik tanıları için hemşirelik sürecini uygulamalı ve gebelik izlemlerini düzenli bir şekilde yapmalıdır. Anne adayında ortaya çıkabilecek fiziksel ve duygusal sorunlara karşı önlem alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kuğu, N., Akyüz, G. (2001), Gebelikte Ruhsal Durum, C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi, 23 (1):61-64.
2. Taşpınar, A. (2008) Normal Gebelik, ed A. Şirin içinde, Kadın Sağlığı,1. Baskı, İstanbul, Bedray Basın Yayıncılık, , 465-466.
3. Murray, S.S., McKinney, E.S. (2006), Foundations of Maternal-Newborn Nursing, 4. Edition, USA, Saunders Elsevier, 151-171.
4. Davidson, M.R., London, M.L, Ladewing, P.A.W. (2008), Olds' Maternal-Newborn Nursing&Women's Health Across the Lifespan, 8. Edition, New Jersey, Pearson, , 326-327.
5. http://womensneuroscience.stanford.edu/wellness_clinic/Pregnancy.html (erişim tarihi:11.10.2018)
6. Bussel, J.C.H., Spitz, B., Demyttenaere, K. (2006), Women's Mental Health Before,During and After Pregnancy: A Population-Based Controlled Cohort Study, BIRTH ,33(4):297-302.
7. Satyanarayana, V.A., Lukose, A., Srinivasan, K. (2011), Maternal Mental Health in Pregnancy and Child Behavior, Indian Journal of Psychiatry, 5(4): 351-361.
8. Kent, A. (2008), Psychiatric disorders in pregnancy, Obstetrics, Gynecology and Reproductive medicine, 19(2) 37-41.
9. Lee, A.M., Lam, S.K., Sze Mun Lau, S.M., Chong. C.S., Chui, H.W., Fong, D.Y. (2007), Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression, Obstet Gynecol, 110:1102-1112.
- 10.
11. Faisal-Cury, A., Rossi- Menezes, P. (2007), Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample, Arch Womens Ment Health, 10:25-32.
12. Parcells, D.A. (2010), Women's mental health nursing: depression, anxiety and stress during pregnancy, J Psychiatr Ment Health Nurs. 17(9):813-820.
13. <http://www.bakirkoyruhsinir.gov.tr/tr/guncelbilgiler/psikiyatri/anksiyete-bozukluklari> (erişim tarihi:11.10.2018)
14. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR). (E.Köroğlu, Çev.) Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2001.
15. Güdücü, N., Kayan, B. Ö., İşçi, H., Başgül Yiğiter, A., Dunder, İ. (2013), Sezaryenle ve Normal Doğum Yapan Kadınlarda Postpartum Posttravmatik Stres Bozukluğu, JOPP Dergisi, 5(3):114-117.
16. Yeşilçiçek Çalık, K., Aktaş, S. (2011), Gebelikte Depresyon: Sıklık, Risk Faktörleri ve Tedavisi, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar; 3(1):142-162.
17. Marakoğlu, K., Şahsivar, M.Ş. (2008) Gebelikte Depresyon, Türkiye Klinikleri Med.Sci 28:525-532.
18. Bowen, A., Muhajarine, N. (2006), Prevalence of antenatal depression in women enrolled in an outreach program in Canada. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 35:491-498.
19. Lee, A.M., Lam, S.K., Sze Mun Lau, S.M, Chong, C.S., Chui, H.W., Fong, D.Y. (2007), Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression, Obstet Gynecol, 110:1102-1112.
20. Imran, N. (2009). Screening of antenatal depression in Pakistan: Risk factors and effects on obstetric and neonatal outcomes, Asia-Pacific Psychiatry, 2:26-32.
21. Bunevicius, R., Kusminskas, L., Bunevicius, A., Nadisauskiene, R.J., Jureniene, K., Pop, V.J. (2009), Psychosocial risk factors for depression during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand, 88:599-605.

22. Çakır, L., Can, H. (2011), Gebelikte Sosyodemografik Değişkenlerin Anksiyete ve Depresyon Düzeyleriyle İlişkisi, *Turkish Family Physician* 3:2 36-42.
23. Çelik, F., Nadirgil Köken, G., Yılmaz, M. (2013), Gebelikte Depresyon Semptomlarının Sıklığı ve Depresyon Gelişimini Etkileyen Faktörler, *Anatol J Clin Investig*, 7(2):110-117.
24. Leigh, B., Milgrom, J. (2008), Risk Factors For Antenatal Depression, Postnatal Depression And Parenting Stress, *BMC Psychiatry*, 8 (24): 1-11.
25. Yıldız H, (2011), Gebelikte Psikososyal Sağlığı Değerlendirme Ölçeği Geliştirme Çalışması Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 4,(1) 63-74.
26. Arguvanlı, S., Taşçı, S. (2013), Bipolar bozuklukta bakım verenlerin sorunları, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 1(1) 21-30.
27. Köroğlu E, Güleç Ç, Şenol S. (2007). *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara, HSM Basın Yayın.
- 28.
29. Hauser, M., Pfennig, A., Özgürdal, S., Heinz, A., Bauer, M., Juckel, G. (2007) Early recognition of bipolar disorder. *European Psychiatry*; 22: 92-98.
30. Annagür, B.B, Zincir, S.B., Bez, Y., İnanlı, I., Şahingöz, M., Ateş, N., Alpak, G. (2013), İki Uçlu Bozukluğu Olan Kadınların Sosyal ve Üreme Yaşamları: Türkiye'den Tanımlayıcı Bir Çalışma, *Journal Of Mood Disorder*;3(1):11-16.
31. ACOG Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation, Summer 2009, Vol. VII, No. 3385-400
32. Rabheru, K. (2001), The use of electroconvulsive therapy in special patient populations. *Can J Psychiatry* 46:710 -719.
33. Cassinaa, M., Dilaghib, A., Di Gianantonio, E., Cesaric, E., De Santisc, M., Mannaionid, G., Pistelli, A., Clementia, M. (2013). Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: Teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment, *Reproductive Toxicology* 39: 50- 57.
34. Spina, E., Perugi, G. (2004). Antiepileptic drugs: Indications other than epilepsy. *Epileptic Disord*, 6: 57-75.
35. Nicolai, J., Vles. J.S.H., Aldenkamp, A.P. (2008), Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: A critical review directed at structural study-bias *Journal of the Neurological Sciences*, 271: 1-14.
36. Mertens, C., Floris, M., Lecompte, D., De Nayer, A. (2003), Pregnancy, Lactation and Treatment With Antipsychotic Drugs, *International Congress on Schizophrenia Research 20.Therapeutics: Psychosocial Trials* pp 325
37. Çetin, M. (2011), Gebelikte Psikotrop İlaç Kullanımı: Bir Güncelleme Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 21 (2):161-173.
38. Lin, H.C, , Chen, I, J, Chen, Y.H, Lee, H.C., Wue, F.J. (2010) Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophrenia Research* (116):55-60.
39. Dönmez. Ç.F., Yılmaz, M. (2011), Elektrokonvülsif Tedavi ve Hemşirelik Bakımı, *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2 (2):80-89.
40. Kıvrak, Y., Ülker, K., Gündüz, S., Arı, M. (2011), Gebelikte Elektrokonvülsif Tedavi, *Kafkas J Med Sci.* 1(3):133-138.
41. Antenatal and postnatal mental health, Clinical management and service guidance NICE clinical guideline 45, April 2007
42. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/antenatal-and-postnatal-mental-health/antenatal-and-postnatal-mental-health-overview> Erişim tarihi 14.11.2018
43. Carpenito, L.J. (2005), *Hemşirelik Tanıları El Kitabı*, Erdemir F (Çev.), Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri II. Baskı

44. Koyun, A., Taşkın, L., Terzioğlu, F. (2011), Yaşam Dönemlerine Göre Kadın Sağlığı ve Ruhsal İşlevler: Hemşirelik Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* ;3(1):67-99.
45. Sabancıoğulları, S., Ata, E.E., Kelleci, M., Doğan, S. (2011), Bir psikiyatri kliniğinde hemşireler tarafından yapılan hasta bakım planlarının fonksiyonel sağlık örüntüleri modeli ve NANDA tanılarına göre değerlendirilmesi, *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2(3):117-122.

DİSPEPSİYE YAKLAŞIM

Selami İlgaz KAYILIOĞLU ¹



Dispepsi sözcüğü antik Yunancadan köken almaktadır ve yaklaşık olarak "sindirmesi zor" anlamına gelmektedir. Günümüz tıbbında dispepsi sözcüğü hastalar tarafından genellikle epigastrik bölge ve flank bölgelerinde meydana gelen semptomları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu semptomlar arasında yanma hissi, ağrı, rahatsızlık hissi, şişkinlik hissi, dolgunluk hissi, bulantı ve kusma sayılabilir. Dispeptik semptomlar oldukça geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilen ve hastaların zaman zaman tarif etmekte, bilim insanlarının da sınıflandırmakta zorlanabildiği öznel yakınmalardır. Toplumda görülme sıklığı %40 civarlarındadır (El-Serag, 2004).

Dispeptik yakınmalar başta mide ve duodenum olmak üzere gastrointestinal sistemin organik bozukluklarına bağlı olabileceği gibi, işlevsel bozukluklardan da kaynaklanıyor olabilir. Dispepsiye neden olabilecek organik bozukluklar arasında en ürkütücüsü kuşkusuz üst gastrointestinal sistem (GİS) maligniteleridir. Başta mide adenokarsinomu olmak üzere üst GİS malignitelerinde tek haberci dispepsi olabilmektedir. Bu nedenle dispeptik yakınmalara yaklaşımda olası bir organik ya da işlevsel bozukluğun ortaya konup gerekli tedavinin verilmesinin yanı sıra, olası bir malign sürecin akılda tutularak, yüksek riskli hastalara uygun tanısal yaklaşımın sergilenmesi oldukça önemlidir.

Özetle dispepsiler organik dispepsi ve işlevsel dispepsi olarak ikiye ayrılır.

Organik Dispepsi

Dispepsinin organik sebepleri arasında peptik ülser hastalığı ve gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) başta gelmektedir. Maligniteler de dispepsinin organik sebepleri arasında sayılmalıdır, ancak görülme sıklıkları çok daha düşüktür. Peptik ülser hastalığında mide veya duodenumda ülserasyonlar meydana gelmekte ve bu lezyonlar dispeptik yakınmalara sebep olmaktadır. Peptik ülser hastalığın meydana gelmesinde etkili olan iki önemli faktör *Helicobacter pylori* ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). *H pylori* aynı zamanda mide kanseri gelişiminde de rol oynamaktadır. GÖRH ise, mide içeriğinin özefagusu geri kaçışı sonucu özefagus mukozasında harabiyete yol açması olarak tanımlanabilir. Özefagus mukozasında oluşan erozyon alanları genellikle retrosternal yanma ile birlikte olmak üzere dispeptik yakınmalara neden olabilir. Bunun yanında özefagus mukozasının normal olduğu ancak dispeptik yakınmaların bulunduğu GÖRH olguları da oldukça sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu hasta grubunda 24 saatlik pH monitörizasyonu yapılarak GÖRH tanısına ulaşılabilmektedir. Ayrıca GÖRH'ün bir komplikasyonu olarak özefagus mukozasında intestinal metaplazi (özefagus mukoza epitelinin yassı epitelden silindirik epitele dönüşmesi) gelişmesiyle karakterize Barrett Özefagus da, geri dönüşümsüz ve premalign bir lezyon olarak dispeptik yakınmalarla karşımıza çıkabilmektedir.

Peptik ülser hastalığı, GÖRH ve malignitelerin araştırılmasında özefagogastroduodenoskopi, yani üst GİS endoskopisi önemli bir yer

tutmaktadır. Endoskopi yapılan dispepsi hastalarının yaklaşık %20'sinde özefajit, %10'unda peptik ülser hastalığı, %2'sinde Barrett özefagus ve %1'inde malignite tespit edilebilmektedir. Hastaların yaklaşık beşte birinde ise endoskopik bulgu olmadığı halde GÖRH bulunmaktadır. Peptik ülser hastalığının dışında, gastrit ve duodenitin dispepsiyle bire bir ilişkili olmadığı; GÖRH yokluğunda ise hiatal hernilerin genellikle asemptomatik olduğu görülmüştür (Moayyedi, 2006)

Özetle, dispeptik yakınmalarla gelen hastaların yaklaşık 70'inde endoskopik incelemelerinde organik patolojiye rastlanmamaktadır. Bu hastaların yaklaşık üçte birinde endoskopi-negatif GÖRH saptanabilirken, dispepsi hastalarının yarıya yakınında herhangi bir organik bozukluk bulunmamaktadır. Bu durum dispepsiye neden olan işlevsel bir sorunun varlığını düşündürmüş ve İşlevsel (Fonksiyonel) Dispepsi kavramı ortaya çıkmıştır.

İşlevsel (Fonksiyonel) Dispepsi

Küresel çapta yapılmış bir çalışmada toplumda işlevsel dispepsi sıklığının %10 ile %30 arasında olduğu raporlanmıştır (Mahadeva, 2006). İşlevsel dispepsi tanımı, nesnel bir sebebe bağlanamamış tüm dispepsi olgularını tanımlar. İşlevsel dispepsi için tanı kriterleri; son üç ayda devam etmiş, en az 6 ay önce başlamış, yemek sonrası rahatsız edici doluluk hissi ve/veya erken doyma ve/veya epigastrik ağrı ve/veya epigastrik yanma olmasına karşın yapısal bir hastalık bulunamaması olarak tanımlanmıştır (Stanghellini, 2016). İşlevsel dispepsinin sebepleri henüz belirsizdir. Psikojenik ve organik birçok nedenin bir arada rol oynadığı tahmin edilmektedir. Belki de bu nedenle, fizik muayene ve klinik değerlendirmenin işlevsel ve organik dispepsi ayrımını yapmadaki katkısı oldukça sınırlıdır. Retrosternal yanma - GÖRH ikilisinin bile tam bir bağlılık göstermediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Dispepsi hastalarında uzman hekimlerin klinik muayeneyle organik dispepsiyi ancak %59-86 hassasiyet ve %63-71 özgüllük değerleriyle tespit edebildikleri gösterilmiştir (Moayyedi, 2006).

İşlevsel dispepsinin fizyopatolojisinde gastroduodenal motor ve duysal disfonksiyon, mukoza yapısındaki değişiklikler, hafif düzey immün aktivasyon ve barsak-beyin aksında oluşan bir regülasyon bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir. İşlevsel dispepsisi olan hastaların dörtte birinden fazlasında mide boşalmasında gecikme olduğu ortaya konmuştur. Yine hastaların üçte birinde midenin gıda girişi sonrası verdiği gevşeme yanıtında yetersizlik olduğu bilinmektedir. Erken doyma şikâyeti olan hastalarda duodenum mukozasında eozinofili görülmesi; stres, asit maruziyeti, sigara kullanımı ve gıda allerjilerinde duodenum mukozasının savunma işlevinde gözlenen bozulmalar da işlevsel dispepsi etyolojisini açıklama yönünde atılmış adımlar olarak sayılabilir (Stanghellini, 2016). Bunların yanında, *H pylori*'nin de işlevsel dispepside rol oynadığı bilinmektedir. Başarılı eradikasyon sonrası semptomları tamamen kaybolan hastaların varlığı bunun kanıtı olarak kabul edilmektedir (Suzuki, 2013).

Özellikle anksiyete, depresyon ve nevrozun dispepsiyle ve hatta işlevsel dispepsiyle ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bunların yanında fizik ve duygusal stresin dispepsiyle ilişkisi bilinse de, bu etkinin organik sebepler üzerinden ortaya çıkıp çıkmadığı henüz ortaya konmamıştır (Henningsen, 2003).

Dispepsi Epidemiyolojisi

Toplumun yaklaşık 40'ının dispepsi yakınmaları olduğu tahmin edilmektedir. Dispeptik yakınmaların bu denli yüksek görülme oranları herhangi bir sağlık kuruluşunda araştırılmamış dispepsi olgularının çokluğunu da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle etiyolojik bakış açısıyla dispepsi hastalarını "araştırılmış dispepsi" ve "araştırılmamış dispepsi" olarak ikiye ayırmak mümkündür. Dispepsi yakınmaları olmasına karşın, bu yakınmaların araştırılması için herhangi bir sağlık kuruluşunda incelenmemiş olan hastalar "araştırılmamış dispepsi" olarak gruplandırılmaktadır. Nüfus tabanlı araştırmalar, dispepsi tanımı bizim yukarıda tarif ettiğimiz şekliyle ele alındığında, araştırılmamış dispepsi olgularının toplumun %23-45'inde gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Bu oranlar Güney Batı Asya ülkelerinde yüzde 60'lara kadar ulaşırken, Avrupa, Asya, Avustralya ve Kuzey Amerika'da yüzde 30-40 arası oranlar gözlenmektedir. Bu hastaların ne kadarının işlevsel dispepsi olduğu, yani organik sebeplerin dışlandığı hastaların oranı ise dünyanın farklı bölgelerinde %11,5 ve %29,2 aralığında karşımıza çıkmaktadır (Mahadeva, 2006).

Araştırılmamış dispepsi olgularının yaş dağılımına bakıldığında 40-60 yaş aralığının yakınmaların en sık izlendiği grup olduğu görülmektedir. Bunun yanında, ülserle bağlı dispepsilerin 40 yaş altı hastalarda, motilite bozukluğu benzeri yakınmaların ise 60 yaş altı hastalarda yoğunlaştığı görülmüştür. 60 yaş üzerindeyse dispepsi yakınmalarının azaldığı bilinmektedir (Mahadeva, 2006).

İğara kullanan kişilerde işlevsel dispepsinin daha fazla görüldüğüne dair elimizde veri yoktur. Ancak araştırılmamış dispepsilerde sigara kullanımının bir risk faktörü olarak ortaya çıkması, sigaranın ağırlıklı olarak organik patolojiler üzerinden dispepsiye yol açtığını düşündürmektedir. Araştırılmamış dispepsi olgularında risk faktörü olarak gösterilmiş diğer etkenler NSAİİ kullanımı, *H pylori* enfeksiyonu, düşük sosyoekonomik düzey ve nevrotik durumlar olarak özetlenebilir.

Diyetin dispepsi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Pek çok çalışma farklı gıdalarla ilgili çelişkili raporlar sunmaktadır. Yapılan çalışmaların büyük kısmında kafeinin fazla tüketilmesiyle dispepsi arasında net bir ilişki kurulamamıştır. Vegetaryen diyet ve etli diyetler arasında dispepsi açısından fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde paketli gıdaların veya baharatlı, yağlı gıdaların daha fazla dispepsiye neden olduğuna dair veriler henüz ikna edici boyutlara ulaşamamıştır (Duncanson, 2017; Mahadeva, 2006).

Klinik Değerlendirme

Toplumda yaklaşık olarak her 3-4 insandan birinde araştırılmamış dispepsi olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların yaklaşık yarısında organik bir patoloji beklenirken, diğer yarısında işlevsel dispepsi varlığından söz etmek mümkündür. Öte yandan her ne kadar toplam dispepsi hastalarının yüzde 1'inden azında gözlenirse de mide ve diğer üst GIS kanserlerinin tespit edilmesinde dispeptik yakınmalar kritik rol oynamaktadır.

Üst GIS endoskopisi organik dispepsi nedenlerinin %95'e yakın hassasiyetle ortaya koyabilen oldukça faydalı bir araçtır. Toplumdaki dispepsi vakalarının tamamına üst GIS endoskopisi yapılması pratik olarak mümkün değildir. Diğer yandan hastaların yaklaşık yarısında yapısal anormallik bulunamayacağı da unutulmamalıdır. Bunun yanında tekrar belirtmek gerekir ki, organik dispepsi nedenleri içinde maligniteler oldukça az yer kaplasa da tespit edilmeleri hayati önem taşımaktadır. Bu durumda dispepsi yakınmalarıyla başvuran hastalara algoritmik bir yaklaşımın geliştirilmesi gereği doğmuştur. Amerika Gastroenteroloji Koleji (American College of Gastroenterology - ACG) ve Kanada Gastroenteroloji Derneği (Canadian Association of Gastroenterology - CAG) tarafından ortaya konan "Dispepsiye Yaklaşım" rehberi mevcut verilere ve maliyet-etkinlik prensibine dayalı olarak bir yaklaşım önerisi sunmaktadır (Moayyedi, 2017). Fakat Kuzey Amerika ülkeleri ile ülkemiz arasındaki farklılıklar göz önüne alınarak kendi bölgemize özgü rehberlerin oluşturulmasına yönelik geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu farklılıklardan kısaca bahsetmek gerekirse öncelikle mide kanserinin coğrafi dağılımına değinilmelidir. Mide kanseri için yüksek riskli bölgeler Doğu Asya ülkeleri, Doğu Avrupa ülkeleri, Orta ve Güney Amerika ülkeleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna karşın Kuzey Amerika, Güney Asya, Avustralya ve Batı Avrupa ülkeleri görece düşük riskli bölgelerdir (Sitarz, 2018). Göçmenler üzerindeki çalışmalar mide kanserinin bölgesel dağılımının kalıtsal özelliklerden çok, çevresel özelliklerden ileri geldiğini düşündürmektedir. Tuz tüketiminin çok olduğu, tuzlama yoluyla gıdaların muhafaza edildiği ve nitrat içeriği yüksek, örneğin tütülenmiş gıdaların çok tüketildiği Japonya gibi bölgelerde mide kanseri oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (Joossens, 1996). Akdeniz diyetinin, yüksek sosyoekonomik düzeyin, düşük sodyum alımının ve meyve-sebze tüketiminin mide kanserini azaltıcı etkileri olduğu düşünülmektedir (Stojanovic, 2017).

Bu bakış açısıyla ülkemiz gerek konumu, gerek sosyoekonomik özellikleri gereği mide kanseri açısından Kuzey Amerika ülkelerine göre daha yüksek risk grubunu teşkil etmektedir. Japonya dünyanın mide kanseri açısından en riskli bölgelerinden biri olma özelliğiyle mide kanseri taramalarını rutin birinci basamak sağlık politikaları arasında yer almıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2015 yılında sunduğu verilere göre mide kanseri görülme sıklığı yıllık 100.000'de 10'dur. Bunun yanında yaşa göre dağılımlar incelendiğinde 55-60 yaş aralığında bu oran 40'lara ulaşmaktadır. Tanı alınan evreler incelendiğinde ise hastaların yalnızca %23,8'inin lokal hastalıkla tanılabildiğini, %30,4'ünün ise metastatik hastalıkla tanı aldığını görüyoruz.

Bunun nedeni alarm semptomları olan hastaların doğru şekilde yönlendirilmemesi olabileceği gibi, geriatrik popülasyonun yaş sınırlarının ülkeden ülkeye değişiklik göstermesi de olabilir. Dünya Sağlık Örgütü geriatrik popülasyonun yaş sınırının bulunulan bölgenin gelişmişlik düzeyi ve sosyoekonomik düzeye göre düzenlenmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu anlamda Kuzey Amerika ülkeleri ve Türkiye'nin özellikle kırsal kesimleri arasında geriatrik popülasyonun yaş çerçevesinin farklılık göstereceği bir gerçektir.

Dispepsiye Yaklaşım

Dispepsi yakınmalarına yaklaşımın algoritmik olarak düzenlenmesi için belirlenmesi gereken temel kavramlardan ilki dispepsinin tanımıdır. Yukarıda ayrıntılarıyla anlatıldığı gibi dispepsi tanımındaki farklılıklar hasta popülasyonunda yarı yarıya bir düşüşe neden olabilmektedir. Dispepsi, bazı yazarlarca yalnızca epigastrik ağrı varlığına indirgenirken, bazıları ise yanma, şişkinlik, aşırı tokluk hissi, erken doyma gibi üst GİS'i ilgilendirebilecek tüm yakınmaları dispepsi tanımının içinde tutmaktadır. Dispepsinin tanımına göre dispepsi hastası olarak tanımlanacak hasta grubunun bu denli değişiyor olmasına karşın henüz bu farklı tanımlar arasındaki farkları açıkça ortaya koyabilecek çalışmalar yoktur. Bu nedenle güvenli tarafta kalmak adına dispepsi tanımının geniş tutulmasında fayda olabilir.

Algoritmik yaklaşım için gerekli adımlardan bir diğeri ise risk grubunun tanımlanmasıdır. Dispepsi hastalarının doğru değerlendirilmesi özellikle mide kanserinin tespiti için önem taşımaktadır. Bu durumda mide maligniteleri için riskli sayılacak hasta grubunun belirlenmesi gerekmektedir. Mide kanseri için prediktif sayılabilecek semptomlara "alarm semptomları" denmektedir. Alarm semptomu tanımında da kaynaklara göre farklılıklar gözlenebilir de, "açıklanamayan kilo kaybı (%10 üzerinde), gastrointestinal kanama, anemi, progresif disfaji, dirençli kusma, abdominal kitle ve lenfadenopatiler" genellikle olarak alarm semptomu olarak kabul edilmektedirler (Talley, 2005). Bu semptomlara ailede üst GİS maligniteleri öyküsü de eklenebilir. Farklı çalışmalara göre mide kanseri hastalarında alarm semptomlarının görülme oranları %90'a ulaşmaktadır. Buna karşın bu semptomların yokluğu mide kanseri için yüzde 99'un üzerine çıkan negatif prediktif değeriyle tanıdan uzaklaşmak için uygun bir araç teşkil etse de, bu semptomların varlığında pozitif prediktif değer ancak yüzde 6 dolaylarında kalmaktadır (Fransen, 2004; Maconi, 2009; Boldys, 2003). Kilo kaybı, anemi ve disfaji semptomlarının varlığının organik dispepsiye %66 hassasiyetle işaret ettiği bilinmektedir. Alarm semptomlarıyla birlikte dispepsi yakınması olanlarda organik patoloji bulunma ihtimali 2-3 kat artmıştır. Ancak genç hastalarda malignite riskinin düşük olması nedeniyle alarm semptomları varlığında dahi mide kanseri için yüksek risk varlığı kabul edilmemektedir (Moayyedi, 2017).

Risk grubunun belirlenmesinde çok daha belirgin etki yapacak olan değişkene şüphesiz yaştır. Tanısal yaklaşımı belirleyecek yaş sınırlarının kararlaştırılmasında ise mide kanserinin yaşa göre dağılımına bakılması

gereklidir. Tablo 1’de mide kanserinin farklı ülkelerde yaşa göre dağılımları özetlenmiştir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016; Okada, 2017; New York State Cancer Registry, 2017; Cancer Research UK, 2017).

Tablo 1. Mide kanseri olgularının farklı ülkelerde yaş gruplarındaki dağılımı

	Türkiye	Japonya	ABD	İngiltere
>60 yaş	%65,9	%74,8	%55,0	%74,4
>50 yaş	%86,3	%93,6	%83,0	%90,2
>40 yaş	%95,3	%98,6	%95,1	%97,1

Yaşa göre mide kanseri hastalarının dağılımı incelendiğinde farklı bölgelerde hastaların yüzde 95’ten fazlasının 40 yaş üzerinde olduğu görülmektedir. 60 yaş üzeri hastalara bakıldığında ise mide kanseri hastalarının ancak üçte ikisinin bu grupta yer aldığını görüyoruz. 50 yaş sınır kabul edildiğinde ise mide kanseri vakalarının yüzde doksana yakını risk grubu içinde kalmaktadır. Sağlık politikalarının belirlenmesi sürecinde elbette maliyet-etkinlik oranını göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak anapara politikalarının sosyal politikalara baskın olduğu Kuzey Amerika’da maliyet-etkinlik zaman zaman sağlığın önüne geçebilmektedir.

ACG-CAG Dispepsiye Yaklaşım Rehberi’ne göre dispepsi, en az bir aydır sürmekte olan baskın epigastrik ağrı şikâyeti olarak tanımlanmıştır. Başlıca şikâyetin epigastrik ağrı olması kaydıyla eşlik eden doluluk, bulantı, kusma veya retrosternal yanma semptomlarının varlığı da dispepsi tanımına dâhil edilmiştir. Fakat yukarıda detaylıca anlatıldığı gibi, dispepsi tanımı yalnızca epigastrik ağrıya indirgenmemesinde fayda vardır. Bu yaklaşım araştırılmamış dispepsi oranlarında aldatıcı bir düşüklüğe neden olabilir.

ACG-CAG Rehberi’ne göre altmış yaş sınırı önerilmektedir. Kuzey Amerika ülkelerinde 60 yaş üstü nüfus, toplam nüfusun beşte birinden fazlasını oluşturmaktadır. Oysa ülkemizde 60 yaş üstü nüfus ancak %10 dolaylarındadır. Ülkemiz için mide kanserinin pik yaptığı bilinen 50’li yaşlarda dispepsi yakınması olan hastalara üst GİS endoskopisi yapılması akla uygun görünmektedir. Ülkemizde 50 yaş üzeri nüfus, toplam nüfusun yaklaşık beşte biridir. Bunun yanında günümüzde ülkemizde üst GİS endoskopisinin maliyeti Amerika Birleşik Devletleri’ndekinin 15’te biri kadardır (1500 ABD Doları / 534 Türk Lirası – ABD için tahmini en düşük değer, Türkiye için bakanlık tarafından belirlenen tavan fiyat kullanılmıştır.)

ACG-CAG rehberinde kilo kaybı, anemi ve disfaji (alarm) semptomlarının varlığında dahi hasta 60 yaş altındaysa endoskopi yapılmaması önerisi bulunmaktadır. Bu aşamada malignite için başka risk faktörleri varlığında bu öneri görmezden gelinebilir. Yalnızca dispepsi ve alarm semptomları olan hastalarda rutin endoskopi önerilmese de hekimin takdiri ön planda olacaktır.

Dispepsiye yaklaşımda, olası mide kanseri vakalarının gözden kaçırılmaması birinci önceliktir. Ardından dispepsi yakınmalarının giderilmesi hedefi gelir. Güncel yaklaşımda genç dispepsi hastalarına non-invaziv *H pylori* testleri yapılması ve pozitif sonuç gelmesi durumunda *H pylori* tedavisi verilmesi önerilmektedir. *H pylori*'nin gerek organik dispepsilerde, gerekse işlevsel dispepsilerde rol oynadığı bilinmektedir. Her iki durumda *H pylori* eradikasyonu dispepsinin tedavisi için oldukça faydalıdır. Ülkemizde yetişkinlerde tahmin edilen *H pylori* prevalansı %45-80 civarındadır (Emre, 2013; Çiftel, 2016; Frenc, 2003). Kuzey Amerika ülkelerinde ise bu oran %20'lerdedir. Bu bilgiler ışığında ülkemiz için ampirik *H pylori* eradikasyonu önerisi de gündeme gelebilir. Yanıt alınamayan hastalarda tercih edilebilecek bir üst GİS endoskopisiyle hem organik patolojilerin araştırılması hem de eradikasyonun kontrolü sağlanabilir.

H pylori testi negatif sonuçlanan hastalara ve *H pylori* tedavisi sonrası dispepsisi devam eden hastalara ise ampirik proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi önerilmektedir. Plasebo ve antiasit tedavilerle PPI'nın karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda PPI dispepsi semptomlarının giderilmesinde diğer ilaçlara anlamlı şekilde üstün çıkmıştır. *H pylori*'nin eradike edildiği tüm genç dispepsi hastalarında ampirik PPI tedavisine başlanması şiddetle önerilir.

Hem *H pylori*, hem PPI tedavisine yanıtız dispepsilerde ise prokinetik tedavi veya trisiklik antidepressanların sırayla denenmesi önerilmektedir. Yine de tedavi yanıtı alınamayan işlevsel dispepsi hastalarında psikolojik tedaviler önerilir.

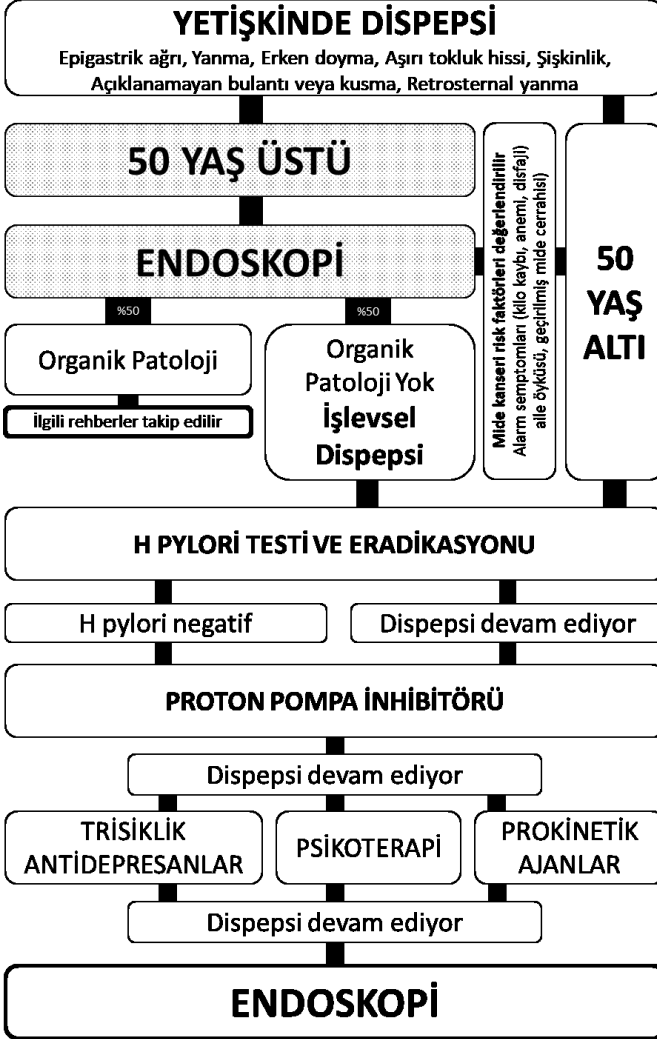
ACG-CAG rehberine göre dispepsi için destekleyici ve alternatif tıp yöntemlerinin faydası yoktur. İşlevsel dispepsi hastalarına; gastroparezi için yüksek şüphe olmadığı takdirde; rutin motilite çalışmaları yapılmamalıdır.

Bu bilgiler ve öneriler ışığında ülkemizde 50 yaş üstü tüm dispepsi hastalarının üst GİS endoskopisiyle, başta mide kanseri olmak üzere, organik patolojiler açısından araştırılması uygun bir öneri olabilir. 40-50 yaş arası hastalarda ise ailede üst GİS malignitesi öyküsü olanlarda, tedavi yanıtızlığı durumunda, özellikle GİS kanama, kilo kaybı ve progresif disfaji gibi alarm semptomları varlığında üst GİS endoskopisi yapılması önerilebilir. 40 yaş altında ise, alarm semptomları varlığında dahi mide kanseri riski oldukça düşüktür. Yalnızca klinik şüphenin çok yüksek olduğu hastalarda endoskopi tercih edilmelidir. Tek başına bu öneri, ülkemizde yapılan ve sonuçlarıyla tedavi yönlendirmede fayda sağlamayan "gereksiz" endoskopi işlemlerinin büyük kısmını engelleyecektir.

Ülkemiz şartlarında maliyetin, atlanan mide kanseri vakalarının ve medikolegal sorunların asgariye indirilebilmesi ve azami hasta faydasının sağlanabilmesi için önerilebilecek Dispepsiye yaklaşım algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.

Elbette ülkemize özgü algoritmaların ilgili derneklerce konunun uzmanı akademisyenlerden oluşan heyetler oluşturularak yapılan çalışmalarla geliştirilmesi gerekmektedir. Bu süreç olgunlaşana kadar mide kanserinin erken tanısında azami başarının sağlanması ve gereksiz endoskopilerden kaçınılması için yaklaşımımızın ülkemiz ve dünya şartlarının birlikte yorumlanmasıyla oluşturulması zorunludur.

Şekil 1. Yetişkinde dispepsiye yaklaşım



Kaynaklar

1. Bołdys H, Marek TA, Wanczura P, Matusik P, ve Nowak A. (2003). Even young patients with no alarm symptoms should undergo endoscopy for earlier diagnosis of gastric cancer. *Endoscopy*, 35(1), 61-67.
2. Cancer Research UK. (2017). Stomach cancer incidence statistics. Erişim adresi: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/incidence#heading-One>
3. Çiftel S, Okçu N, Dursun H, Albayrak F, ve Usta S. (2016). Erzurum bölgesinde H. pylori sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji*, 15(1), 1-4.
4. Duncanson, K., Burrows, T., Walker, M. M., ve Talley, N. J. (2017). Food and functional dyspepsia: a systematic review. *Gastroenterology*, S152(5), 303.
5. El-Serag, H. B., ve Talley, N. J. (2004). The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 19(6), 643-654.
6. Emre, E., Ahishali, E., Dolapcioglu, C., Emre, S. S., Keser, S. H., Dabak, R., ve Bayramicli, O. U. (2013). The frequency of Helicobacter pylori in patients diagnosed with peptic ulcer and gastritis/Peptik ulser ve gastrit saptanan hastalarda Helicobacter pylori sikligi. *The Journal of Kartal Training and Research Hospital*, 24(2), 87-93.
7. Fransen, G. A. J., Janssen, M. J. R., Muris, J. W. M., Laheij, R. J. F., ve Jansen, J. B. M. J. (2004). Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 20(10), 1045-1052.
8. Frencik Jr, R. W., ve Clemens, J. (2003). Helicobacter in the developing world. *Microbes and infection*, 5(8), 705-713.
9. Henningsen, P., Zimmermann, T., ve Sattel, H. (2003). Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosomatic medicine*, 65(4), 528-533.
10. Joossens, J. V., Hill, M. J., Elliott, P., Stamler, R., Stamler, J., Lesaffre, E., ... ve EUROPEAN CANCER PREVENTION (ECP) AND THE INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROUP. (1996). Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *International journal of epidemiology*, 25(3), 494-504.
11. Maconi, G., Sainaghi, M., Molteni, M., Bosani, M., Gallus, S., Ricci, G., ... ve Porro, G. B. (2009). Predictors of long-term outcome of functional dyspepsia and duodenal ulcer after successful Helicobacter pylori eradication—a 7-year follow-up study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 21(4), 297-303.
12. Mahadeva, S., & Goh, K. L. (2006). Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(17), 2661.
13. Moayyedi, P., Talley, N. J., Fennerty, M. B., ve Vakil, N. (2006). Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia?. *Jama*, 295(13), 1566-1576.
14. New York State Cancer Registry. (2017). Stomach Cancer Incidence and Mortality by Age group, New York State, 2011-2015. Erişim adresi: <https://www.health.ny.gov/statistics/cancer/registry/table6/tb6stomachnys.htm>
15. Okada, E., Ukawa, S., Nakamura, K., Hirata, M., Nagai, A., Matsuda, K., ... ve Yamagata, Z. (2017). Demographic and lifestyle factors and survival among patients with esophageal and gastric cancer: The Biobank Japan Project. *Journal of epidemiology*, 27(Supplement_III), S29-S35.

16. Sitarz, R., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G. J. A., Maciejewski, R., ve Polkowski, W. P. (2018). Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*, 10, 239.
17. Stanghellini, V., Chan, F. K., Hasler, W. L., Malagelada, J. R., Suzuki, H., Tack, J., ve Talley, N. J. (2016). Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1380-1392.
18. Stojanovic, J., Giraldi, L., Arzani, D., Pastorino, R., Biondi, A., Persiani, R., ... ve Leoncini, E. (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: results of a case-control study in Italy. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(6), 491-496.
19. Suzuki, H., ve Moayyedi, P. (2013). Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(3), 168.
20. Talley, N. J., ve Vakil, N. (2005). Guidelines for the management of dyspepsia. *The American journal of gastroenterology*, 100(10), 2324.
21. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2016) Türkiye Kanser İstatistikleri. Erişim adresi:
[http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana%20Rapor%202016%20\(v01.2\).pdf](http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana%20Rapor%202016%20(v01.2).pdf)

**YAŞLANMANIN DNA TAMİRİ İLE
REGÜLASYONU: DNA TAMİR YOLAKLARI VE
HASTALIKLAR, NUKLEAR VE MİTOKONDRIYAL
GENOM, TELOMER, P53, SİRTUİN, OKSİDATİF
STRES, KALORİ KISITLAMASI**

**Fatma SÖĞÜTLÜ¹, Mustafa Barış ZEYTUNLU²,
Burçin TEZCANLI KAYMAZ³**



¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

1. Giriş

Canlı organizmalar, genomlarının bütünlüğünü koruyarak nesilden nesile korunmuş bir şekilde aktarmak gibi önemli bir göreve sahiptir. Genotoksik tehditler ile sürekli tehlike altında olan genetik bilginin aktarımı; evrimsel potansiyelin kaybı ve mutasyonel değişikliklerin ortadan kaldırılması ile genetik bütünlüğün korunması arasındaki denge ile devam etmektedir (Ribezzo, Shiloh, & Schumacher, 2016; Torgovnick & Schumacher, 2015). DNA'nın temel yapısı, sürekli hücresel metabolik süreç içinde oluşan endojen ve ekzojen olmak üzere DNA hasarına neden olan ajanlara maruz kalmakla birlikte, her hücrenin bir günde 10^5 spontan ya da indüklenmiş DNA lezyonuna maruz kaldığı belirlenmiştir (Hakem, 2008; Ribezzo et al., 2016; Torgovnick & Schumacher, 2015). Hidroliz (deaminasyon, depürinasyon ve depirimidasyon), alkilasyonu, replikasyon hataları sebebiyle nükleotidlerin yanlış eşleşmesi, mitokondrial solunum ürünleri kaynaklı hücre içi reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu oksidasyon, mononitrojen bazlarındaki değişim sebebiyle *monoadduct* ve *diadduct* gibi etkiler sonucunda endojen hasarların meydana gelişi; iyonlaştırıcı radyasyon (IR), ultraviyole (UV) radyasyonu, termal bozulmalar gibi fiziksel, kemoterapötik ilaçlar, endüstriyel kimyasallar ve sigara dumanı gibi kimyasallara maruziyet sonrasında oluşan ekzojen hasarlar ile DNA lezyonları meydana gelmektedir. Bu lezyonlar, UV maruziyeti sonrasında siklobutan pirimidin dimerleri ve pirimidin pirimidon foto ürünlerinin oluşmaktayken, IR tedavisi sonrasında DNA çift veya tek zincir kırığı meydana gelmekte ve kemoterapötik ilaç uygulaması sonrasında DNA'nın zincirler içerisinde ya da zincirler arasında çapraz bağlanmanın oluşumuna göre değişiklik göstermektedir (Hakem, 2008; Torgovnick & Schumacher, 2015). Hücrede, malign dönüşümü engellemek ve genetik bilgiyi korumak amacıyla, hasarın meydana geliş şekline ve şiddetine göre DNA hasar yanıtı olarak; apoptoz, geçici olarak hücre döngüsü arresti, senesens, transkripsiyonel yanıtın değişimi, hücresel farklılaşma (kök hücrede) meydana gelmektedir (Sherman, Bassing, & Teitell, 2011). DNA lezyonlarının yaşlanma ile birikimi, replikasyon veya transkripsiyon sürecini engelleyerek ya da yarıda kalmasının sonucu olarak hücresel işlevsellik kaybına dolayısıyla hücrelerin ve dokuların dejenerasyonuna neden olurken; lezyonların yanlış tamiri ise genomda tümör süpresör genleri etkileyerek karsinogeneze neden olan mutasyonlara ve kromozomal aberasyonlara yol açtığı bilinmekte ve bir sonraki üretilen nesildeki hücrelerde dahi etkileri görülmektedir (Ribezzo et al., 2016; Torgovnick & Schumacher, 2015). Tamir edilmeyen DNA hasarının ise doku yenilenmesini azaltırken, erken yaşlanmaya sebep olduğu da bilinmektedir. Nematodlar ile yapılan çalışmada, *AGE1* ve diğer uzun ömür genleri bakımından mutant olan *Caenorhabditis elegans*'in artmış DNA tamir kapasitesi profili gösterdiği, DNA tamirinden yoksun olan nematodların ise daha kısa ömüre sahip olduğu saptanmıştır (Maynard, Fang, Scheibye-Knudsen, Croteau, & Bohr, 2015). Mitokondriyal faktörler, serbest radikal oluşumu, DNA hasarı gibi yaşlanmanın patolojilerden biri olan telomer kısalması, DNA hasar yanıtını indüklemekte ve DNA hasarı yanıtı oluşturulmadığında ise yetersiz telomer bakımı sonucunda kronik

enfeksiyon, fanconi anemi, diskeratozis konjenita, ataksi telanjiektazi, nijmegen kırılma sendromu gibi erken yaşlanma ile ortaya çıkan hastalıkların bir kısmını oluşturmaktadır (Wong & Collins, 2003).

Bu derlemede, DNA hasarı sonucu hücre yanıtı olarak oluşan DNA tamir mekanizmaları, DNA tamirinde rol oynayan proteinlerin fonksiyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan “erken yaşlanma fenotipine sahip hastalıklar”, nükleer ve mitokondriyal genomda tamir bozukluklarının yaşlanma üzerine olan etkileri, DNA tamir proteinlerinin telomer ile ilişkisi, p53 ve sirtuin gen ailesinin DNA tamiri aracılı yaşlanma üzerine etkileri ile son zamanların popüler diyetlerinden olan “kalori kısıtlamasının” DNA lezyonlarının oluşumunu inhibe ederek; yaşlanmayı geciktirici rolü anlatılmaktadır.

2. DNA tamir mekanizmaları

Genom bütünlüğünün nesiller boyunca devamlılığı, mutasyon derecesinin küçük değerlerde tutulmasına bağlıdır (Martincorena, 2012). DNA tamir yollarındaki bozulma, mutasyonların çoğalmasına ve genomik kararsızlığa yol açmaktadır (Dexheimer, 2017). Meydana gelen çeşitli DNA lezyon tiplerinin tamir edilerek hücrenin fonksiyonlarını yerine getirebildiği forma dönmesi açısından her biri, farklı alt lezyonun tamirinde görevli birçok tamir mekanizması geliştirilmiştir (Jackson & Bartek, 2009a; M. Wang, 2011). Çoğunlukla memeli hücrelerinde, hasarı gidermek amacıyla kesip çıkarma onarımı (baz kesip çıkarma ve nükleotid kesip çıkarma), çift zincir kırık onarımı (homolog rekombinasyon ve homolog olmayan rekombinasyon), SOS onarımı, yanlış eşleşme onarımı, doğrudan onarım (fotoreaktivasyon ve metiltransferaz sistemleri olmak üzere beş temel DNA tamir mekanizması kullanılmaktadır (Mathews, Cabarcas, & Farrar, 2011; Yi & He, 2013).

Radyasyon ve çeşitli kimyasallar gibi ekzojen ve replikasyon, tamir hataları gibi endojen süreçlere maruziyet sonrasında ortaya çıkan çift zincir kırıkları (DSB), biyolojik olarak en tehlikeli DNA hasarı türleri arasında yer almakta ve tek bir düzeltilmemiş DSB dahi hücre ölümünün meydana gelmesi için yeterli olmaktadır (Cannan & Pederson, 2016; X. Liu et al., 2017). Ayrıca, DNA hasarının yanlış onarımı; kanser veya diğer genomik instabilite, sendromların ortaya çıkmasından sorumlu olan delesyonlara veya kromozomal aberasyonlara yol açmaktadır (Aparicio, Baer, & Gautier, 2014). Memelilerde çift zincir kırıklarının tamirinde kullanılan başlıca tamir mekanizmaları; homolog rekombinasyon ve homolog olmayan birleşme’ den oluşmaktadır (Aparicio et al., 2014).

Homolog rekombinasyon (HR): Kalıp olarak kardeş kromatiddeki DNA sekanslarının kullanılması nedeniyle hata payı olmayan ve hücre döngüsünün S₂ evrelerinde etkin olan bir mekanizmadır. HR; rezeksiyonu gerçekleştirecek olan zincirin ilk MRN kompleksi (Mre11-Rad50-Nbs1) tarafından tanınması sonrasında, 3’ ucunda bir çıkıntı oluşturmak ve rezeksiyonu gerçekleştirmek için MRN kompleksinin CtIP proteini ile etkileşim kurması ve MRN’ ye bağlı olarak Atm, Atr alınımından oluşan presinaptik aşama; Rad51 nükleoprotein filament yapısının kardeş

kromatidde, homoloji bölgesi arayarak DNA zincir invazyonunu oluşturduğu sinaptik aşama; Rad51 filamenti ile yer değiştiren DNA polimeraz η ' in, kalıp olarak kullanılan ipliğin 3' ucundan DNA sentezinin gerçekleştirdiği sonrasında ise DNA ligaz I ile ligasyon meydana geldiği post sinaptik aşamadan oluşmaktadır (Heyer & Kanaar, 2004; Iyama & Wilson, 2013). Presinaptik aşama sonrasında açığa çıkan 3' uçların bozulmalarının önüne geçilmesi ve ikincil yapıların oluşumundan korunmaları amacıyla uçlar, replikasyon proteini A ile kaplanmaktadır. Sinaptik aşamada homolog eşleşme ve zincir değişimi yoluyla oluşturulan D-loop yapısı, Rad51 tarafından katalize edilen ve Rad52, Rad54 ve Rad55-Rad57 tarafından uyarılma yoluyla gerçekleşen bir işlemdir. Homolog seksanlar kalıp olarak kullanılarak, istila edilen zincir, holiday kavşaklarının oluşumu için DNA sentezinin gerçekleşmesine öncülük etmektedir (O'Sullivan & Karlseder, 2010).

Homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ): Hücre döngüsünün tüm aşamalarında etkin olan, HR' nin aksine kalıp dizi olmadan doğrudan kırık uçların ligasyonu ve çift zincir kırıklarının eliminasyonu ile onarım gerçekleştirmesi nedeniyle hataya açık bir süreçtir oluşturmaktadır (Giglia-Mari, Zotter, & Vermeulen, 2011). NHEJ' in ilk aşamasında, DNA kırık uçları, halka şeklinde Ku70/Ku80 heterodimeri ile çevrelenmektedir (G. Li et al., 2018). Sonraki aşamada, lezyon bölgesine doğrudan ya da dolaylı olarak DNA-bağımlı protein kinaz alt birimi (DNA-PKcs), X-ışını çapraz tamamlayıcı protein 4 (XRCC4), DNA ligaz IV, XRCC4 benzeri faktör (XLF), ve Aprataksin-ve-PNK benzeri faktör (Ap1f) alınmaktadır. Katalitik alt-birimlerin, DNA' nın karşılıklı uçlarına alınımıyla birlikte karşılıklı iki DNA iplik ucunun fosforilasyonu, dolayısıyla sinapsisi indüklenmektedir. DNA ipliklerinin kırılmalarının tipine bağlı olarak DNA uçlarına modifikasyon yapıldıktan sonra da Xrcc4/ligaz IV kompleksi ile ligasyon aşaması gerçekleşebilir (Giglia-Mari et al., 2011). DNA ipliğinde boşluk durumunda DNA polimeraz μ ve λ sentezi gerçekleştirirken; rezeksiyon durumunda ise NHEJ-spesifik Artemis, Wrn, Ap1f nükleazları yer almaktadır (Povirk, Zhou, Zhou, Cowan, & Yannone, 2006).

Yanlış eşleşme onarım (MMR) mekanizması: DNA replikasyonu sırasında oluşan insersiyon, delesyon halkalarının oluşumu ve dNTP uyumsuzlukları gibi genetik bozuklukları tanıyan bir hasara yanıt mekanizmasıdır (Lord & Ashworth, 2012). MMR proteinleri, DNA' nın iki zincirin ayrılmasından sonra MutS α (Msh2/Msh6) yanlış eşleşmiş bir ya da iki bazı tanıırken; MutS β (Msh2/Msh3) iplikteki hatalı eşleşen daha uzun bazlarına ek olarak 15 nükleotide kadar insersiyon/delesyon halkalarını tanımak amacıyla heterodimer oluşturmaktadır (Lieber, 2010). MutL α (Mlh1-Pms2 heterodimer), yanlış eşleşmiş bazı işaretledikten sonra, tek iplikli DNA bağlayıcı protein Rpa' nın desteği ile Exo1 endonükleazı DNA segmentinin kesimini yapmakta ve bu bölgenin DNA polimeraz δ ile tekrar sentezi yapılarak DNA ligaz I ile zincir tekrardan kapatılmaktadır (Fukui, 2010).

Nükleotid kesip çıkarma tamir (NER) mekanizması: Global genomik NER (GG-NER) ve transkripsiyona bağlı NER (TC-NER) olmak üzere iki alt yol

tarafından düzenlenmektedir. İki yolağın birbirinden ayrılan tek noktası hasarlı bölgenin tanınmasında farklı proteinlerin görevli olmasıdır. GG-NER, genom boyunca aktif ve inaktif genlerdeki hem kopyalanmış hem de kopyalanmamış DNA ipliklerindeki hasarı onarmaktadır. Bu işlem transkripsiyondan bağımsız olarak gerçekleşir. Bu süreçte, daimi olarak genomu tarayan GG-NER sistemi; UV radyasyonuna bağlı hasarı DNA bağlayıcı protein (UV-DDB)/cullin 4A/cullin 1 E3 ubiquitin ligaz (ROC1) yapısı ile, helikal lezyon için ise Xeroderma Pigmentosum grup C (XPC)/Rad23/Centrin-2'yi içeren bir kompleks ile lezyonun tanınma işlemini başlatmaktadır (Lans et al., 2010; Marteijn, Lans, Vermeulen, & Hoeijmakers, 2014). TC-NER' de lezyon CSB' nin RNAPII uzama kompleksine bağlanmasıyla tanınmakta ve Csa, Uvssa, Usp7' nin sırasıyla CSB' nin ubiquitinlenmesi ve deubikitinlenmesini destekleyerek reaksiyonu düzenlemektedir (Gregersen & Svejstrup, 2018). DNA ipliğindeki UV ve kemoterapötikler ile indüklenmiş lezyonlar, TC-NER ve GG-NER tarafından doğrudan tanınması sonucunda, TFIIH hasarlı ipliğe alınmaktadır (Krasikova et al., 2008). Rpa, Xpa ve TFIIH varlığında Xpb ve Xpd alt birimlerinin yardımıyla hasarlı bölgede ipliğin 20-30 nükleotid kadar çözünmesi ve hasarın doğrulanması ile Ercc1/Xpf ve Xpg tamir endonükleazları tarafından lezyon içeren oligonükleotidin eksizyonu meydana gelmektedir (Jan de Boer & Hoeijmakers, 2000). Çıkarılan hasarlı DNA bölgesinin sentezi, Pol δ ve Pol κ (ya da Pol ϵ) tarafından başlatıldıktan sonra ligasyon süreci DNA ligaz III α /Xrcc1 ya da DNA ligaz I ile tamamlanmaktadır (Krasikova et al., 2008).

Baz kesip çıkarma (BER) tamir mekanizması: Deaminasyon, oksidasyon veya metilasyon sonrasında meydana gelen hasarlar ile aktifleşen BER mekanizması, N-glikozidik bağı parçalayarak hasarlı bazın çıkarılarak abazik (AP) bölge oluşumunu sağlayan lezyon spesifik DNA glikozilaz serileri ile başlatılmaktadır (Wyatt & Pittman, 2006). Sonraki aşamalarda, ya kısa yama onarım yolağı ile tek nükleotid ya da uzun yama onarım sistemi ile 2-10 arasında nükleotidin sentezlenerek zincire yerleştirilmesi ve ligasyonu ile çentiklenen zincirin kapatılması gerçekleşmektedir (Krokan & Bjørås, 2013). Kısa yama onarım yolağı, DNA glikozilaz ile aktifleşerek AP endonükleaz (Ape1) veya β liyaz ile çentikleme yapılarak DNA polimeraz β (Pol β) ile abazik bölgedeki boşluk için sentez ve DNA ligaz I ya da III (LIG1/3) kompleksi ile ligasyon aşaması ile son bulmaktadır (Robertson, Klungland, Rognes, & Leiros, 2009).

Doğrudan tamir - Fotoreaktivasyon/Metiltransferaz sistemleri: Organizmaların çoğu doğrudan tamir mekanizması olarak fotoreaktivasyon ve O⁶-metil gruplarının onarım sistemini kullanmaktadır. Fotoreaktivasyon ile tamir sisteminde; fotoliyaz, enerji kaynağı olarak mavi ışık fotonları kullanarak UV ile indüklenmiş siklobutan pirimidin dimerlerini ve foto ürünlerini onarmaktadır (Sancar, Lindsey-Boltz, Ünsal-Kaçmaz, & Linn, 2004a). Bakterilerin çoğunda, az sayıda ökaryotik organizmalarda etkin iken insanlarda ve diğer plasentalı memelilerde yoktur (M. Ambrose & Samson, 2017). O⁶-metilguanin (O⁶-meG), DNA hasarının önemli bir kısmını içeren ve hatalı kodlama yapan mutajenik bir bazdır (Sancar, Lindsey-Boltz, Ünsal-Kaçmaz, & Linn, 2004b). Çoğu hücrede, eksprese edilen O⁶-meG-DNA-

metiltransferaz (MGMT) enzimi, Sitozin yerine Timin ile eşleşmeyi de olanaklı kılan Guanin üzerindeki metil grubunu kendi üzerindeki sistine aktararak alkil gruplarını ortadan kaldırmaktadır (Mishina, Duguid, & He, 2006).

SOS tamiri: Hasarlı segmente rağmen zincirin uzamasına izin veren bir "by-pass" sistemidir. Genel DNA ipliklerinin değişmemesine rağmen, ipliklerin çoğunlukla değiştirildiği hataya eğilimli bir süreçtir. SOS onarımında, polimerizasyonun bir dimer boyunca ilerlemesine izin vermek için düzenleme sistemi gevşetilmektedir (M. Ambrose & Samson, 2017). Kalıp DNA ipliğindeki lezyon bölgesinde; DNA polimeraz ϵ , PCNA ile etkileşim kurduğu konuma geldikten sonra PCNA, Rad18 ve Rad6 ligazları ile posttranslasyonel modifikasyona uğramakta ve ubikitinlenmektedir (D. J. Chang & Cimprich, 2009). Sonraki aşamada, TLS polimerazlar (Pol η , Pol ι , Pol κ) replikasyon engelini üstesinden gelmekte ve DNA polimeraz ξ , komplementer ipliği sentezlemektedir (D. J. Chang & Cimprich, 2009).

3. DNA tamir mekanizmalarının hastalıklar ile ilişkisi

Hüresel DNA onarım süreçlerindeki hatalar ya da tamir yollarındaki mutasyonlar; nörodejeneratif hastalıklar, kanser, gelişim bozuklukları ve erken yaşlanma sendromları olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı tamir mekanizmalarındaki işlev bozukluklarının öncelikle nöronal dokularda kendini göstermesi sonrasında ise hastaların kansere yatkınlığına neden olması, tamir yollarındaki kusurların incelenmesini gerekli kılmıştır (Coppede & Migliore, 2010; Rass, Ahel, & West, 2007). Çift zincir kırığı tamir mekanizmasında işleve sahip genleri hedefleyen mutasyonlar; Li fraumeni sendromu, Ataksi telanjiektazi, Nijmegen kırılması sendromu, NBS benzeri sendromu, Riddle sendromu, Seckel sendromu, Primer mikrosefali 1, Hutchinson-Gilford progeria sendromu ve Restriktif dermopati gibi bir dizi hastalık ve sendrom ile ilişkilendirilmektedir (Bohgaki, Bohgaki, & Hakem, 2010; Jackson & Bartek, 2009b). Ataksi telanjiektazi (AT), MRN kompleksinin aktivasyonu sonrasında hücrede DNA hasarı çağrısı yapılması ve hücre döngüsü arresti ya da apoptoz gibi süreçlerin başlatılmasından sorumlu olan ATM geninde çerçeve kayması ve yanlış anlam mutasyonuna uğraması sonucu ortaya çıkan pleiotropik fenotipe sahip otozomal resesif bir hastalıktır (Dörk, Bendix-Waltes, Wegner, & Stumm, 2004; McKinnon, 2012). AT hastaları, motor fonksiyon bozukluğu, immün yetmezlik, büyüme geriliği, erken yaşlanma gibi semptomlar göstermektedir. Farklılaşmış nöronların, purkinje hücrelerinin ve nöron benzeri hücrelerin sitoplazmasında yoğun olarak bulunan Atm' nin çekirdekteki yoğunluğuna göre hücre döngüsü hasar kontrol noktalarını düzenlenerek, genomik stabilizeye neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak AT hastaları, ATM mutasyonu sonucunda serebellumdaki, purkinje ve granül hücrelerinin kaybı ile ortaya çıkan progresif nöronal dejenerasyonla karakterize edilmektedirler (Mark Ambrose & Gatti, 2013; Maréchal & Zou, 2013). NBS1 geninin ürünü olan Nibrin' in, MRN kompleksini düzenlemede ayrıca Mre11 ve Rad50' nin hasara yanıt olarak yer değiştirilmesinde önemlidir (Featherstone & Jackson, 1998).

DNA çift iplikli kırılmaların tanınmasında, onarılmasında ve sinyalizasyonunda işlev gören NBS1 genindeki delesyon ise, otozomal resesif bir hastalık olan Nijmegen kırılma sendromu (NBS)' nun ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Radyasyona karşı duyarlılığın, hematolojik malignitelere karşı ise yatkınlığın artmasında etkili olan NBS hastalığının seyrinde immün yetmezlik ve kız çocuklarında infertilite gözlemlenmektedir (Taylor & Byrd, 2005; Wolska-Kuśnierz et al., 2015). p53, iyonize radyasyon sonrasında ATM ve ATR gen ürünleri ile DNA hasarının tamirine olanak tanınmasını sağlayan hücre döngüsü kontrol noktalarını düzenlemektedir (Varley, 2003). Li fraumeni sendromu, kromozom 17p13.1 üzerinde bulunan p53 genindeki bir yanlış anlam mutasyonundan kaynaklanan ve bozukluktan etkilenen tüm ailelerde, genellikle sarkomlar, meme kanseri, lösemi, beyin tümörleri ve adrenokortikal karsinomda çeşitli tümör tiplerinin ortaya çıkmasına neden olan otozomal dominant bir hastalıktır (Lanzkowsky, Lipton, Fish, & Preceded by: Lanzkowsky, n.d.). Schuler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kraniyosinal ışınlama sonrasında p53 tümör süpressör geninde mutasyon taşıyan Li fraumenia hastalarında, hematopoetik sistemin progresif genomik dengesizliğini geliştirdiğini, ayrıca DNA'ya zarar veren radyoterapi sırasında, kök/progenitor hücrelerin çoğalmasında genom stabilize edici mekanizmaların, p53 eksikliği sebebiyle devre dışı bırakıldığı gösterilmiştir (Schuler, Palm, Schmitz, Lorat, & Rube, 2017). Radyasyon ile indüklenen doğrudan çift zincir kırığı durumunda, Rnf8' in, FHA domaini ile çift zincir kırık bölgesinde Mdc1'e bağlanması sonrasında, Mdc1' in Ubc13 ile etkileşim kurarak H2A ve H2AX' in ubiquitinlenmesi yoluyla Rnf168' in hasar bölgesine alınımı gerçekleşmektedir. Rnf168 aracılı olarak ya 53bp1 ve Brca1' in DNA lezyonlarına birikimi gerçekleştirerek DNA hasarının onarımı yapılır (Lanzkowsky et al., n.d.; Nakada, Miyamoto Yonamine, & Matsuo, 2012). Rnf168 mutasyonu ile karakterize olan Riddle sendromunda ise, DNA lezyon bölgelerinde 53bp1 ve Brca1' in birikiminin engellemesiyle; immün yetmezlik, gelişim geriliği, lenfoid ve meme kanseri gibi maligniteler ortaya çıkarak ve hücre döngüsünün hem S hem de G₂/M kontrol noktalarını negatif olarak düzenlenmektedir (Stewart et al., 2009).

Seckel sendromu (SS); ATR, NIN, ATRIP, CENPJ, CEP152 ve RBBP8' in dâhil olduğu altı gendeki fonksiyon bozuklukları sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir bozukluktur (O'driscoll, Jackson, Jeggo, & Jackson, 2339). Bu altı genden ATR, NIN ve ATRIP genleri sadece SS profilinin meydana gelmesinden sorumlu iken CENPJ, CEP152 ve RBBP8 genlerindeki mutasyon, SS' nun yanısıra mikrosefeli ile de ilişkilendirilmektedir (García-de Teresa, Hernández-Gómez, & Frías, 2017). Atrip, Atr' nin lokalizasyonu ve aktivasyonu için gerekli iken aktive edilen Atr; hücre döngüsü arrestinde, replikasyon çatalının stabilizasyonunda, çatalın tekrardan aktive edilmesi için p53, H2AX gibi substratların fosforillenmesinde etkili olmaktadır (Ogi et al., 2012). Mutasyonu genellikle SS ile ilişkilendirilen ATR geni, DNA lezyonunun mevcudiyetinde sinyalizasyonda transdüser olarak görev yaparak, hücre döngüsünün S fazında durmuş olan replikasyon çatalına ve lezyonlara yanıt verir. SS hastalarında yürütülen çalışmada, embriyonik gelişim sırasında ATR ifade eksikliğinin, genomik instabilite, hücre

yaşlanması, fetal büyümeye ve hızlı yaşlanmaya yol açarak hücre ölümüne sebep olduğu belirlenmiştir (O'Driscoll, Gennery, Seidel, Concannon, & Jeggo, 2004). Brown ve arkadaşlarının hayvan modelleri ile yaptığı çalışmada, ATR eksikliği olan farelerde prematüre yaşlanma fenotipinin gözlemlendiği ayrıca doku homeostazında bozulmanın arttığı saptanmıştır (Brown et al., 2014). Otozomal resesif primer mikrosefali (MCPH), beyin büyüklüğünde küçülme ile karakterize nörogelişimsel genetik bir hastalıktır. MCPH1, WDR62, CDK5RAP2, CASC5, ASPM, CENPJ, STIL, CEP135, CEP152, ZNF335, PHC1 ve CDK6' nın dahil olduğu DNA tamirinde rol oynayan 12 MCPH geni, mikrosefali ile ilişkilendirilmektedir (Faheem et al., 2015). MCPH gen ailesi; mitotik iğ oryantasyonu, prematüre kromozomal kondansasyonu, DNA hasarına yanıt sinyali, mikrotübül dinamiği, transkripsiyonel kontrolünü sağlaması nedeniyle gen grubundaki mutasyon, hastalığın patolojisinin oluşumuna katkı sağlamaktadır (Venkatesh et al., 2013). ATR, MCPH1 ve PCNT genlerinin protein ürünleri, DNA hasar durumunun değerlendirilmesi ve mitotik girişin önlenmesinden sorumlu olan Chk1 ile etkileşim kurmakta ve fosforile olan Chk1, CyclinB/Cdk1 kompleksinin aktivasyonunu destekleyen Cdc25' i inhibe etmektedir (Passemard et al., 2011). Bu durum DNA hasarına yanıtta görevli olan genlerin fonksiyon görmemesi, hasar onarımındaki aksaklıklar ile ilişkili olarak primer mikrosefalinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (O'Driscoll et al., 2004). Lamin A ve C' yi kodlayan LMNA genindeki mutasyonlar; DNA replikasyonu ve onarımında, gen ifadesinin susturulmasında ve transkripsiyonunda, nuklear por komplekslerinin konumlandırılmasında, kromatinlerin yeniden düzenlenmesinde ve nuklear zarf yıkımında ve mitoz sırasında yeniden bir araya getirilmesinde hatalara neden olmaktadır (Musich & Zou, 2009). Laminin genindeki mutasyonların neden olduğu hastalıkların en şiddetlisinin Hutchinson-Gilford progeria sendromu (HGPS) ve Restriktif dermati (RD) olduğu bilinmektedir (Misteli & Scaffidi, 2005). HGPS hastalarında prematüre yaşlanma ve Ateroskleroz ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı olarak ölümler meydana gelirken, Restriktif dermati hastalarında ise doğumdan sonra ölüm gerçekleşmektedir. Normal hücrelerde LMNA geninin translyasyon ürünü olan prelamin A' ya farnezil transferaz ile farnezil fosfat eklendikten sonra terminal tripeptid kısımları ya Rce1 ya da Zmpste24 ile kaldırılmakta ve terminal sistein kısımları karboksi-metillenmektedir (Ding et al., 2011). Sonrasında ise olgun Lamin A üretimi için iki modifikasyon geçiren prelamin A' nın 15 aminoasitlik peptidi ikinci kez Zmpste24 ile kesilmektedir. İki hastalık da LMNA ya da Zmpste24 genindeki mutasyondan dolayı post-translasyonel modifikasyonların eksikliği sonucunda ortaya çıkmaktadır (Y. Liu, Rusinol, Sinensky, Wang, & Zou, 2006). HGPS ve RD' de prelamin A birikimi toksik etki yaratarak, replikasyon çatalının durdurarak çift zincir kırığı oluşumuna neden olmakta, ayrıca XPA proteininin kırık uçlar ile etkileşim kurarak Rad50, Rad51 ve 53BP1 gibi onarım proteinlerinin zincir ile etkileşimini engellemekte ve hasar birikimine neden olmaktadır (Y. Liu et al., 2008).

NER mekanizmasının eksiksiz bir şekilde çalışması yaklaşık 40 gen tarafından düzenlenmektedir. Bu genlerin sekizinde meydana gelen

mutasyon Xeroderma pigmentosum (XP), iki tanesindeki mutasyon Cockayne sendromu (CS) ve dördünde meydana gelen mutasyon ise Trikotodistrofi (TTD) ile ilişkilendirilmektedir (Cleaver, 2008). Ayrıca bu üç hastalık klinik olarak birbirine benzer profil sergilemekte ve bazen NER yolağındaki ortak genlerdeki mutasyonlardan da ortaya çıkabilmektedir. XP, UVB ye maruz kalma sonucunda ortaya çıkan, cilt ve oküler anormalliklere yol açarak skuamöz, melanoma ve bazal hücreli karsinomanın insidansını arttıran nadir görülen otozomal resesif bir bozukluktur (Dupuy & Sarasin, 2015). Hücrede GG-NER sürecinin farklı aşamalarında yer alan XPA dan XPG ye kadar olan tamir genlerinde ve XPV varyantı olan Pol η 'deki mutasyonlardan köken alan XP, bireylerde nörolojik defektler arasında derin tendon refleksleri, sensorinöral sağırılık, periferik nöropati, yürüme güçlüğü ve progresif mental bozukluğa yol açmaktadır (Cleaver, 2005). XP hastalığına benzer bir şekilde NER eksikliğinden ileri gelen CS, çocukluk çağında ortaya çıkan nadir görülen gelişimsel ve nörodejeneratif bozukluğa yol açan otozomal resesif bir hastalıktır (Albrecht & Werth, 2016). Hastalık seyrinde CS hastaları, gelişimsel kusur var fiziksel ve zihinsel geriliği, mikrosefali, kuşa benzeyen yüz, pigmentli retinopati, buruşuk cilt ve güneş hassasiyeti gibi XP hastaları ile örtüşen semptomlar göstermektedirler (Karikkineth, Scheibye-Knudsen, Fivenson, Croteau, & Bohr, 2017). TC-NER mekanizması ile düzenlenen CS hastalığının patolojisinin %70' ini CSB geni (ERCC6), %20' sini CSA genindeki (ERCC8) mutasyonlar oluştururken, %10' luk diliminden ise XPB, XPD ve XPG genlerindeki defektler sorumlu tutulmaktadır (Proietti-De-Santis, Drané, & Egly, 2006). TC-NER sürecinde tanımlanan ikinci hastalık TTD, kükürt eksikliği olan kırılğan saç sendromu olarak da adlandırılmakta ve sülfür eksikliğinden kaynaklanan saç kırılması, iktiyozis, zeka ve büyüme geriliği ile karakterize olan otozomal resesif genetik bir bozukluk olarak bilinmektedir (Gene, 2018; Itin & Pittelkow, 1990). XP ve CS hastalarında da komplementasyonları bilinen XPB, XPD, TTDA genlerinin, TTD hastalarında da ifade bozuklukları görülmektedir. Fakat TTD hastalığının büyük çoğunluğu, XPD mutasyonu nedeniyle DNA hasar onarımında aksaklıklardan ileriye gelmektedir (Lehmann, 2003).

DNA tamirinde durmuş olan replikasyon çatalının stabilizasyonu ve progresyonunda görevli olan ve RECQL, BLM, WRN, RECQL4 ve RECQL51 olarak bilinen beş RecQ helikaz geni mevcuttur. İnsanda BLM genindeki mutasyonlar Bloom sendromu ile sonuçlanırken, WRN genindeki mutasyon sonucu Werner sendromu (WS), RECQL4' teki mutasyon sonucu ise Rothmund-Thomson sendromu (RTS) görülmektedir (Sun et al., 2015). WS ve RTS, yetişkinlerde segmental progeria ile BS ise pre ve postnatal gelişimsel bozukluklar ile karakteri edilmektedir (de Renty & Ellis, 2017). Genomun koruyucusu olarak adlandırılan BLM, WRN ve RECQL4 genleri; *holiday* kavşaklarının çözülmesinde, replikasyon çatalının fonksiyon görmesinde, DNA tamirinin progresyonunda Brca1, Atm, and Rad51 gibi proteinler ile kompleks oluşturarak hasarın giderilmesinde yer almaktadır (Campbell et al., 2018; Mukherjee et al., 2018). İşlevselliğini kaybetmesi durumunda ise BS hastalarında; güneş ışığına duyarlılık, immün yetmezlik, doğurganlık bozuklukları ve kanser gelişimine yatkınlık gibi semptomlar ortaya

çıkılmaktadır (de Renty & Ellis, 2017). DNA hasarı meydana geldiğinde vücudun otoimmün sistemi de devreye girmekte fakat endojen DNA ekzonükleazlar hasara yanıt olarak aktifleştiklerinde, immün yanıtı inhibe ederek, otoimmün hastalıkların gelişiminin önüne geçilmektedirler. DNA ekzonükleaz aktivitesinin modülasyonunu üstlenen enzimlerin mutasyonu, sistemik Lupus eritematozus, Aicardi – Goutières sendromu (AGS) gibi otoimmün hastalıkların gelişimini kaçınılmaz hale getirmektedir (P. Li et al., 2017). Otoimmün hastalıklardan biri olan AGS, hücre içi nükleik asitlerin metabolizmasında yer alan enzimleri kodlayan RNASEH2, TREX, ADAR, IFIH1, SAMHD1 genlerindeki mutasyonlar ya da sitozolik RNA' nın işlevini kaybetmesiyle sonuçlanan mutasyonlar sonucu ortaya çıkan heterojen bir bozukluktur (Lee-Kirsch, Wolf, & Günther, 2014). Ayrıca NHEJ yolağının merkezinde yer alan ve genom bütünlüğünün korunmasında etkili olan Ku70, Ku80 ve DNA-PKcs yapılarının eksikliği kronik enflamasyona neden olan immün yetmezliğe neden olmasının yanı sıra immün yetmezlikten bağımsız DNA tamir mekanizmasındaki eksik noktalardan dolayı prematüre yaşlanmayı ve kanser riskini arttırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda Ku80 ve Ku70 mutant farelerde yaşam süresinde azalma olsa da kanser gelişimi görülmemiş fakat DNA-PKcs eksikliğinde lenfoma insidansının arttığı saptanmıştır (Folgueras, Freitas-Rodríguez, Velasco, & López-Otín, 2018; Holcomb, Vogel, & Hasty, 2007). Zhang ve arkadaşları, *in vitro* olarak MCF10A hücre hattında Ku80, Ku70 ve DNA-PKcs genlerini susturulduklarında hücrel radyo duyarlılık ile birlikte senesensin de indüklendiğini göstermişlerdir (M. Zhang, Guo, Gao, Lu, & Li, 2018). NHEJ sistemindeki bir başka bozukluk ise küt uçlarda Ku70/80 heterodimeri ve DNA-PKc proteininin bir araya geldikten sonra, bu komplekse dahil olan Xrcc4/Xlf/DNA ligaz 4 kompleksini kodlayan genlerdeki hipomorfik olarak adlandırılan yanlış anlam mutasyonu sonucu ortaya çıkan LİG4 sendromu olarak adlandırılmaktadır (Chistiakov, 2010). Bu hastalık radyasyon duyarlılığı ve pansitopeni ile karakterize edilmekte ve immün yetmezlik, kemik iliği anormallikleri, mikrosefali, anormal yüz şekli, büyüme geriliği semptomlarını sergilemektedir (Altmann & Gennery, 2016). Ligaz kompleksi dışında DNA uçlarının kapanmasını sağlayan diğer kompleks ise Artemis kompleksi olup, kompleksi kodlayan genlerdeki eksilmiş (*truncating*) mutasyon ve delesyon, ağır kombine immün yetmezlik (SCİD) hastalarında sıklıkla gözlenmektedir (Altieri, Grillo, Maceroni, & Chichiarelli, 2008). Ek olarak bu yolaktaki kilit proteinlerdeki mutasyon kaynaklı oluşan hastalıklara benzer olarak SCID hastalarında da iyonize radyasyona aşırı hassasiyet ve lenfoma riskinde artışa rastlanmaktadır (Altieri et al., 2008). DNA tamir yollarında görevli proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişen hastalıklara ek olarak Alzheimer, Down sendromu (DS), Parkinson hastalığı gibi meydana gelen genetik bozukluklar sonrasında da tamir mekanizmalarında aksaklıklar ve işlev bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Örneğin Raji and Rao' nun yaptığı çalışmada Down sendromlu bireylerin lenfositlerinde DNA pol β, pol ε ve iki endo-DNaz enzim aktivitelerinin kontrole göre azaldığını, ayrıca lenfosit onarım mekanizmalarının yaş ile birlikte azaldığını bulunmuştur (Raji & Rao, 1998). Zana ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, DS' lu bireylerin lenfositlerinde

çok sayıda tek zincir kırığı ve oksidize baz saptamıştır. Ayrıca DS bireylerde, DNA tamirinde, oksidatif hasarın onarımı ile ilgili kalıtsal defektlerin mevcut olduğu farklı çalışmalarla da desteklenmiştir. Down Sendromu hastalarında superoksit dismutazın aşırı ekspresyonu ve lipit peroksidasyonunun artan aktivitesi ile sonucunda artan oksidatif stresin mitokondrideki defektif oksidatif hasar tamirinin mevcudiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Druzhyňa, Nair, LeDoux, & Wilson, 1998; Perondi et al., 2018). DS hastalarının beyinlerinde oluşan ve onarılmamış olan oksidatif DNA hasarı ise meydana gelen mental retardasyon ile ilişkilendirilmiştir (Subba Rao, 2007). Yaşlanmanın risk faktörü olarak düşünüldüğü Alzheimer Hastalığında (AH), yaşa bağlı olarak oksidatif stres ve DNA onarımı arasındaki dengesizliğin hastalığın nörodejenerasyonuna katkıda bulunduğu ve NER, BER gibi mekanizmalarda disfonksiyonellik görülmesi ile birlikte bilişsel bozulmalarda artış olduğu farklı çalışmalarda vurgulanmıştır (Casorelli, Russo, & Bignami, 2008; Jensen et al., 2018). AH modelinde hastaların beyininde DNA çift zincir kırıklarının normal bireylere nazaran iki kat daha fazla olduğu, hastaların lenfositlerinde çift zincir kırıkları tamirinin aktif olmadığı, DNA zincir kinaz protein seviyelerinin ve çift kırıklarda uç birleştirme görevine sahip proteinlerin yoğunluğunun kısıtlı olduğu, hipokampus içerisinde oksidize DNA bazlarının hidrolizini gerçekleştiren Mth-1' in seviyesinin azaldığı yapılan çalışmalarla ortaya konularak DNA tamir yanıtındaki eksikliklerin hastalığın patogenezinde nörodejenerasyonu tetiklediği öne sürülmüştür (Casorelli et al., 2008; Lovell & Markesbery, 2007). Parkinson hastalığı (PH), *substantiate nigra* ve *lokus serülüs* bölgesinde dopaminerjik hücrelerin kaybı ile ilişkilendirilen ve sık rastlanan nörodejeneratif bir hastalıktır (Saracini et al., n.d.). PH' nın nörodejenerasyonun altında yatan patolojik süreçte birçok genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Patolojisinde PARK1 den PARK18' e kadar olan genlerdeki mutasyonlar ve dışarıdan alınan toksinlerin yer aldığı Parkinson hastalığı olan bireylerden alınan örneklerde, mitokondride fonksiyon bozukluğu, yüksek seviyede oksidatif stres, nöronlarda yanlış katlanmış ya da hasar görmüş protein birikimi; dopamin oksidasyonu, mitofaji ile karşılaşılmıştır (Burbulla et al., 2017). PH seyrinde karşılaşılan prematüre yaşlanmayla da bağlantılı olan yüksek miktarda ROS oluşumu, oksidatif DNA hasarını, DNA iplik kopmalarını, baz modifikasyonlarını ve kromozomal aberasyonlarını tetiklerken ağırlıklı olarak BER ve NER mekanizmaları ile onarılmaktadır (Sanders et al., 2017). Diğer bir nörodejeneratif bir hastalık olan Huntington hastalığı (HH) ise Huntingtin geninin (HTT) eksonunda CAG tekrarlarının kalıtsal ve patojen bir şekilde genişlemesi ile birlikte otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır (Askeland et al., 2018). Normal bireyler HTT geninde CAG tekrarı 6-35 aralığında seyrederken, hastalıktan etkilenen bireylerde ise CAG tekrarı 36-250 aralığındadır (Jonson, Ougland, & Larsen, 2013). Sağlıklı bireylerde HTT gen ürünü olarak glutamin kodlanırken, mHTT sonucunda Huntington-bağlayıcı protein etkileşimini değiştiren poliglutamin olarak bilinen uzun bir zincir kodlanmaktadır (Martin, 2008). DNA tamir mekanizmaları, hastalığın daha şiddetli hale gelmesine neden olan üç nükleotit tekrarının genişlemesinde rol oynamaktadır. Kovtun ve arkadaşları, yaşa bağlı 8-oxo-G lezyonlarının artışı

ile BER mekanizması enzimi olan Ogg1 ve Msh2 yoluyla okside DNA bazlarının çıkarımı ile trinükleotid tekrarlarının genişlediğini göstermiştir. HH fare modellerinde yanlış eşleşme onarım yolağının MSH2 ve MSH3 genlerinin, NHEJ mekanizmasında da Ku70 aktivitesi sonucunda CAG tekrarlarının artışının hastalığın patolojisine katkı sağladığı bulunmuştur (Jonson, Ougland, Klungland, & Larsen, 2013; Kovtun et al., 2007)(Tablo 1).

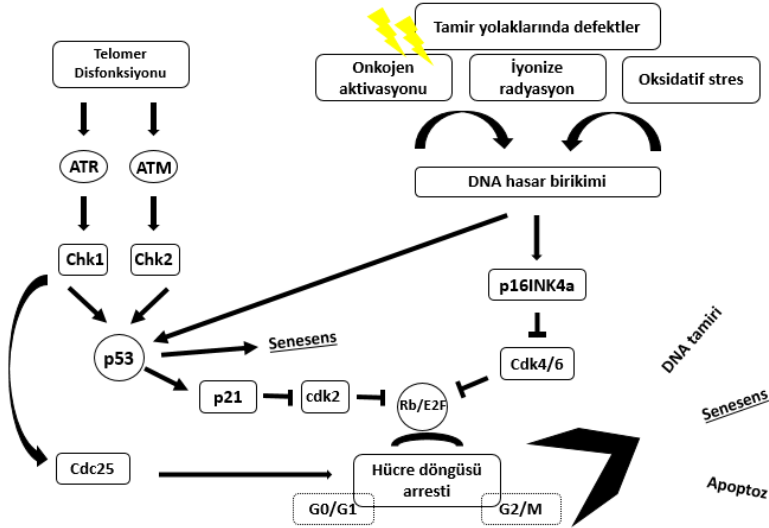
4. Yaşlanma

Yaşlanma; moleküller, hücreler, dokular ve organizmalardaki fizyolojik bütünlüğün bozulmasına neden olan oksidatif stres, glikasyon, telomer kısalması, yan reaksiyonlar, mutasyonlar, protein birikimi sonucunda genom stabilizasyonunda azalma ve akabinde ölümle sonuçlanan bir süreçtir (Liochev, 2015). Canlıların yaşlanma sürecinde; telomer aşınması, epigenetik değişiklikler, protein homeostazi, düzensiz besin alımı, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hücre senesens, kök hücre depleasyonu ve hücreler arası iletişimin değişimi gibi parametreler yaşlanmanın domino taşlarını oluştururken, DNA tamir mekanizmaları ya tüm bu parametrelerin bir kısmını düzenleyerek ya da bir kısmı ile düzenlenerek her biri ile ilişkilidir (Folgueras et al., 2018). Ayrıca yaşlanmanın çok faktörlü doğası, yaşlı organizmalarda tipik olan aşamalı fonksiyonel bozulmayı gösteren çok sayıda mutasyon taşıyan genetiği değiştirilmiş hayvan modellerinin bulunmamasından dolayı; erken yaşlanma sendromlarının patolojilerinden yola çıkılarak araştırmalar yapılmış ve bu sendromlarda gözlemlenen DNA onarım yollarındaki kusurların, yaşlanmayı regüle eden yollar üzerinde etkili olabileceği düşünülerek, genomik hedefler belirlenmiştir.

4.1. Genomik DNA' daki tamir bozukluklarının yaşlanma üzerine etkileri

Her hücrede mitokondriyal genomun binlerce kopyası mevcut iken, nuklear genomdan sadece iki ya da dört kopya bulunması ve mevcut genetik bilginin hücrenin ömrü boyunca korunması gerekliliği, yaşlanma sürecinde nuklear genomdaki endojen ve ekzojen hasarın ve bu hassas yapıdaki tamir mekanizmalarındaki değişikliklerin incelenmesini zorunlu hale getirmiştir (David B Lombard et al., 2005). Hücrede DNA hasarı, onarımın yapılması ve onarım tamamlanuncaya kadar hücre döngüsünün durdurulmasını sağlayan DNA hasar yanıt sinyalini aktifleştirmektedir. Tamir süreci başlatılırken hasarın tipine göre karar veren hücre, onarım sağlanamadığında tümör gelişimini baskılayan mekanizmalar olarak bilinen apoptozu veya hücre senesens tetikleemektedir (Niedernhofer et al., 2018). Senesens tetiklenmesine neden olan hasar tipleri; replikasyon sonrasında telomerlerin kısalması ve onkojenlerin aktivasyonu, oksidatif stres, UV ile indüklenen stres kaynaklı senesens olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Pan et al., 2016). İlk grupta onkojenlerin aktivasyonu sonucu hücrelerde düzensiz çoğalma artışına karşılık olarak DNA hasar yanıtı sonucunda senesens indüklenmektedir. İkinci grupta ise hücrede süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit, nitrik oksitlerden oluşan reaktif oksijen

radikalleri ve reaktif nitrojen radikallerinin ana santralleri olarak mitokondri, peroksizomlar, sitokrom p450 enzimleri ve fagositik hücrelerin yoğun işleyişi ile hücre yaşlanma sürecine girmektedir (David B. Lombard et al., 2005). Hüresel senesensin tetiklenmesi durumunda yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların ortaya çıkmasını sağlayan ilk adım atılmaktadır. Hasar yanıt sinyali; DNA hasar sensörleri, sinyal dönüştürücüler ve protein efektörlerinden oluşmakta ve hücrenin kaderini değiştirecek kararın verileceği süreci başlatmaktadır. Replikasyon problemleri veya stokastik hasar kaynaklı olarak kritik kısalmaya ulaşan telomerlerin hasar bölgelerinde Atm ve Atr aracılı, p53, Chk1, Chk2 gibi efektör proteinlerin fosforilasyonunu gerçekleştirirken, hücre döngüsü sırasında genom bütünlüğünü tehdit eden bir hasar algılandığında arrest ya p53-p21-Rb üzerinden ya da p53 bağımsız yol olan p16-Rb yolu üzerinden yaşlanmaya aracılık etmektedir (Tominaga, 2015; von Muhlinen et al., 2018). Birinci mekanizmada p53, p21' in fosforilasyonu aracılı olarak Siklin E ve Cdk2' nin aktivitesini baskılaması üzerine Rb' nin aktivitesi korunurken, p53 bağımlı yolda hücre döngüsünün G1 fazında p16INK4a' nın, Siklin D ve Cdk4/6' yı bağlaması ile Rb' nin etkisiz hale getirilmesi önlenerek E2F transkripsiyon faktörüne yanıt genlerinin ifadelerinin baskılanması gerçekleştirilmekte ve hücre bölünmesi kalıcı olarak durdurulmaktadır (Narita et al., 2003).



Şekil 1. Genom bütünlüğünü tehdit eden durumlarda devreye giren p53 bağımlı ve p53 bağımsız sinyal geçişimi

p16INK4a ve Rb' nin yüksek ekspresyonu, hüresel senesensi geri dönüşümsüz kılmaktadır. Hatta fareler ile yapılan çalışmalarda p16INK4a' nın genetik ablasyonu ile birçok dokuda fonksiyon ve rejeneratif kapasitenin geri kazandırıldığı, P16INK4a' nın delesyonunun ise yaşlanma sürecini

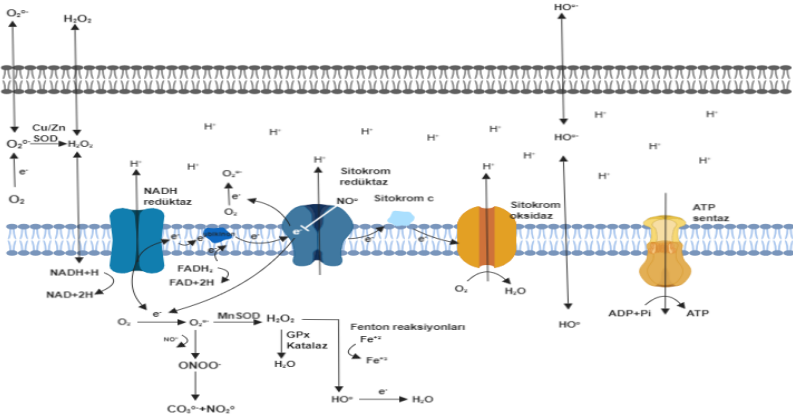
geciktirdiği gözlemlenmiştir. Hücre yaşlanma belirtici olan p16INK4a' nın yaşlanmış farelerin beyinlerinde ve pankreaslarında yoğun bir şekilde eksprese olduğu ve rejeneratif kapasiteyi düşürdüğü bulunmuştur (Jurk et al., 2012; Krishnamurthy & Nör, 2012; Terzi, İzmirli, & Gogebakan, 2016). p21 geninin aşağı regülasyonu, insan akciğerinden elde edilen fibroblastlarda yaşlanma sürecinin gelişimini geciktirmiştir. Senesense girmiş hücrelerde, p16 hem Cdk4 hem de Cdk6' yı inhibe etmektedir. Senesense girmiş fibroblastlarda, Cdk2 ve SiklinA' nın ekspresyonuna rastlanmadığı ve Siklin C, D ve E seviyelerinin genç hücrelere nazaran azaldığı bulunmuştur (Troen, n.d.). Yapılan *in vitro* çalışmalarda p53' ün genç ve yaşlı hücrelerde ifade edildiği fakat senesense giren hücrelerde hem DNA bağlama hem de transkripsiyonel aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Atadja, Wong, Garkavtsev, Veillette, & Riabowol, 1995). p53' ün aktivitesinin azalması kanser insidansının artması ile bağdaştırılırken, ekspresyonunun artmasıyla yaşlanma sürecine katkıda bulunmaktadır. Hücre döngüsünün koruyucu genlerinin seviyelerindeki bu tip hassas denge, canlı sisteminde bu genlerin malign dönüşümün önüne geçilmesi için antagonistik pleiotropik etki ile işlev gördüğünü göstermektedir (Kirkwood, 1996). *In vivo* olarak yapılan çalışmalar tüm bu moleküler değişiklikler sonucunda yaşanan hücrelerin, hayvanların doku ve organlarında birikerek yenilenme kapasitesini azalttığı ya da doku yapısı ve fonksiyonunu değiştirerek yaşlanmayı hızlandırdığını belirtmiştir. Bu nedenle hücre mevcudiyetini sürdürmek, bölünebilmek ve malign transformasyonlara karşı koyabilmek için sayısız onarım sistemi geliştirmiştir (Nicolai et al., 2015). *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, DNA tamir verimliliğinin yaşlanmaya bağlı olarak azaldığı ve bu yolakta yer alan modulatörlerin aktivitesindeki bozulmaların ise prematüre yaşlanmaya neden olduğu bilinmektedir. Lin ve arkadaşları, insanlar ve farelerde yaşa bağlı DNA onarım kapasitesini incelediklerinde; onarım potansiyelinin her organı etkileyecek şekilde altı kat azaldığını saptamışlardır (Lin, n.d.). UV kaynaklı lezyonların çıkarılmasında görevli NER mekanizmasındaki proteinlerin seviyelerinin genç bireylerde yaşlı bireylere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. GG-NER ve TC-NER yolağında rol oynayan ERCC1 mutant farelerde, mutasyon artışı ve patolojik yaşlanma fenotipi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Jager et al., n.d.). Wang ve diğerleri çalışmalarında, *Ercc1*^{-Δ} farelerin atasal tip farelere nazaran daha hızlı oksidatif hasar biriktirdiğini ve yaşlanma sürecinin altı kat daha hızlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (J. Wang, Clauson, Robbins, Niedernhofer, & Wang, 2012). G:U yanlış eşleşmesini de içeren DNA substratının tamir kapasitesini ölçen *in vitro* analizler ile yaşlı farelerin beyin, karaciğer ve germ hücrelerinden elde edilen nuklear ekstraktın incelenmesi sonucunda BER aktivitesinde anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır (Intano, Cho, McMahan, & Walter, 2003). BER mekanizmasının progresyonunda H₂O₂ tedavisi sonrasında nuklear DNA' da, AP bölgelerinin seviyesi ölçüldüğünde yaşlı insan lökositlerinin genç bireylerinkilere göre daha yüksek bazal AP alanına sahip olduğu dolayısıyla daha az DNA glikozilaz aktivitesinde eksikliklerin olduğu bulunmuştur (Atamna, Cheung, & Ames, 2000). Hasar sonrasında, baz eksizyon onarımında DNA polimeraz β ve AP endonükleaz ekspresyonu genç farelerde yaşlılara göre daha fazla indüklenmiştir (V. Gorbunova, Seluanov,

Mao, & Hine, 2007). Li ve arkadaşları, primer fibroblastlarda APE1 genini susturdularında, global DNA hasar birikimi sonrasında p16INK4a ve p21WAF1 yollarının aktifleştiğini belirlemişlerdir (M. Li et al., 2018). Cabelof ve ark., değişen enzim aktivitesine ek olarak, BER mekanizmasının yaş ile birlikte azalmasının değişen DNA hasar hasar yanıtıyla da bağlantılı olabileceğini ileri sürmüş ve genç farelerde DNA pol β ve AP endonükleaz'ın DNA hasarı ile indüklendiği yaşlı farelerde ise enzim aktivitesini oluşturacak hasar sinyalinin oluşmadığını göstermişlerdir (Cabelof et al., 2006). Ayrıca hem *in vivo* çalışmalarda yaşlı farelerin hem de *in vitro* olarak senesense girmiş insan fibroblastlarının DNA glikosilaz ve AP endonükleazın hem mitokondriye hem de çekirdeğe translokasyonunun gerçekleşmediğini belirlenmiştir (Szczesny, Bhakat, Mitra, & Boldogh, 2004). Senesense girmiş insan fibroblastlarında NHEJ mekanizmasında hasar dedektörü olan Ku70 ve Ku80 proteinlerinde %50 oranında azalma meydana gelmektedir (Seluanov, Danek, Hause, & Gorbunova, 2007). Ayrıca literatür çalışmalarında Ku' nun genç hücrelerde fizyolojik durumda hem sitoplazmada hem de çekirdekte dağınık halde bulunurken hasar durumunda çekirdeğe lokalize olduğu fakat yaşlı hücrelerde Ku proteinlerinin sadece çekirdeğe lokalize olması nedeniyle yeni lezyonlar için ilave Ku' nun transfer edilemediğinden hatta çekirdekte tutulan Ku proteinlerinin tamir edilemeyen DNA lezyon bölgeleri tarafından tutulduğundan bahsedilmiştir (Fagagna et al., 2003; Sedelnikova et al., 2004; Seluanov et al., 2007). HR yolağında BRCA1, BRCA2' nin homozigot delesyonu, gelişim sırasında hücre yaşlanmaya neden olmaktadır (Moynahan & Jasin, 2010). HR yolağında Rad51, orta yaşlı farelerde kardeş kromatide invazyonu gerçekleştirirken presenesens hücrelerde bu fonksiyonu gerçekleştirememektedir (Mao et al., 2012). Prematüre yaşlanma gösteren hücrelerde, 53bp1 ve Rad51' in çift zincir kırık bölgelerine alımı aksaklıklara uğramaktadır (Gonzalez-Suarez & Gonzalez, 2010). Yanlış eşleşme onarım mekanizmasındaki kusur nedeniyle replikasyonda yanlış eşleşmiş bir bazın atlanması nokta mutasyonları ile sonuçlanmakta olup bu mutasyon sıklığının artışı yaşlanma ile birlikte mikrosatellit destabilizasyonundaki artış ile ilişkilendirilmektedir (Vera Gorbunova, Seluanov, Mao, & Hine, 2007). Yanlış eşleşme onarımının yaşlanma ile ilişkisini inceleyen Yehuda ve ekibi, aralarında on yaş fark olan bireylerde MMR sisteminde yaş ile ileri gelen genomik dengesizlikleri araştırdığında periferik kandan izole ettikleri DNA' dan yaşlı bireylerde anlamlı seviyede mikrosatellit instabilitesi olduğunu genç bireylerde olmadığını vurgulamıştır (Yehuda et al., 2001).

4.2. Mitokondriyal DNA tamir proteinlerinin yaşlanma ile ilişkisi

Mitokondrinin reaktif oksijen türlerinin temel ana kaynaklarından biri olarak tanımlanması, yaşlanmanın bir ucunun mitokondriye dayandırılmasına yol açmıştır. Nutrientlerin oksidasyonundan ya da parçalanmasında üretilen elektronların, NADH veya FADH2 vasıtasıyla mitokondrinin iç membranına taşınarak burada bulunan NADH dehidrojenaz (kompleks I), süksinat dehidrojenaz (kompleks II), sitokrom redüktaz

(kompleks III), sitokrom oksidaz (kompleks IV) ve ATP sentaz komplekslerinde kademeli olarak aktarılmaktadır. Bu Redoks tepkimeleri sürecinde kompleks 4' te oksijen varlığında su (H_2O) üretimi ve kompleks 5' te intermembran ve matriks arasındaki elektrokimyasal gradyan farkı sebebiyle ATP oluşumu gerçekleşmektedir (X. J. Chen, 2013). Elektron taşıma sistemleri hücreye giren oksijenin (O_2) %90' ını enerji üretimi için kullanırken fizyolojik durumda dahi bu %90 oksijenden %2-3' ü mitokondrinin iç membranı, kompleks I ve kompleks III' deki elektron ve proton sızıntısı nedeniyle hücrede reaktif oksijen türlerine dönüştürülmektedir. Bu dönüşüm sürecinde oksijenden, süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$) üretilirken, süperoksit radikalinden ise süperoksit dismutaz yardımıyla hidrojen peroksit üretilmektedir (Kotiadis, Duchon, & Osellame, 2014). SOD, oksidan oluşuma yanıt olarak hidrojen peroksiti oksijene dönüştürerek; katalaz, glutatyan peroksidaz enzimleri ise hidrojen peroksitin suya dönüşümünü gerçekleştirerek radikallerden temizleme sürecini başlatmaktadırlar. Bu temizlik süreci devreye girmediğinde, geçiş elementleri yardımıyla fenton reaksiyonları gerçekleşerek hidrojen peroksitten hidroksil radikali (HO^{\bullet}) oluşmaktadır (Mandavilli, Santos, & Van Houten, 2002; Zinovkina, 2018). Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun yanı sıra; mitokondride NO^{\bullet} , kompleks III' e bağlanma yoluyla elektron transferini inhibe ederek süperoksit radikalının oluşumunu arttırmakta ve ileri aşamalarda NO^{\bullet} , süperoksit radikalinden, peroksinitrit ($ONOO^-$), akabinde NO_2^{\bullet} gibi reaktif nitrojen radikallerinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Di Meo, Reed, Venditti, & Victor, 2016).



Şekil 2. Mitokondrinin iç zarında elektronların kademeli aktarımı ve proton yoğunluğunun oluşturduğu elektrokimyasal gradyan farkı sayesinde ATP üretiminin, fizyolojik durumun bozulması ile oksidatif stresin artışına katkısı

UV ışınması ve kimyasal ajanlar gibi tehditlere ek olarak, mitokondriyal DNA' nın, ROS üretim merkezlerinden biri olan ETS ile yakınlığı ve koruyucu histonlardan yoksun olması, mtDNA' da hasar oluşumunun nuklear DNA ya

göre 10-17 kat daha fazla olmasına zemin hazırlamaktadır (Chocron, Munkácsy, & Pickering, 2019). Mitokondriyal DNA'nın bu hassasiyeti karşısında oksidatif hasarın artması ile mutasyonların oluşması, hücrenin ROS üretimini arttırması şeklinde bir kısır döngü oluşturarak hücrenin yaşlanmasını ve azalmış metabolik performansını destekleyen bir adaptif yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (Madreiter-Sokolowski, Sokolowski, Waldeck-Weiermair, Malli, & Graier, 2018).



Şekil 3. Mitokondride fonksiyon bozukluğu ve sonuçları

Mitokondriyal DNA hasarının onarımının yıllarca BER mekanizması ile sınırlandırılmasına rağmen mtDNA bütünlüğünü bozan lezyon çeşitliliğinin artışı; NHEJ, HR, NER, MMP mekanizmalarında mitokondride fonksiyona sahip olduğunu göstermiştir (A., 2011). Yapılan çalışmalarda mtDNA hasarının yaşlanmanın tek nedeni olmadığı fakat mitokondriyal DNA onarım defektleri sonucunda hasarın birikiminin yaşlanmanın nedensel faktörlerinden biri olduğunu ileri sürmektedir (Jeanmonod, Rebecca, & Suzuki, 2018). DNA pol β ve γ , BER mekanizmasında yer alan ve mitokondrinin bakımını üstelenen tamir proteinlerine dahildir. Prova okuması (proofreading) işlevinden yoksun olan mtDNA pol γ mutant farelerde mutasyon birikiminin erken yaşlanma semptomları gösterdiği belirlenmiştir (Sykora et al., 2017). De Souza ve ark., hem OGG1 nakavt hem de yaşlı farelerden aldıkları karaciğer örneklerinde mtDNA'nın, atasal tip genç farelerin mtDNA'larına göre 30 kat daha fazla 8-hidroksideoksiguanozin biriktirdiğini saptamışlardır (de Souza-Pinto et al., 2001). Pol β mutant hücrelerin, Pol β yeniden ifade edildiğinde daha yavaş iyileşme göstermektedir. Wilson ve diğ., düşük doz hidrojen peroksit maruziyetinin mtDNA pol β mutant hücrelerde süperoksit üretimi ile birlikte yaşlanma fenotipini arttırdığını göstermişlerdir. Liu ve arkadaşları tarafından *in vivo* olarak tasarlanan çalışmalarda, mitokondride BER' in altyolu olan LP-BER' in, FEN1 depleksiyonu durumunda oksidatif lezyonların işlenmesinde bozuklukların ortaya çıktığını gösterilmiştir (Cell Biol Bohr et al., 2008; P. Liu, Qian, Sung, de Souza-Pinto, Zheng, Bogenhagen, Bohr, Wilson, Shen, & Demple, 2008).

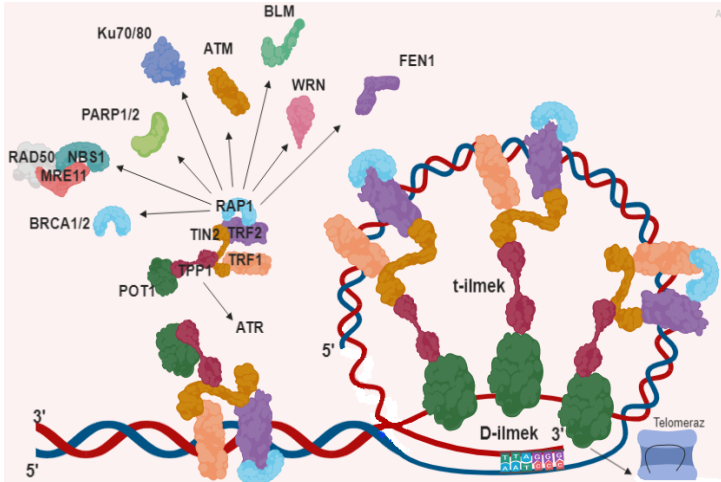
4.3. DNA tamir proteinlerinin telomer kısalması ve stabilitesindeki etkisi

Kısalması yaşlanma ile ilişkilendirilen kromozomların uçlarındaki telomer bölgeleri, genetik bilginin korunması için shelterin kompleksi gibi yapısal adaptasyonlar geliştirerek telomer uçlarının çift zincir kırığı olarak algulanmasını engellemekte ve kromozom bütünlüğünü korumaktadır. Shelterin kompleksi; Trf1, Trf2, Pot1, Tin2, Rap1, Tpp1 nükleoproteinlerinden oluşmaktadır (O'Sullivan & Karlseder, 2010). Telomerin çift zincirli kısmı geriye doğru katlanarak t-ilmek yapısını oluştururken, G-çıkıntısı da tekrardan geriye katlanarak t-ilmek yapısının içinde G-çıkıntısına komplementer olan TTAGGG tekrarlarına bağlanarak D-ilmek yapısını oluşturmaktadır. Trf1 ve Trf2 telomer çift zincirli tekrar bölgelerine tutunurken Pot1, G-çıkıntısının bağlandığı zincirin komplementeri olan tek zincire bağlanmaktadır. Tin2, Pot1' i çift zincirde lokalize olan nükleoproteinlere bağlanmaktadır (Boutou, Vlachodimitropoulos, Pappa, Sturzbecher, & E., 2013). Trf2, hasar yanıtının baskılanması, t-ilmek yapısının mevcudiyetinin sürdürülmesi ile kromozom uçlarının korunmasını sağlar; Trf1, DNA yapısını yeniden düzenlenmekte ve telomer replikasyonunu kolaylaştırır (Blasco, n.d.). Shelterin kompleksi ile etkileşim kuran Atm' nin ve Chk2, p53 gibi aşağı akım efektörlerinin aktivitesi, shelterin kompleksinin üyelerinden biri olan Trf2 ile inhibe edilmektedir. Tpp1, Pot1 ile dimer oluşturarak, Atr yolağının aktivasyonuna dolayısıyla Atr' nin aşağı akım efektörü olan Chk1' e sinyalin iletilmesine katkı yapmaktadır (Muraki & Murnane, 2017). Telomer uzunluğu kritik bir değere ulaştığında, telomer fonksiyon bozukluğu ya da DNA hasarı meydana geldiğinde Atm sinyali hücre döngüsünü yurdurarak tamir yollarının indüklenmesini, p53 yolağı desteği ile apoptoz ya da senesens için sinyal göndermektedir (Lee, Bohrson, Pike, Wheelan, & Greider, 2015a). Atm' nin telomer kısalığı ile bağdaştırılan yaşlanma üzerine olan etkileri, Atm' nin fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan peramature yaşlanmanın görüldüğü AT hastalarından alınan hücreler ile değerlendirilmiş ve AT hücrelerinin telomeraz aktivasyonu ile ölümsüzleştirilebildiği fakat hücrelerin telomerlerinin çok kısa olduğu bulunmuştur (Tong et al., 2015). Lee ve arkadaşları, fare ve insanlarda Atm' nin blokajının telomer uzamasını inhibe ettiğini belirlemişlerdir (Lee et al., 2015). Tong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Trf1'in hücre döngüsünün S fazında telomere telomeraz enziminin erişimini kısıtladığı; Trf1 kaybının ise hem G₁ hem de G₂/M fazlarında telomerdeki telomeraz artışının Atm ve Atr'ye bağlı olarak gerçekleştiği bulunmuştur (Tong et al., 2015). Yapılan en ilgi çekici çalışmalardan birinde ise vücut boyutuna göre en uzun yaşayan memeli olan yarasanın insan kanında da olduğu gibi telomeraz' ın eksprese edilmediğini, transkriptomik analizler sonucunda DNA tamiri ve telomer bakımında yer alan Atm, Setx' in *Myotis myotis*' in sıradışı olan ömür uzunluğuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Foley et al., 2018). ATM' nin ömür uzunluğuna olan katkısı DNA hasar yanıtı aracılı olarak telomer regülasyonunun yanı sıra mitokondri fonksiyon bozukluğu ya da kusurlu mitofaji sonucunda dengesi bozulan metabolik homeostaziden de destek almaktadır. Artan DNA hasarı

sonucunda, Sirt1 ve Sirt6 gibi sirtuinlerin bir kofaktörü olarak görev yapan NAD⁺'nin tüketimindeki artış, ATM mutant farelerde yaşlanmayı arttırmaktadır (E. F. Fang et al., 2016). Hem fizyolojik olarak yaşlı farelerde hem de ATM^{-/-} farelerde, NAD⁺ tüketen glikolizinin arttığı keşfedilmiştir (Qian et al., 2018). Ek olarak, Tasselini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; DNA sarmalının bükülmesini çözen ve hasara neden olmadan Atm aktivitesini arttıran CQ olarak bilinen sıtma ilacını, nematod ve Zmpste24 null farelerde kullandıktan sonra Atm aktivitesinin, ömür uzunluğu ile bağdaştırılan SIRT6 proteinini fosforile ederek Mdm2 aracılı ubiquitinlenip proteozomal olarak degrade edilmesini engellediği dolayısıyla aktivitesini arttırdığı bulunmuştur (Tasselli, Zheng, & Chua, 2017). Diğer taraftan telomeraz enziminin telomere bağlanmasını, Pot1 ve Tpp1 proteinleri düzenlemekte ya da kısıtlamaktadır (Boutou et al., 2013). Trf1, Trf2 ve Pot1 proteinleri hasar sinyali alındığında telomerin uzunluğunu ve stabilitesini tehdit eden hasar tespitinde bulunan sensör proteinler ve hasar onarımını gerçekleştiren proteinler, fizyolojik koşullarda shelterin proteinlerinin koordinasyonu sayesinde telomer stabilitesine ve bakımına katkıda bulunmaktadır (Mee Kong, Wen Lee, & Wang, n.d.). Örnek olarak, Trf2; Mre11/Rad50/Nbs1, Ku70/80, Parp-1, Wrn, Blm, Atm ve Fanc gibi tamir proteinlerine Rap1 aracılığıyla bağlanmakta ve telomer stabilitesine katkıda bulunmaktadır (Blasco, 2005; O et al., 2004). MRN kompleksi, Trf2 delesyonu durumunda Atm yanıtına aracılık etmede ve hücre döngüsünün S fazında telomerde Trf2 proteinine bağlanarak, telomerik G çıkıntısının oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Boutou et al., 2013). Telomeraz mevcudiyetinde MRN kompleksinden Mre11 geni susturulduğunda telomer uçlarındaki G çıkıntılarındaki geçici bir kısalma oluşurken, telomeraz ve MRN kompleksinin eksikliğinin telomer uçlarında kısalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Chai, Sfeir, Hoshiyama, Shay, & Wright, 2006). İnsan hücre hattı HCT116' da DNA-PK inaktivasyonu ile telomer kısalmasında artış meydana geldiği gösterilmiştir (Ruis, Fattah, & Hendrickson, 2008). Bu çalışma ile uyumlu olarak birinci nesil DNA-PKcs^{-/-} farelerde telomerlerin, birinci nesilden daha yaşlı olan farelere nazaran küçük farkla daha kısa olduğu, G3/G4 jenerasyonunun ise gençlere nazaran telomer uzunluğunda ciddi ölçüde kısalma oluştuğu belirlenmiştir (Espejel et al., 2004). DNA-PKcs' nin, telomer uzunluğu kontrolündeki rolünün telomeraz bağımlı olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada hem telomerazdan yoksun hem de DNA-PKcs^{-/-} farelerde telomer kısalmasının sadece telomeraz yoksun farelere kıyasla arttığı belirlenmiştir (Espejel et al., 2002). Ku mutant farelerde yaptıkları çalışmada, farelerin yaşlandıkça telomer telomer füzyonlarından, tek kromatid telomer kaybı ve çift zincir kırıklarının arttığını saptanmıştır (H. Li, Vogel, Holcomb, Gu, & Hastay, 2007). Ju ve arkadaşları, DSB onarım kapasitesinin azalması ve yaşlı bireylerde artan telomer kısalması arasında bir korelasyon olabileceği hipotezi ile yola çıkarak insan lenfositlerinde Ku70 ve Mre11' in hücre seviyesinin yaş artışı ile birlikte azaldığı ve biyolojik yaş belirlemede bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Ju et al., 2006). Mutasyonu prematüre yaşlılık ile karakterize olan ve işlev bozukluğunda Werner sendromuna neden olan WRN; hem telomerik metabilizma sırasında eksonükleaz ve helikaz aktivitesinin modülasyonu için Trf1, Trf2 ve Pot1

gibi shelterin kompleksi üyeleri ile hem de Ku70 ve Ku80 heterodimerleri ile etkileşime girerek nükleolusta duraklamış replikasyon çatalının restorasyonunda görev yapmaktadır (Krishnan, Liu, & Zhou, 2011; Polosak, Kurylowicz, Roszkowska-Gancarz, Owczarz, & Puzianowska-Kuznicka, 2011). Ayrıca, telomer replikasyonu sırasında Pot1 ile işbirliği içinde çalışarak telomer bölgesindeki kuadrupleks G-DNA bölgelerinin kesintili zincirde replikasyonunun gerçekleşmesini, W_{rn} helikaz domaini ile kolaylaştırmaktadır (Multani & Chang, 2007). W_{rn} veya Pot1 delesyonu meydana geldiğinde guanin bakımından zengin telomerik bölgelerde replikasyon çatalı durmakta bu durum telomer kaybına ve daha sonra replikatif yaşlanmanın başlamasını tetiklemek için disfonksiyonel telomerlerin oluşumuna katkı sağlamaktadır (Wu et al., 2006). 5' - 3' eksonükleaz olan Exo1; W_{rn}, Blm, Atm gibi memeli hücrelerinde, telomer bakımına ek olarak disfonksiyonel telomer ve DNA hasarı kontrol noktalarının uyarılmasına aracılık etmektedir (Tümpel & Rudolph, 2012). Disfonksiyonel telomere sahip farelerde, EXO1 delesyonuyla radyasyona bağlı DNA kırılmalarına yanıt olarak, tek zincirli DNA, Atr ve Rad3 ile ilişkili (Atr) aktivasyonunun uyarılması inhibe edilmekte dolayısıyla disfonksiyonel telomer dokularda apoptoz, hücre döngüsü kontrol noktalarının aktivasyonundaki düşüşe ek olarak kromozomal füzyon oluşumu da azalmaktadır (Schaetzlein et al., 2007). İlginç olarak EXO1 delesyonunun, disfonksiyonel telomere sahip farelerde organ bakımı ve hayatta kalma süresini uzattığı ve maya suşları ile yapılan farklı bir çalışmada ise yaşlanmayı azalttığı bulunmuştur (Tümpel & Rudolph, 2012; Zhou, Wei, & Sun, 2013). TERC^{-/-} / EXO1^{-/-} çift mutant fareler, tek TERC^{-/-} farelere kıyasla daha iyi bir organ bakımı ve daha uzun ömür sergilediği yapılan çalışmalar arasında yer almaktadır (Schaetzlein et al., 2007). Fakat dezavantajlı kısım, ilerleyen yaşlarda DNA hasarına artan duyarlılığı ile birlikte MMR' da kusurların ortaya çıkmasıdır (Maringele & Lydall, 2004). HR yolağında DNA' nın 3' ucu, tek zincirli DNA' ya bağlanan proteinler ile kapatıldıktan sonra Rad52, bu protein yapısına katılmakta ve rekombinasyon aracı olarak görev yaparak kardeş zincirde homoloji bölgesi saptayan Rad51/RecA tip rekombinazın zincire tutunması için zemin hazırlamaktadır. Yapılan çalışmalarda rekombinasyon hataları yaşlanma ile ilişkilendirilmektedir (X. J. Chen, 2013). Ayrıca, Rad51 ve Rad52 gibi HR faktörleri replikasyon sonrasında telomer bölgelerinde tespit edilmiş ve *in vitro* çalışmalarda telomerik D-ilmek yapısı için gerekli olduğu gösterilmiştir (Verdun & Karlseder, 2006). Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BRCA2, RAD51, RAD51C, RAD51D ve RAD54 ifadesi görülmeyen fare hücrelerinin kısa telomerlere sahip olduğu ve telomer kırılabilirliğinin meydana geldiği gösterilmiştir (Claussin & Chang, 2015). F1ep endonükleaz 1 (Fen1), hem nükleusta hem de mitokondride LP-BER yolağında, homolog olmayan uç birleştirmede ve telomerlerde görev yapmaktadır (P. Liu, Qian, Sung, de Souza-Pinto, Zheng, Bogenhagen, Bohr, Wilson, Shen, Demple, et al., 2008). Fen1, endonükleaz aktivitesi ile okazaki fragmentlerinin olgunlaşması sırasında LP-BER akışında açığa çıkan 2 - 10 nükleotidlik 5' flep yapısının kaldırılmasında rol oynarken, diğer taraftan da telomer stabilizasyonunu sağlamaktadır (Leandro, Sykora, & Bohr, 2015). Fen1, telomere Trf2

yardımla bağlanır. Hücre döngüsünün S ve G₂/M fazlarında, Wrn ve Blm ise Fen1' in C terminaline bağlanarak, kesintili telomer sentezi sırasında durmuş olan replikasyon çatalının yeniden başlatılması ve G kuadrupeks yapılarının açılmasını kolaylaştırarak telomer kırılmasını önlemektedir (Martínez & Blasco, 2015). Yapılan çalışmalarda FEN1 mutasyonu durumunda, kromozomların %8' inin telomerlerini kaybettiği, sadece kesintili replikasyon yapan zincirlerin etkilendiği ve kesintili kardeş telomerdeki G-çıkıntısında birikim olduğu ortaya çıkmıştır (Saharia et al., 2008). Fen1 nükleaz aktivitesi eksikliği sonucunda; telomerlerin uç füzyonu, telomer kısalması ve hücre büyümesinde aksaklıkların ileri geldiği keşfedilmiştir. Diğer taraftan ise telomerin telomeraz ile uzatılması telomere bağlanan ve DNA replikasyonunda, tamirinde görev yapan proteinler yardımıyla olmaktadır. Telomerin telomeraz enzimi ile uzatılmasında ilk adım Guanin bakımından zengin uçların telomeraz tarafından tanınarak uzatılması ve sonrasında komplementer Sitozin bakımından zengin zincirin kesintili zincir replikasyonu ile sentezidir. G zincirin telomeraz tarafından uzatılması, C zincir sentezi ile düzenlenmektedir. Telomerin 3' ucundaki G-çıkıntısı oluşumundaki eksiklik t-ilmek yapısını bozmakta ve telomerazın bağlanamaması nedeniyle telomerin uzaması engellenmektedir (Chai, Du, Shay, & Wright, 2006; Sampathi, Bhusari, Shen, & Chai, 2009).



Şekil 4. Kromozom uçlarındaki telomer bölgelerinin shelterin kompleksi ile korunumu ve bu nükleoproteinlerin DNA tamir proteinleri ile etkileşimleri

4.4. P53 aktivitesinin yaşlanma üzerindeki etkisi

Sağlıklı koşullarda hücredeki seviyesi Mdm2 aracılı bozunma ile düşük seviyede tutulan p53, hasar durumunda Chk1, Chk2 gibi efektör ve Atm, Atr kinaz gibi sensör proteinler tarafından fosforilasyonunun ardından serbest bırakılmakta ve hücre döngüsü geçici olarak arreste uğramaktadır (Chong,

Zhang, & Zheng, 2018). DNA lezyonunun ciddiyetine göre hücre; uygun tamirin yapılması, hatalı tamir, apoptoz, hücre yaşlanması olmak üzere dört potansiyel hücre kaderini p53 sinyali organize etmektedir (Rodier, Campisi, & Bhaumik, 2007a). Bu modülasyonu yaparken ise neredeyse tüm tamir mekanizmalarının regülasyonunda p53 yer almaktadır. p53 yanlış eşleşme onarımında, DNA hasarından sorumlu kontrol noktası proteini olan Atm' nin p53' ü aktive etmesi sonrasında Msh2-Msh6 kompleksi ile etkileşimde bulunmasıyla, BER' de Ogg1' in aktivitesinin düzenlenmesi ve Ape1' in ekspresyonunun regülasyonunda, NER yolağında DDB1 ve XPC' nin transkripsiyonel aktivitesinin düzenlenmesine ek olarak hem XPB ve XPD' nin helikaz aktivitesinin modülasyonu hem de kromatin erişilebilirliğinin modülasyonunda görev yapmaktadır (Williams & Schumacher, 2016a). NHEJ mekanizmasında RAD51' in ekspresyonunu arttırmasının yanı sıra Rad51 ve Rad54' e bağlanarak yolağı düzenlemektedir (Linke et al., 2003). p53' ün, Blm, Wrn ve RecQ14 olmak üzere üç ReQ helikaz ile etkileşim kurduğu bilinmektedir. Hasar sonrasında p53 seviyesi, Blm durumuna göre değişiklik göstermekte ve bu iki protein fiziksel olarak etkileşim kurmaktadır (Kaneko, Fukao, Kasahara, Yamada, & Kondo, 2011). p53, Wrn' nin biyokimyasal aktivitesini regüle etmektedir (D B Lombard et al., 2000). Ayrıca yapılan çalışmalarda da WRN mutant farelerde p53 mutasyonunun da olmasının prematüre yaşlanmaya eğilimi arttırdığı belirtilmiştir (Williams & Schumacher, 2016b). Düşük p53 aktivitesinin kanseri teşvik ederek yaşam süresini kısalttığı belirgin olsa da, bir paradoks olarak niteliğinde p53 kaybının da doku ve organ dejenerasyonunu destekleyen apoptoz ve yaşlanma gibi kalıcı hücrenin kaderinin değiştirilmesi için verilen kararları da önleyeceğini öngörülmektedir. Erken yaşlanma özellikleri gösteren bir hastanın p53' ü degrade etme görevini üstlenen MDM2 geninde mutasyon taşıdığı bulunmuştur (Toufektchan & Toledo, 2018). p44' ün aşırı ekspresyonu, hiperaktif p53 ekspresyonu ile sonuçlanarak ve yaşlanmanın ana düzenleyicisi olan IGF sinyalini arttırmaktadır (Kenyon, 2010). Gentry ve meslektaşları, p53^{+m} fenotipine sahip fareler ile yaptıkları çalışmada artan p53 aktivitesinin yaşlanma pahasına tümör süpressör etkinliğini desteklediğini bildirmişlerdir (Gentry & Venkatachalam, 2005). Son zamanlarda, p53' ün yapısal fosforilasyonunun (yani aktivasyonunu) sağlanması için p53' ün "*knock in*" yapıldığı fare modeli geliştirilmiş ve bu fare modelinin, doku yenilenmesini tehdit edecek derecede yaşlanmış doku özellikleri gösterdiği tespit edilmiştir (Rufini, Tucci, Celardo, & Melino, 2013). Her ne kadar yaşlanmada p53' ün fizyolojik rolü tartışmalı olsa da, farklı fare modelleriyle yapılan çalışmalar p53' ün tümör baskılayıcı ve yaş arttırıcı işlevleri arasında hassas bir denge olduğunu göstermektedir (Chong et al., 2018). Disfonksiyonel telomerler, DNA hasar yanıtını oluşturan yolak tarafından çift zincir kırığı olarak tanımlandığında, bu sinyal p53' ün de içinde olduğu DNA hasar proteinlerini harekete geçirmektedir. p53, DNA hasarı yanıt sürecinde tümör oluşumunu önlerken, telomer bakımı için gerekli genlerin aşağı regülasyonuna neden olmakta ve artan aktivitesi ile kısa ve işlevsiz telomerlere yol açabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Telomeraz eksik farelerde telomer kısalması meydana geldiği ve p53'ün aktive edildiği gösterilmiş ve bu farelerin p53 mutant farelerle

melezlenmesi sonucunda yaşlanmayla ilişkili bazı fenotiplerin elimine edildiği gözlemlenmiştir (Rodier, Campisi, & Bhaumik, 2007b; Tyner et al, 2002).

4.5. Sirtuinlerin DNA tamiri üzerinden yaşlanmaya etkisi

Yaşlanmanın bir diğer düzenleyicisi, memelilerde bulunan yedi üyeden oluşan NAD⁺ bağımlı deasetilaz'ın bir sınıfı olan sirtuin ailesidir. Bu yedi proteinden oluşan ailenin Sirt1 ve Sirt6 proteini nükleusta, Sirt3, Sirt4, Sirt5 mitokondride, Sirt2 sitozolde, Sirt7 ise nükleolusda lokalize olmaktadır (Morris, 2013). Sirt1, Sirt6 ve Sirt7' nin doğrudan tamir yollarını kontrol eden mekanizmaları etkileyerek yaşlanma sürecini yönlendirmektedirler. Bu tamir sürecinde ya tamir proteinlerinin DNA hasar bölgelerine erişmesine olanak tanıyarak ya da tamir proteinlerinin alımını kolaylaştıran kromatin yapısı değişikliklerinin teşvik edilmesiyle onarım protein aktivitesinin doğrudan modüle ederek sürece dahil olmaktadır (Vazquez, Thackray, & Serrano, 2017). Sirt1, Sirt2 ve Sirt3; HR ve NHEJ sistemlerinde tamir proteinlerinin kırılma bölgelerine alınmada gereklidir. SIRT1, HR mekanizmasında Nrb1 ve Rad51' in kırık bölgesine alınmasını gerçekleştirmekte ve DNA hasarına karşı tepki olarak ekspresyonu artmaktadır (David B Lombard, 2009). Ku70 gibi NHEJ araçlarını, RecQ DNA ve RNA helikaz ailesi gibi HR komplekslerinin deasetilasyonu dolayısıyla aktivasyonunu gerçekleştirmektedir (Vazquez et al., 2017). DNA hasarındaki işlevine ek olarak, aktivasyonu yaşlanmayı arttıran p53' ü *in vivo* ve *in vitro* da inaktif hale getirdiği saptanmıştır (D B Lombard, Schwer, Alt, & Mostoslavsky, 2008). Sirt6, DNA kırık bölgelerinde DNA-PKcs proteinleri ile etkileşim kurarak NHEJ yolağını, kırık uç rezeksiyonu için gerekli olan CtIP' in deasetilasyonu ve aktivitesini sağlayarak HR yolağını desteklemesi nedeniyle SIRT6 eksikliğinin yavaş büyümeye ve bazı genotoksik hasar biçimlerine karşı artan hassasiyete neden olduğu gözlemlenmiştir (Vazquez et al., 2017). Yapılan çalışmalarda SIRT6 eksikliğinin, replikasyonla bağlantılı olarak telomerlerde sekans kaybına neden olduğu ve kromozomal füzyona yol açtığı gözlemlenmiştir. Özellikle erkek transgenik farelerde, SIRT6 da ekspresyon artışının, ömür uzunluğunda %15 oranında arttırdığı saptanmıştır (Khan, Nirzhor, & Akter, 2018). Sirt7, sirtuin ailesinin NAD⁺ bağımlı lizin deasetilaz enzimidir. Mitokondriyal genlerin transkripsiyonel regülatörü olan GABPb1' in deasetillenmesini sağlayarak stres ilişkili mitokondriyal disfonksiyonu dolayısıyla yaşlanmayı engellemektedir. DNA kırıklarında H3K18Ac deasetilasyonunu gerçekleştirerek NHEJ mekanizmasının uyarımını gerçekleştirmektedir (Barber et al., 2012). Kromatin değişikliklerini regüle ederek DNA onarımını desteklemektedir. SIRT7 mutant farelerin, DNA onarım defektleri gösterdikleri ve sağlıklı koşullarda Atm aracılı hasar sinyali ile H2AX fosforilasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Panier & Boulton, 2014). SIRT7 nakavt farelerin pregeroid fenotip ile özdeşleştikleri birçok çalışmayla ortaya çıkarılmıştır (Wyman & Atamas, 2018).

4.6. Kalori kısıtlamasının DNA onarımı üzerinden yaşlanma sürecini düzenlemesi

Kalori kısıtlaması (CR), yetersiz beslenmeden ziyade gün içindeki alışılmış kalori alımının %20-50 oranlarda azaltılarak günlük besin alımının uzun vadeli kısıtlamasıdır (Montano & Montano, 2014). CR diyetine tabi tutulan fareler ile yapılan en son çalışmalarda CR' nin oksidatif hasarı azaltarak, DNA tamir proteinlerinin ekspresyonunu artırarak, mTOR sinyalasyonunu inhibe ederek AMPK, P53, SIRT gen ailesinin aktivitesini destekleyerek ömür uzunluğunu %50 oranında arttırdığı belirlenmiştir (Pifferi et al., 2018). Ayrıca yapılan çalışmalar ile CR' nin ömür uzunluğuna katkısına ek olarak, yaşlanma ile birlikte reaktif oksijen radikallerinin üretimi ve antioksidanların detoksifikasyon mekanizması arasındaki bozulan redoks dengesini, oksidatif hasara uğramış moleküllerin birikimini azaltarak düzenlediği ve DNA tamir kapasitesindeki azalmayı engelleyerek yaşlanmayı geciktirdiği gösterilmiştir (Masoro, 2000). Lopez-Torres ve arkadaşları, farelerin 12 ay boyunca CR diyetine tabi tutulduğunda mitokondriyal DNA'daki oksidatif hasarın %46 oranında, 6 ay tabi tutulduğunda %23 oranında azaldığını göstermişlerdir (López-Torres, Gredilla, Sanz, & Barja, 2002). Obez insanlarda, yaşlanma ile ilişkilendirilen protein karbonilasyonundaki artışın 4 hafta CR diyeti sonrasında azaldığı saptanmıştır (Heilbronn et al., 2006). Protein karbonilasyonunun yaşlanma ile birlikte beyin üç bölgesinde arttığı fakat CR uygulaması sonrasında bu bölgelerde kreatin kinaz aktivitesini ve protein oksidasyonunun azaldığı saptanmıştır (Aksenova, Aksenov, Carney, & Butterfield, 1998). Karaciğerde antioksidan savunma mekanizmasının performansının yaşlanma ile birlikte %20-30 oranında azaldığı fakat CR diyetinin hepatik antioksidan savunmada koruyucu profil sergilediği gözlemlenmiştir (L. H. Chen, Saxon-Kelley, & Snyder, 1996). Kontrol diyetiyle beslenen hayvanlarda SOD aktivitesinin 6-12 aylarda yaşlanmayla birlikte azaldığı belirlenirken CR diyeti uygulaması ile tüm yaşlarda SOD aktivitesi optimal seviyede tutulmuştur (Cadenas, Rojas, Perez-Campo, Lopez-Torres, & Barja, 1994). Cabelof ve ark. tarafından yapılan çalışmada BER yolağında stres yanıt geni olan DNA pol β' nın beyin, karaciğer, dalak ve testislerdeki yaşa bağlı olarak azalmaktadır. CR uygulaması sonrasında, hem protein hem mRNA hem de enzimatik aktivite bakımından kaybının tersine çevrildiği gösterilmiştir (Cabelof et al., 2003). Tsao ve arkadaşları MLH1 eksik farelerin farklı diyetler ile besledikleri takdirde lenfoma, intestinal adenom ve karsinomlara eğilimlerinin nasıl gelişim göstereceğini incelediklerinde, CR ile beslenenlerde, adenokarsinoma ve lenfoma insidansında anlamlı bir fark gözlenmemiş; bununla birlikte, adenomların sayısı serbest yem ile beslenen farelerde önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (Tsao, 2002). Oksidatif stres NER mekanizmasında fonksiyon bozukluklarına neden olurken, CR uygulamasının NER' de yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlediği belirlenmiştir (Langie et al., 2007; Matt, Burger, Gebhard, & Bergemann, 2016). NHEJ yolağında yaşa bağlı olarak Ku ifadesi değişmektedir. Um ve ark., CR diyetinin, yaşa bağlı olarak azalan Ku70/80 ve artan mtHSP70 ifadesini böbrek ve akciğerlerde tersine çevirdiğini saptamışlardır (Lam & McKeague, 2019). CR uygulamasıyla 18 aylık farelerde

Ku ifadesini arttırırken 24 aylık farelerde değişikliğe neden olmamıştır (Hasty, 2001). ERCC1 mutant farelerin yaşam süresinin 4-6 ay ile sınırlı ve prematüre yaşlanma fenotipi sergilerken, diyet kısıtlamasının γ H2AX DNA hasar odaklarının azalmasının yanında mutant tiplerin atasal tiplerin özelliklerini göstermeye başladığı saptanmıştır (Vermeij et al., 2016). DNA tamir yolağının modülatörü olan SIRT ailesinden SIRT1, 3 ve 6' nın CR tedavisi sonrasında ömür uzunluğu ve yaşlanmaya en çok katkıda bulunan proteinler olduğu keşfedilmiştir. Başka bir çalışmada da kalori kısıtlamasının genomik stabilite ve yaşlanmayı düzenleyen, SIRT4 dışında tüm sirtuin genlerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Grabowska, Sikora, & Bielak-Zmijewska, 2017). Prematüre yaşlanma tipi gösteren SIRT6 nakavt farelerde, BER mekanizmasının işlevselliğini kaybetmektedir (Haigis & Guarente, 2006). Altı ay diyet kısıtlama tedavisi sonrasında ekspresyonu artan SIRT6' nın NFKB baskılanması yoluyla yaşlanmış farelerde yaşlanma sürecini geciktirdiği saptanmıştır (N. Zhang et al., 2016). SIRT3-KO farelerinde CR' nin oksidatif stres üzerine koruyucu etkisinin azalmasıyla CR' nin oksidatif hasarı SIRT ailesi ile detoksifiye ettiği sonucuna varılmıştır (Qiu, Brown, Hirschey, Verdin, & Chen, 2010).

4.7. Diğer faktörler

MMR yolağı, postreplikatif düzenlemelerin yapıldığı bir yolak olmakla birlikte aktivitesinin yaş ile birlikte azaldığı belirgindir (Conde-Pérezprina, León-Galván, & Konigsberg, 2012). MutS heterodimerinin bir üyesi ve bu yolağın temel düzenleyici faktörlerinden biri olan MSH2' nin ifadesindeki azalma yolağın progresyonunu tehlikeye atmaktadır (Young et al., 2003). İnsan embriyonik akciğer fibroblast hücre hatlarında yapılan çalışmalarda, MMR aktivitesinin azaldığı ve hücrelere MSH2 ve MSH6 eklenmesi sonrasında MMR yolağının yeniden etkinleştiği Conde-Pérezprina ve arkadaşları hayvan populasyonunda DNA tamir geni olan keşfedilmiştir (I.-Y. Chang et al., 2008). MSH2 deki epigenetik modifikasyonların yaşlanma üzerine etkisini incelediklerinde MSH2 geninin promotör bölgesinde metilasyonunun yaşlanmanın artışıyla birlikte faktör olmasa da büyük etkisinin olduğunu ve hipermetilasyonun ise DNA tamirini zayıflatarak kromatin yapısını negatif olarak değiştirdiği sonucuna varmışlardır. Genç, yetişkin ve yaşlı yarasaların karaciğer, akciğer ve beyindeki DNA MMR proteini Msh2 ve Mlh1 proteinleri analiz edildiğinde, kısa ömürlü yarasalarda Msh2 ve Mlh1 protein seviyelerinin azalırken mikrosatellit instabilitesinde artış saptanmıştır (X. Fang et al., 2014)

Memeli hücrelerindeki ısı şok proteinleri (Hsp), DNA hasar yanıtında yer alan proteinler ile etkileşim kurarak hücreyi DNA hasarından korumaktadır (Montenarh & Mathias, 2016). BER yolağında Hspc1, Xrcc1 ile etkileşim kurarak stabilizasyonunu sağlarken, Hspa1a, Ape1' e bağlanarak endonükleaz aktivitesini arttırmaktadır. MMR mekanizmasında Hspb1 ve Hspa1a, Mlh1 ve Msh2 proteinlerinin ekspresyonunu arttırarak DNA tamirine uyarıcı etkide bulunmaktadır. NER yolunda Hspa1a, Xpa ve Xpg' ye bağlanarak yolağı regüle etmektedir. Chk1 ve Atr ile Hspb1, Atm ile etkileşim

kurarken, ye bağlanmaktadır. NHEJ onarımında Hspc2, apoptoz sinyalizasyonunda DNA-PKcs' nin koaktivatörü olarak görev yaparken, HR yolağında Hspc1' in hem MRN kompleksi hem de BRCA1/2' ye bağlanmaktadır (Sottile & Nadin, 2018). Hsp' lerinin ekspresyonundaki azalmalar ise tamir yolaklarında aksaklıklar görülmesine neden olmaktadır. Kısa ömürlü türlere nazaran, uzun ömürlü insanlarda DNA tamir mekanizmasında yer alan şaperonların seviyesinin fazla olduğu belirlenmiştir (Ram & Conn, n.d.). Hatta Hspa1a' nın bazal seviyesinin yaş ile birlikte azalmasının hasar birikimine neden olacağı vurgulanırken, Hspa1a, yaşlanma ve ömür uzunluğu bakımından biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir (de Toda & De la Fuente, 2015; Gurskiy et al., 2016).

BRCA1 ve BRCA2, çift zincir kırığı onarımı ve kontrol noktalarının korunması gibi birçok süreçte yer alan medyatör ve efektör genlerdir (Titus et al., 2013). BRCA1, birçok biyolojik yolağı kontrolünde fonksiyon gören proteinler ile doğrudan ya da dolaylı yollarla bağlantı kurmaktadır (Deng & Wang, 2003). Brca1 proteini, iyonize radyasyona maruziyet sonucunda meydana gelen hasar durumunda Atm ya da Chk2 tarafından fosforilasyonu, UV kaynaklı hasar sonucunda ise Atr tarafından fosforilasyonunda olduğu gibi farklı hasarlar sonrasında farklı kinazlar ile aktifleştirilmektedir (Yoshida & Miki, 2004). HR yolağında hasarın tanınma aşamasında Brca1, Abraxas ve Rap80 kompleksine bağlanmakta, rezeksiyon aşamasında CtIP ve MRN ile etkileşim kurmakta, zincir invazyonu aşamasında ise Rad51' in hasarlı bölgeye alınımı için Palb2 ve Brca2 ile bağlantı kurmaktadır. Brca1' in, NHEJ yolağının farklı alt tiplerinde düzenleyici görevine sahip olduğu öngörülmektedir. BRCA1 mutasyonu durumunda ise genomik instabilite sonucu DNA hasar yanıtı indüklenerek Atm-Chk2-p53 sinyal yolunun hiperaktivasyonundan sorumlu γ H2AX odaklarının oluşumu hücrenin ya neoplazik dönüşümü ya da yaşlanmasıyla sonuçlanmaktadır (Cao et al., 2006). Cao ve arkadaşlarının Brca1 ^{Δ 11/ Δ 11}p53^{-/-} ve Brca1 ^{Δ 11/ Δ 11} /Chk2^{-/-} farelerde, BRCA1 mutasyonu sebebiyle p53 hiperaktivitesinin tetiklendiği ve yaşlanma fenotipinin ortaya çıktığı ispat edilmiştir (Cao et al., 2009).

MMR dışında bütün tamir mekanizmalarına katılan PARP1, bakıcı gen grubuna dâhil edilmekte ve DNA hasar yanıtına cevap olarak hasar bölgelerine alınarak; BER yolağında XRCC1' in birikimi ve stabilitesinde, NER mekanizmasında Csb ile, DSB' da Mre11/Rad50/Nbs1 ve Ku70/80 ile etkileşim kurmada gereklidir (Mangerich & Bürkle, 2012). Tüm bu hasar düzenleyici rolüne ek olarak, telomer bölgelerindeki Trf2 ve düzenleyici faktör olan Wrm' ye bağlanarak telomer uzunluğu ve stabilizasyonunda düzenlemektedir. Yapılan *in vivo* çalışmalarda PARP1 eksikliği bulunan farelerde telomerik DNA'nın %30 oranında kısaldığı gözlenmiştir (Harvey et al., 2018; Mangerich & Bürkle, 2012). Fakat yapılan farklı çalışmalarda ise PARP1' in NAD⁺ bağımlı pleiotropik enzim olması sebebiyle, patolojik DNA hasarı varlığında aktivitesi aşırı NAD⁺ tüketimine neden olabileceği ve PARP1 inhibitörü ile tedavi sonrası hücre içi NAD⁺ seviyelerinin korunarak mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiğinden söz edilmiştir (Mendelsohn & Larrick, 2017). Ayrıca NAD⁺ nın SIRT1' in regülatörü olduğu ve PARP1 aşağı

regülasyonu sonucunda artan NAD⁺'nin SIRT1 stabilizasyonuna da katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Zha, Li, Cao, Wang, & Liu, n.d.).

NER yolağının ana proteinlerinden biri olan Xpd, hem helikaz aktivitesi hem de TFIIH kompleksinin stabilitesi için kritik öneme sahip ATP'ye bağlı bir helikazdır (Nissar et al., 2018). XP, TTD ve CS gibi sendromlarının ortak noktasının XPD genindeki mutasyonlar olması sebebiyle XPD'nin prematüre yaşlanmaya sebebiyet vermesi araştırılmasını gerekli kılmıştır (Andressoo, Hoeijmakers, & Mitchell, 2006). TTD'ye neden olan Xpd'nin C terminalindeki mutasyonlar, TFIIH alt ünitesinin p44'e bağlanmasını zayıflatmakta ve DNA onarım aktivitesini azaltmaktadır (Hasty, Campisi, Hoeijmakers, van Steeg, & Vijg, 2003). XPD mutasyonu sonucu uzayan RNA polimeraz II'yi durduran her lezyonun hem GG-NER hem de TC-NER mekanizmasını ile onarımının bozulması nedeniyle, TTD hastalığı taşıyan fare modellerinde DNA hasarı uzun süre kalarak birikim yapmaktadır. Bu durum ise hücrenin yenilenme kapasitesinin tükenmesine yol açacak şekilde gen inaktivasyonu ile sonuçlanıp hücrenin fonksiyon bozukluğuna ve apoptoza neden olarak yaşlanmaya zemin hazırladığı düşünülmektedir (J. de Boer, 2002).

5. Sonuç

Yaşlanma, birçok faktörün kademeli olarak birikimi sonucu ortaya çıkan bir dejenerasyon sürecidir. Bu derlemede yaşlanma sürecinde hasar birikiminin merkezinde DNA tamir proteinlerinin fonksiyon bozukluklarının yer aldığını ve erken yaşlanma sendromlarının birçoğunun tamir genlerindeki mutasyonlardan ileri geldiği belirtilmiştir. Ayrıca DNA tamir sistemlerinde yer alan proteinlerin, ömür uzunluğu ve yaşlanma ile ilişkilendirilen sirtuin, p53 ve telomer bakımını sağlayan nukleoproteinler ile etkileşim içinde olduğuna odaklanılmıştır. Son zamanlarda tekrardan gündeme gelen kalori kılması diyetinin hem DNA tamir genlerinin hem de DNA tamir proteinlerinin etkinliğini düzenleyen genlerde, yaşlanmayı geciktiren ya da inhibe eden etkileri ele alınarak incelenmiştir. Yaşlanma sürecine ilişkin yapılan araştırmalarda DNA onarımının, diğer yapı taşı olan faktörler ile bir bütün olarak ele alan yaklaşımların hem yaşlanmanın gecikmesi hem de nörodejeneratif hastalıkların seyrinde iyileşmelere katkıda bulunabileceğini öngörmekteyiz.

Kaynaklar

1. A., S. (2011). Mitochondrial DNA Repair. In *DNA Repair - On the Pathways to Fixing DNA Damage and Errors*. InTech. doi:10.5772/23358
2. AksenoVA, M. V, Aksenov, M. Y., Carney, J. M., & Butterfield, D. A. (1998). Protein oxidation and enzyme activity decline in old brown Norway rats are reduced by dietary restriction. *Mechanisms of Ageing and Development*, 100(2), 157–168. doi:10.1016/S0047-6374(97)00133-4
3. Albrecht, J., & Werth, V. P. (2016). Absence of skin cancer in the DNA repair-deficient disease Cockayne Syndrome (CS): A survey study. *Clin Exp Dermatol*, 21(6), 419–423. doi:10.1016/j.jaad.2016.01.001
4. Altieri, F., Grillo, C., Maceroni, M., & Chichiarelli, S. (2008). DNA Damage and Repair: From Molecular Mechanisms to Health Implications. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(5), 891–938. doi:10.1089/ars.2007.1830
5. Altmann, T., & Gennery, A. R. (2016). DNA ligase IV syndrome; a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 137. doi:10.1186/s13023-016-0520-1
6. Ambrose, M., & Gatti, R. A. (2013). Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood*, 121(20), 4036–4045. doi:10.1182/blood-2012-09-456897
7. Ambrose, M., & Samson, L. D. (2017). Regulation of DNA Repair. *Reference Module in Life Sciences*. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.07026-6
8. Andressoo, J.-O., Hoeijmakers, J. H. J., & Mitchell, J. R. (2006). Nucleotide Excision Repair Disorders and the Balance Between Cancer and Aging. *Cell Cycle*, 5(24), 2886–2888. doi:10.4161/cc.5.24.3565
9. Aparicio, T., Baer, R., & Gautier, J. (2014). DNA double-strand break repair pathway choice and cancer. *DNA Repair*, 19, 169–175. doi:10.1016/j.dnarep.2014.03.014
10. Askeland, G., Dosoudilova, Z., Rodinova, M., Klempir, J., Liskova, I., Kuśnierczyk, A., ... Eide, L. (2018). Increased nuclear DNA damage precedes mitochondrial dysfunction in peripheral blood mononuclear cells from Huntington's disease patients. *Scientific Reports*, 8(1), 9817. doi:10.1038/s41598-018-27985-y
11. Atadja, P., Wong, H., Garkavtsev, I., Veillette, C., & Riabowol, K. (1995). Increased activity of p53 in senescing fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(18), 8348–8352. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7667293>
12. Atamna, H., Cheung, I., & Ames, B. N. (2000). A method for detecting abasic sites in living cells: age-dependent changes in base excision repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(2), 686–691. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639140>
13. Barber, M. F., Michishita-Kioi, E., Xi, Y., Tasselli, L., Kioi, M., Moqtaderi, Z., ... Chua, K. F. (2012). SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation. *Nature*, 487(7405), 114–118. doi:10.1038/nature11043
14. Blasco, M. A. (n.d.). Telomere length, stem cells and aging. doi:10.1038/nchembio.2007.38
15. Blasco, M. A. (2005). Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 6(8), 611–622. doi:10.1038/nrg1656
16. Bohgaki, T., Bohgaki, M., & Hakem, R. (2010). DNA double-strand break signaling and human disorders. *Genome Integrity*, 1(1), 15. doi:10.1186/2041-9414-1-15
17. Boutou, E., Vlachodimitropoulos, D., Pappa, V., Sturzbecher, H.-W., & E., C. (2013). DNA Repair and Telomeres — An Intriguing Relationship. In *New Research Directions in DNA Repair*. InTech. doi:10.5772/56115

18. Brown, A. D., Sager, B. W., Gorthi, A., Tonapi, S. S., Brown, E. J., & Bishop, A. J. R. (2014). ATR Suppresses Endogenous DNA Damage and Allows Completion of Homologous Recombination Repair. *PLoS ONE*, 9(3), e91222. doi:10.1371/journal.pone.0091222
19. Burbulla, L. F., Song, P., Mazzulli, J. R., Zampese, E., Wong, Y. C., Jeon, S., ... Krainc, D. (2017). Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science*, 357(6357), 1255-1261. doi:10.1126/science.aam9080
20. Cabelof, D. C., Raffoul, J. J., Ge, Y., Van Remmen, H., Matherly, L. H., & Heydari, A. R. (2006). Age-related loss of the DNA repair response following exposure to oxidative stress. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(5), 427-434. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720738>
21. Cabelof, D. C., Yanamadala, S., Raffoul, J. J., Guo, Z., Soofi, A., & Heydari, A. R. (2003). Caloric restriction promotes genomic stability by induction of base excision repair and reversal of its age-related decline. *DNA Repair*, 2(3), 295-307. doi:10.1016/S1568-7864(02)00219-7
22. Cadenas, S., Rojas, C., Perez-Campo, R., Lopez-Torres, M., & Barja, G. (1994). Caloric and carbohydrate restriction in the kidney: Effects on free radical metabolism. *Experimental Gerontology*, 29(1), 77-88. doi:10.1016/0531-5565(94)90064-7
23. Campbell, M. B., Campbell, W. C., Rogers, J., Rogers, N., Rogers, Z., van den Hurk, A. M., ... Zaslav, P. (2018). Bloom syndrome: research and data priorities for the development of precision medicine as identified by some affected families. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, 4(2). doi:10.1101/mcs.a002816
24. Cannan, W. J., & Pederson, D. S. (2016). Mechanisms and Consequences of Double-Strand DNA Break Formation in Chromatin. *Journal of Cellular Physiology*, 231(1), 3-14. doi:10.1002/jcp.25048
25. Cao, L., Kim, S., Xiao, C., Wang, R.-H., Coumoul, X., Wang, X., ... Deng, C.-X. (2006). ATM-Chk2-p53 activation prevents tumorigenesis at an expense of organ homeostasis upon Brca1 deficiency. *The EMBO Journal*, 25(10), 2167-2177. doi:10.1038/sj.emboj.7601115
26. Cao, L., Xu, X., Bunting, S. F., Liu, J., Wang, R.-H., Cao, L. L., ... Finkel, T. (2009). A selective requirement for 53BP1 in the biological response to genomic instability induced by Brca1 deficiency. *Molecular Cell*, 35(4), 534-541. doi:10.1016/j.molcel.2009.06.037
27. Casorelli, I., Russo, M., & Bignami, M. (2008). Role of Mismatch Repair and MGMT in Response to Anticancer Therapies. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 8(4), 368-380. doi:10.2174/187152008784220276
28. Cell Biol Bohr, M., Wilson III, D. M., Shen, B., Demple Souza-Pinto, B., Zheng, L., Bogenhagen, D. F., ... de, N. C. (2008). Excision FEN1-Dependent Long-Patch Base Removal of Oxidative DNA Damage via. doi:10.1128/MCB.00457-08
29. Chai, W., Du, Q., Shay, J. W., & Wright, W. E. (2006). Human Telomeres Have Different Overhang Sizes at Leading versus Lagging Strands. *Molecular Cell*, 21(3), 427-435. doi:10.1016/j.molcel.2005.12.004
30. Chai, W., Sfeir, A. J., Hoshiyama, H., Shay, J. W., & Wright, W. E. (2006). The involvement of the Mre11/Rad50/Nbs1 complex in the generation of G-overhangs at human telomeres. *EMBO Reports*, 7(2), 225-230. doi:10.1038/sj.embor.7400600
31. Chang, D. J., & Cimprich, K. A. (2009). DNA damage tolerance: when it's OK to make mistakes. *Nature Chemical Biology*, 5(2), 82-90. doi:10.1038/nchembio.139
32. Chang, I.-Y., Jin, M., Yoon, S. P., Youn, C.-K., Yoon, Y., Moon, S.-P., ... You, H. J. (2008). Senescence-dependent MutS alpha dysfunction attenuates mismatch

- repair. *Molecular Cancer Research: MCR*, 6(6), 978–989. doi:10.1158/1541-7786.MCR-07-0380
33. Chen, L. H., Saxon-Kelley, D. M., & Snyder, D. L. (1996). Effects of age and dietary restriction on liver endogenous antioxidant defenses in male Lobund-Wistar rats. *AGE*, 19(3), 101–109. doi:10.1007/BF02434089
34. Chen, X. J. (2013). Mechanism of homologous recombination and implications for aging-related deletions in mitochondrial DNA. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 77(3), 476–496. doi:10.1128/MMBR.00007-13
35. Chistiakov, D. A. (2010). Ligase IV syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 685, 175–185. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687505>
36. Chocron, E. S., Munkácsy, E., & Pickering, A. M. (2019). Cause or casualty: The role of mitochondrial DNA in aging and age-associated disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1865(2), 285–297. doi:10.1016/j.bbadis.2018.09.035
37. Chong, K. H., Zhang, X., & Zheng, J. (2018). Dynamical analysis of cellular ageing by modeling of gene regulatory network based attractor landscape. *PLOS ONE*, 13(6), e0197838. doi:10.1371/journal.pone.0197838
38. Claussin, C., & Chang, M. (2015). The many facets of homologous recombination at telomeres. *Microbial Cell (Graz, Austria)*, 2(9), 308–321. doi:10.15698/mic2015.09.224
39. Cleaver, J. E. (2005). Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nature Reviews Cancer*, 5(7), 564–573. doi:10.1038/nrc1652
40. Cleaver, J. E. (2008). Diagnosis of Xeroderma Pigmentosum and Related DNA Repair-Deficient Cutaneous Diseases. *Current Medical Literature. Dermatology*, 13(2), 41–48. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025901>
41. Conde-Pérezprina, J. C., León-Galván, M. Á., & Konigsberg, M. (2012). DNA Mismatch Repair System: Repercussions in Cellular Homeostasis and Relationship with Aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 1–9. doi:10.1155/2012/728430
42. Coppede, F., & Migliore, L. (2010). DNA Repair in Premature Aging Disorders and Neurodegeneration. *Current Aging Science*, 3(1), 3–19. doi:10.2174/1874609811003010003
43. de Boer, J. (2002). Premature Aging in Mice Deficient in DNA Repair and Transcription. *Science*, 296(5571), 1276–1279. doi:10.1126/science.1070174
44. de Boer, J., & Hoeijmakers, J. H. J. (2000). Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*, 21(3), 453–460. doi:10.1093/carcin/21.3.453
45. de Renty, C., & Ellis, N. A. (2017). Bloom's syndrome: Why not premature aging?: A comparison of the BLM and WRN helicases. *Ageing Research Reviews*, 33, 36–51. doi:10.1016/j.arr.2016.05.010
46. de Souza-Pinto, N. C., Eide, L., Hogue, B. A., Thybo, T., Stevnsner, T., Seeberg, E., ... Bohr, V. A. (2001). Repair of 8-oxodeoxyguanosine lesions in mitochondrial dna depends on the oxoguanine dna glycosylase (OGG1) gene and 8-oxoguanine accumulates in the mitochondrial dna of OGG1-defective mice. *Cancer Research*, 61(14), 5378–5381. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454679>
47. de Toda, I. M., & De la Fuente, M. (2015). The role of Hsp70 in oxi-inflammatory and its use as a potential biomarker of lifespan. *Biogerontology*, 16(6), 709–721. doi:10.1007/s10522-015-9607-7
48. Deng, C.-X., & Wang, R.-H. (2003). Roles of BRCA1 in DNA damage repair: a link between development and cancer. *Human Molecular Genetics*, 12(90001), 113R–123. doi:10.1093/hmg/ddg082

49. Dexheimer, T. S. (2017). Chapter 2 DNA Repair Pathways and Mechanisms. Retrieved from <https://www.semanticscholar.org/paper/Chapter-2-DNA-Repair-Pathways-and-Mechanisms-Dexheimer/1af2d80661f5f5cf370fd59799f3131e0e6201fd>
50. Di Meo, S., Reed, T. T., Venditti, P., & Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1245049. doi:10.1155/2016/1245049
51. Ding, H., Hackbarth, J., Schneider, P. A., Peterson, K. L., Meng, X. W., Dai, H., ... Kaufmann, S. (2011). Cytotoxicity of Farnesyltransferase Inhibitors in Lymphoid Cells Mediated by MAPK Pathway Inhibition and Bim Upregulation. *Blood First Edition Paper*. doi:10.1182/blood-2011-02-334870
52. Dörk, T., Bendix-Waltes, R., Wegner, R.-D., & Stumm, M. (2004). Slow progression of ataxia-telangiectasia with double missense and in frame splice mutations. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 126A(3), 272–277. doi:10.1002/ajmg.a.20601
53. Druzhyna, N., Nair, R. G., LeDoux, S. P., & Wilson, G. L. (1998). Defective repair of oxidative damage in mitochondrial DNA in Down's syndrome. *Mutation Research*, 409(2), 81–89. doi:10.1016/S0921-8777(98)00042-1
54. Dupuy, A., & Sarasin, A. (2015). DNA damage and gene therapy of xeroderma pigmentosum, a human DNA repair-deficient disease. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 776, 2–8. doi:10.1016/j.mrfmmm.2014.08.007
55. Espejel, S., Franco, S., Sgura, A., Gae, D., Bailey, S. M., Taccioli, G. E., & Blasco, M. A. (2002). Functional interaction between DNA-PKcs and telomerase in telomere length maintenance. *The EMBO Journal*, 21(22), 6275–6287. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426399>
56. Espejel, S., Martín, M., Klatt, P., Martín-Caballero, J., Flores, J. M., & Blasco, M. A. (2004). Shorter telomeres, accelerated ageing and increased lymphoma in DNA-PKcs-deficient mice. *EMBO Reports*, 5(5), 503–509. doi:10.1038/sj.embor.7400127
57. Fagagna, F. d'Adda di, Reaper, P. M., Clay-Farrace, L., Fiegler, H., Carr, P., von Zglinicki, T., ... Jackson, S. P. (2003). A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*, 426(6963), 194–198. doi:10.1038/nature02118
58. Faheem, M., Naseer, M. I., Rasool, M., Chaudhary, A. G., Kumosani, T. A., Ilyas, A. M., ... Saleh Jamal, H. (2015). Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC Medical Genomics*, 8 Suppl 1(Suppl 1), S4. doi:10.1186/1755-8794-8-S1-S4
59. Fang, E. F., Kassahun, H., Croteau, D. L., Scheibye-Knudsen, M., Marosi, K., Lu, H., ... Bohr, V. A. (2016). NAD + Replenishment Improves Lifespan and Healthspan in Ataxia Telangiectasia Models via Mitophagy and DNA Repair. *Cell Metabolism*, 24(4), 566–581. doi:10.1016/j.cmet.2016.09.004
60. Fang, X., Seim, I., Huang, Z., Gerashchenko, M. V., Xiong, Z., Turanov, A. A., ... Gladyshev, V. N. (2014). Adaptations to a Subterranean Environment and Longevity Revealed by the Analysis of Mole Rat Genomes. *Cell Reports*, 8(5), 1354–1364. doi:10.1016/j.celrep.2014.07.030
61. Featherstone, C., & Jackson, S. P. (1998). DNA repair: the Nijmegen breakage syndrome protein. *Current Biology: CB*, 8(17), R622-5. doi:10.1016/S0960-9822(98)70392-6
62. Foley, N. M., Hughes, G. M., Huang, Z., Clarke, M., Jebb, D., Whelan, C. V., ... Teeling, E. C. (2018). Growing old, yet staying young: The role of telomeres in bats' exceptional longevity. *Science Advances*, 4(2), eaao0926. doi:10.1126/sciadv.aao0926

63. Folgueras, A. R., Freitas-Rodríguez, S., Velasco, G., & López-Otín, C. (2018). Cardiovascular Aging Compendium Mouse Models to Disentangle the Hallmarks of Human Aging. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312204
64. Fukui, K. (2010). DNA mismatch repair in eukaryotes and bacteria. *Journal of Nucleic Acids*, 2010. doi:10.4061/2010/260512
65. García-de Teresa, B., Hernández-Gómez, M., & Frías, S. (2017). DNA Damage as a Driver for Growth Delay: Chromosome Instability Syndromes with Intrauterine Growth Retardation. *BioMed Research International*, 2017, 1-14. doi:10.1155/2017/8193892
66. Gene, E. (2018). The First Reported Case of Trichothiodystrophy in Hungary: A Young Male Patient with Mutations in the, 26(2), 169-172.
67. Gentry, A., & Venkatachalam, S. (2005). Complicating the role of p53 in aging. *Aging Cell*, 4(3), 157-160. doi:10.1111/j.1474-9726.2005.00154.x
68. Giglia-Mari, G., Zotter, A., & Vermeulen, W. (2011). DNA damage response. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), a000745. doi:10.1101/cshperspect.a000745
69. Gonzalez-Suarez, I., & Gonzalo, S. (2010). Nurturing the genome: A-type lamins preserve genomic stability. *Nucleus*, 1(2), 129-135. doi:10.4161/nucl.1.2.10797
70. Gorbunova, V., Seluanov, A., Mao, Z., & Hine, C. (2007). Changes in DNA repair during aging. *Nucleic Acids Research*, 35(22), 7466-7474. doi:10.1093/nar/gkm756
71. Gorbunova, V., Seluanov, A., Mao, Z., & Hine, C. (2007). Changes in DNA repair during aging. *Nucleic Acids Research*, 35(22), 7466-7474. doi:10.1093/nar/gkm756
72. Grabowska, W., Sikora, E., & Bielak-Zmijewska, A. (2017). Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*, 18(4), 447-476. doi:10.1007/s10522-017-9685-9
73. Gregersen, L. H., & Svejstrup, J. Q. (2018). The Cellular Response to Transcription-Blocking DNA Damage. *Trends in Biochemical Sciences*, 43(5), 327-341. doi:10.1016/j.TIBS.2018.02.010
74. Gurskiy, Y. G., Garbuz, D. G., Soshnikova, N. V., Krasnov, A. N., Deikin, A., Lazarev, V. F., ... Evgen'ev, M. B. (2016). The development of modified human Hsp70 (HSPA1A) and its production in the milk of transgenic mice. *Cell Stress and Chaperones*, 21(6), 1055-1064. doi:10.1007/s12192-016-0729-x
75. Haigis, M. C., & Guarente, L. P. (2006). Mammalian sirtuins--emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes & Development*, 20(21), 2913-2921. doi:10.1101/gad.1467506
76. Hakem, R. (2008). DNA-damage repair; the good, the bad, and the ugly. *The EMBO Journal*, 27(4), 589-605. doi:10.1038/emboj.2008.15
77. Harvey, A., Mielke, N., Grimstead, J. W., Jones, R. E., Nguyen, T., Mueller, M., ... Hendrickson, E. A. (2018). PARP1 is required for preserving telomeric integrity but is dispensable for A-NHEJ. *Oncotarget*, 9(78), 34821-34837. doi:10.18632/oncotarget.26201
78. Hasty, P. (2001). The impact energy metabolism and genome maintenance have on longevity and senescence: lessons from yeast to mammals. *Mechanisms of Ageing and Development*, 122(15), 1651-1662. doi:10.1016/S0047-6374(01)00294-9
79. Hasty, P., Campisi, J., Hoeijmakers, J., van Steeg, H., & Vijg, J. (2003). Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? *Science (New York, N.Y.)*, 299(5611), 1355-1359. doi:10.1126/science.1079161
80. Heilbronn, L. K., de Jonge, L., Frisard, M. L., DeLany, J. P., Larson-Meyer, D. E., Rood, J., ... Pennington CALERIE Team. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative

- stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295(13), 1539–1548. doi:10.1001/jama.295.13.1539
81. Heyer, W.-D., & Kanaar, R. (2004). Recombination Mechanisms. *Molecular Cell*, 16(1), 1–9. doi:10.1016/j.molcel.2004.09.025
82. Holcomb, V. B., Vogel, H., & Hasty, P. (2007). Deletion of Ku80 causes early aging independent of chronic inflammation and Rag-1-induced DSBs. *Mechanisms of Ageing and Development*, 128(11–12), 601–608. doi:10.1016/j.mad.2007.08.006
83. Intano, G. W., Cho, E. J., McMahan, C. A., & Walter, C. A. (2003). Age-related base excision repair activity in mouse brain and liver nuclear extracts. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(3), 205–211. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634285>
84. Itin, P. H., & Pittelkow, M. R. (1990). Trichothiodystrophy: Review of sulfur-deficient brittle hair syndromes and association with the ectodermal dysplasias. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 22(5), 705–717. doi:10.1016/0190-9622(90)70096-Z
85. Iyama, T., & Wilson, D. M. (2013). DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells. *DNA Repair*, 12(8), 620–636. doi:10.1016/j.dnarep.2013.04.015
86. Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009a). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071–1078. doi:10.1038/nature08467
87. Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009b). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071–1078. doi:10.1038/nature08467
88. Jager, M., Blokzijl, F., Kuijk, E., Bertl, J., Vougioukalaki, M., Janssen, R., ... Cuppen, E. (n.d.). Deficiency of nucleotide excision repair explains mutational signature observed in 1 cancer 2 3. doi:10.1101/221168
89. Jeanmonod, D. J., Rebecca, & Suzuki, K. et al. (2018). We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 % Control of a Proportional Hydraulic System. *Intech Open 2*, 64. doi:10.5772/32009
90. Jensen, H. L. B., Lillenes, M. S., Rabano, A., Günther, C.-C., Riaz, T., Kalayou, S. T., ... Tønnum, T. (2018). Expression of nucleotide excision repair in Alzheimer's disease is higher in brain tissue than in blood. *Neuroscience Letters*, 672, 53–58. doi:10.1016/J.NEULET.2018.02.043
91. Jonson, I., Ougland, R., Klungland, A., & Larsen, E. (2013). Oxidative stress causes DNA triplet expansion in Huntington's disease mouse embryonic stem cells. *Stem Cell Research*, 11(3), 1264–1271. doi:10.1016/J.SCR.2013.08.010
92. Jonson, I., Ougland, R., & Larsen, E. (2013). DNA Repair Mechanisms in Huntington's Disease. *Molecular Neurobiology*, 47(3), 1093–1102. doi:10.1007/s12035-013-8409-7
93. Ju, Y. J., Lee, K. H., Park, J. E., Yi, Y. S., Yun, M. Y., Ham, Y. H., ... Park, G. H. (2006). Decreased expression of DNA repair proteins Ku70 and Mre11 is associated with aging and may contribute to the cellular senescence. *Experimental and Molecular Medicine*, 38(6), 686–693. doi:10.1038/emm.2006.81
94. Jurk, D., Wang, C., Miwa, S., Maddick, M., Korolchuk, V., Tsolou, A., ... von Zglinicki, T. (2012). Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Ageing Cell*, 11(6), 996–1004. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00870.x
95. Kaneko, H., Fukao, T., Kasahara, K., Yamada, T., & Kondo, N. (2011). Augmented cell death with Bloom syndrome helicase deficiency. *Molecular Medicine Reports*, 4(4), 607–609. doi:10.3892/mmr.2011.484

96. Karikkineth, A. C., Scheibye-Knudsen, M., Fivenson, E., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2017). Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Research Reviews*, 33, 3–17. doi:10.1016/j.arr.2016.08.002
97. Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504–512. doi:10.1038/nature08980
98. Khan, R. I., NIRZhor, S. S. R., & Akter, R. (2018). A review of the recent advances made with SIRT6 and its implications on aging related processes, major human diseases, and possible therapeutic targets. *Biomolecules*, 8(3). doi:10.3390/biom8030044
99. Kirkwood, T. B. L. (1996). Human senescence. *BioEssays*, 18(12), 1009–1016. doi:10.1002/bies.950181211
100. Kotiadis, V. N., Duchen, M. R., & Osellame, L. D. (2014). Mitochondrial quality control and communications with the nucleus are important in maintaining mitochondrial function and cell health. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1840(4), 1254–1265. doi:10.1016/j.bbagen.2013.10.041
101. Kovtun, I. V., Liu, Y., Bjoras, M., Klungland, A., Wilson, S. H., & McMurray, C. T. (2007). OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature*, 447(7143), 447–452. doi:10.1038/nature05778
102. Krasikova, Y. S., Rechkunova, N. I., Maltseva, E. A., Petrusova, I. O., Silnikov, V. N., Zatsepin, T. S., ... Lavrik, O. I. (2008). Interaction of nucleotide excision repair factors XPC-HR23B, XPA, and RPA with damaged DNA. *Biochemistry. Biokhimiia*, 73(8), 886–896. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774935>
103. Krishnamurthy, S., & Nör, J. E. (2012). Head and neck cancer stem cells. *Journal of Dental Research*, 91(4), 334–340. doi:10.1177/0022034511423393
104. Krishnan, V., Liu, B., & Zhou, Z. (2011). DNA Repair, Human Diseases and Aging. In *DNA Repair and Human Health*. InTech. doi:10.5772/24565
105. Krokan, H. E., & Bjørås, M. (2013). Base excision repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(4), a012583. doi:10.1101/cshperspect.a012583
106. Lam, J., & McKeague, M. (2019). Dietary modulation of mitochondrial DNA damage: implications in aging and associated diseases. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 63, 1–10. doi:10.1016/J.JNUTBIO.2018.07.003
107. Langie, S. A. S., Knaapen, A. M., Houben, J. M. J., Van Kempen, F. C., De Hoon, J. P. J., Gottschalk, R. W. H., ... Van Schooten, F. J. (2007). The role of glutathione in the regulation of nucleotide excision repair during oxidative stress. *Toxicology Letters*, 168, 302–309. doi:10.1016/j.toxlet.2006.10.027
108. Lans, H., Marteiijn, J. A., Schumacher, B., Hoeijmakers, J. H. J., Jansen, G., & Vermeulen, W. (2010). Involvement of Global Genome Repair, Transcription Coupled Repair, and Chromatin Remodeling in UV DNA Damage Response Changes during Development. *PLoS Genetics*, 6(5), e1000941. doi:10.1371/journal.pgen.1000941
109. Lanzkowsky, P., Lipton, J. M., Fish, J. D., & Preceded by: Lanzkowsky, P. (n.d.). *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*.
110. Leandro, G. S., Sykora, P., & Bohr, V. A. (2015). The impact of base excision DNA repair in age-related neurodegenerative diseases. *Mutation Research*, 776, 31–39. doi:10.1016/j.mrfmmm.2014.12.011
111. Lee-Kirsch, M. A., Wolf, C., & Günther, C. (2014). Aicardi-Goutières syndrome: a model disease for systemic autoimmunity. *Clinical and Experimental Immunology*, 175(1), 17–24. doi:10.1111/cei.12160
112. Lee, S. S., Bohrsen, C., Pike, A. M., Wheelan, S. J., & Greider, C. W. (2015a). ATM Kinase Is Required for Telomere Elongation in Mouse and Human Cells. *Cell Reports*, 13(8), 1623–1632. doi:10.1016/j.celrep.2015.10.035

113. Lee, S. S., Bohrsen, C., Pike, A. M., Wheelan, S. J., & Greider, C. W. (2015b). ATM Kinase Is Required for Telomere Elongation in Mouse and Human Cells. *Cell Reports*, 13(8), 1623–1632. doi:10.1016/j.celrep.2015.10.035
114. Lehmann, A. R. (2003). DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie*, 85(11), 1101–1111. doi:10.1016/j.BIOCHI.2003.09.010
115. Li, G., Liu, D., Zhang, X., Quan, R., Zhong, C., Mo, J., ... Yang, H. (2018). Suppressing Ku70/Ku80 expression elevates homology-directed repair efficiency in primary fibroblasts. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 99, 154–160. doi:10.1016/j.biocel.2018.04.011
116. Li, H., Vogel, H., Holcomb, V. B., Gu, Y., & Hasty, P. (2007). Deletion of Ku70, Ku80, or both causes early aging without substantially increased cancer. *Molecular and Cellular Biology*, 27(23), 8205–8214. doi:10.1128/MCB.00785-07
117. Li, M., Yang, X., Lu, X., Dai, N., Zhang, S., Cheng, Y., ... III. (2018). APE1 deficiency promotes cellular senescence and premature aging features. *Nucleic Acids Research*, 46(11), 5664–5677. doi:10.1093/nar/gky326
118. Li, P., Du, J., Goodier, J. L., Hou, J., Kang, J., Kazazian, H. H., ... Yu, X.-F. (2017). Aicardi-Goutières syndrome protein TREX1 suppresses L1 and maintains genome integrity through exonuclease-independent ORF1p depletion. *Nucleic Acids Research*, 45(8), 4619–4631. doi:10.1093/nar/gkx178
119. Lieber, M. R. (2010). The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annual Review of Biochemistry*, 79, 181–211. doi:10.1146/annurev.biochem.052308.093131
120. Lin, S. (n.d.). *PROCESS EVALUATION OF A DEMENTIA-FRIENDLY COMMUNITIES PROGRAM* "OUR TIME HAS COME"; Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6228501/pdf/igy023.2198.pdf>
121. Linke, S. P., Sengupta, S., Khabie, N., Jeffries, B. A., Buchhop, S., Miska, S., ... Harris, C. C. (2003). p53 interacts with hRAD51 and hRAD54, and directly modulates homologous recombination. *Cancer Research*, 63(10), 2596–2605. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750285>
122. Liochev, S. I. (2015). Which Is the Most Significant Cause of Aging? *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 4(4), 793–810. doi:10.3390/antiox4040793
123. Liu, P., Qian, L., Sung, J.-S., de Souza-Pinto, N. C., Zheng, L., Bogenhagen, D. F., ... Demple, B. (2008). Removal of oxidative DNA damage via FEN1-dependent long-patch base excision repair in human cell mitochondria. *Molecular and Cellular Biology*, 28(16), 4975–4987. doi:10.1128/MCB.00457-08
124. Liu, P., Qian, L., Sung, J.-S., de Souza-Pinto, N. C., Zheng, L., Bogenhagen, D. F., ... Demple, B. (2008). Removal of oxidative DNA damage via FEN1-dependent long-patch base excision repair in human cell mitochondria. *Molecular and Cellular Biology*, 28(16), 4975–4987. doi:10.1128/MCB.00457-08
125. Liu, X., Li, F., Huang, Q., Zhang, Z., Zhou, L., Deng, Y., ... Li, C.-Y. (2017). Self-inflicted DNA double-strand breaks sustain tumorigenicity and stemness of cancer cells. *Cell Research*, 27(6), 764–783. doi:10.1038/cr.2017.41
126. Liu, Y., Rusinol, A., Sinensky, M., Wang, Y., & Zou, Y. (2006). DNA damage responses in progeroid syndromes arise from defective maturation of prelamin A. *Journal of Cell Science*, 119(Pt 22), 4644–4649. doi:10.1242/jcs.03263
127. Liu, Y., Wang, Y., Rusinol, A. E., Sinensky, M. S., Liu, J., Shell, S. M., & Zou, Y. (2008). Involvement of xeroderma pigmentosum group A (XPA) in progeria arising from defective maturation of prelamin A. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 22(2), 603–611. doi:10.1096/fj.07-8598com

128. Lombard, D. B. (2009). Sirtuins at the breaking point: SIRT6 in DNA repair. *Aging*, 1(1), 12–16. doi:10.18632/aging.100014
129. Lombard, D. B., Beard, C., Johnson, B., Marciniak, R. A., Dausman, J., Bronson, R., ... Guarente, L. (2000). Mutations in the WRN gene in mice accelerate mortality in a p53-null background. *Molecular and Cellular Biology*, 20(9), 3286–3291. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757812>
130. Lombard, D. B., Chua, K. F., Mostoslavsky, R., Franco, S., Gostissa, M., & Alt, F. W. (2005). DNA repair, genome stability, and aging. *Cell*, 120(4), 497–512. doi:10.1016/j.cell.2005.01.028
131. Lombard, D. B., Chua, K. F., Mostoslavsky, R., Franco, S., Gostissa, M., & Alt, F. W. (2005). DNA Repair, Genome Stability, and Aging. *Cell*, 120(4), 497–512. doi:10.1016/J.CELL.2005.01.028
132. Lombard, D. B., Schwer, B., Alt, F. W., & Mostoslavsky, R. (2008). SIRT6 in DNA repair, metabolism and ageing. *Journal of Internal Medicine*, 263(2), 128–141. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01902.x
133. López-Torres, M., Gredilla, R., Sanz, A., & Barja, G. (2002). Influence of aging and long-term caloric restriction on oxygen radical generation and oxidative DNA damage in rat liver mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(9), 882–889. doi:10.1016/S0891-5849(02)00773-6
134. Lord, C. J., & Ashworth, A. (2012). The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*, 481(7381), 287–294. doi:10.1038/nature10760
135. Lovell, M. A., & Markesbery, W. R. (2007). Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Research*, 35(22), 7497–7504. doi:10.1093/nar/gkm821
136. Madreiter-Sokolowski, C. T., Sokolowski, A. A., Waldeck-Weiermair, M., Malli, R., & Graier, W. F. (2018). Targeting Mitochondria to Counteract Age-Related Cellular Dysfunction. *Genes*, 9(3). doi:10.3390/genes9030165
137. Mandavilli, B. S., Santos, J. H., & Van Houten, B. (2002). Mitochondrial DNA repair and aging. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 509(1–2), 127–151. doi:10.1016/S0027-5107(02)00220-8
138. Mangerich, A., & Bürkle, A. (2012). Pleiotropic cellular functions of PARP1 in longevity and aging: Genome maintenance meets inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (September). doi:10.1155/2012/321653
139. Mao, Z., Tian, X., Van Meter, M., Ke, Z., Gorbunova, V., & Seluanov, A. (2012). Sirtuin 6 (SIRT6) rescues the decline of homologous recombination repair during replicative senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(29), 11800–11805. doi:10.1073/pnas.1200583109
140. Maréchal, A., & Zou, L. (2013). DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(9). doi:10.1101/cshperspect.a012716
141. Maringele, L., & Lydall, D. (2004). EXO1 plays a role in generating type I and type II survivors in budding yeast. *Genetics*, 166(4), 1641–1649. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126386>
142. Martejijn, J. A., Lans, H., Vermeulen, W., & Hoeijmakers, J. H. J. (2014). Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(7), 465–481. doi:10.1038/nrm3822
143. Martin, L. J. (2008). DNA damage and repair: relevance to mechanisms of neurodegeneration. *Journal of Neuro pathology and Experimental Neurology*, 67(5), 377–387. doi:10.1097/NEN.0b013e31816ff780
144. Martincorena, I. (2012). *Genome-scale strategies controlling the impact of deleterious mutations*. Retrieved from https://www.ebi.ac.uk/sites/ebi.ac.uk/files/shared/documents/phdtheses/martincorena_thesis.pdf

145. Martínez, P., & Blasco, M. A. (2015). Replicating through telomeres: a means to an end. *Trends in Biochemical Sciences*, 40(9), 504–515. doi:10.1016/j.tibs.2015.06.003
146. Masoro, E. J. (2000). Caloric restriction and aging: an update. *Experimental Gerontology*, 35(3), 299–305. doi:10.1016/S0531-5565(00)00084-X
147. Mathews, L. A., Cabarcas, S. M., & Farrar, W. L. (2011). DNA repair: the culprit for tumor-initiating cell survival? *Cancer Metastasis Reviews*, 30(2), 185–197. doi:10.1007/s10555-011-9277-0
148. Matt, K., Burger, K., Gebhard, D., & Bergemann, J. (2016). Influence of calorie reduction on DNA repair capacity of human peripheral blood mononuclear cells. *Mechanisms of Ageing and Development*, 154, 24–29. doi:10.1016/j.MAD.2016.02.008
149. Maynard, S., Fang, E. F., Scheibye-Knudsen, M., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2015). DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(10). doi:10.1101/cshperspect.a025130
150. McKinnon, P. J. (2012). ATM and the Molecular Pathogenesis of Ataxia Telangiectasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 7(1), 303–321. doi:10.1146/annurev-pathol-011811-132509
151. Mee Kong, C., Wen Lee, X., & Wang, X. (n.d.). Telomere shortening in human diseases. doi:10.1111/febs.12326
152. Mendelsohn, A. R., & Larrick, J. W. (2017). The NAD⁺/PARP1/SIRT1 Axis in Aging. *Rejuvenation Research*, 20(3), 244–247. doi:10.1089/rej.2017.1980
153. Mishina, Y., Duguid, E. M., & He, C. (2006). Direct reversal of DNA alkylation damage. *Chemical Reviews*, 106(2), 215–232. doi:10.1021/cr0404702
154. Misteli, T., & Scaffidi, P. (2005). Genome instability in progeria: when repair gets old. *Nature Medicine*, 11(7), 718–719. doi:10.1038/nm0705-718
155. Montano, M., & Montano, M. (2014). Translational models, methods and concepts in studies of aging and longevity. *Translational Biology in Medicine*, 75–101. doi:10.1533/9781908818652.75
156. Montenarh, & Mathias. (2016). Protein kinase CK2 in DNA damage and repair. *Translational Cancer Research*, 5(1), 49–63. doi:10.21037/6469
157. Morris, B. J. (2013). Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 56(October 2012), 133–171. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.525
158. Moynahan, M. E., & Jasin, M. (2010). Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(3), 196–207. doi:10.1038/nrm2851
159. Mukherjee, S., Sinha, D., Bhattacharya, S., Srinivasan, K., Abdisalaam, S., & Asaithamby, A. (2018). Werner syndrome protein and dna replication. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11). doi:10.3390/ijms19113442
160. Multani, A. S., & Chang, S. (2007). WRN at telomeres: implications for aging and cancer. *Journal of Cell Science*, 120(Pt 5), 713–721. doi:10.1242/jcs.03397
161. Muraki, K., & Murnane, J. P. (2017). The DNA damage response at dysfunctional telomeres, and at interstitial and subtelomeric DNA double-strand breaks. *Genes & Genetic Systems*, 92(3), 135–152. doi:10.1266/ggs.17-00014
162. Musich, P. R., & Zou, Y. (2009). Genomic instability and DNA damage responses in progeria arising from defective maturation of prelamin A. *Aging*, 1(1), 28–37. doi:10.18632/aging.100012
163. Nakada, S., Miyamoto Yonamine, R., & Matsuo, K. (2012). Molecular and Cellular Pathobiology RNF8 Regulates Assembly of RAD51 at DNA Double-Strand Breaks in the Absence of BRCA1 and 53BP1. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1057

164. Narita, M., Nunez, S., Heard, E., Narita, M., Lin, A. W., Hearn, S. A., ... Lowe, S. W. (2003). Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell*, *113*(6), 703–716. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809602>
165. Nicolai, S., Rossi, A., Di Daniele, N., Melino, G., Annicchiarico-Petruzzelli, M., & Raschellà, G. (2015). DNA repair and aging: the impact of the p53 family. *Aging*, *7*(12), 1050–1065. doi:10.18632/aging.100858
166. Niedernhofer, L. J., Gurkar, A. U., Wang, Y., Vijj, J., Hoeijmakers, J. H. J., & Robbins, P. D. (2018). Nuclear Genomic Instability and Aging. *Annual Review of Biochemistry*, *87*(1), 295–322. doi:10.1146/annurev-biochem-062917-012239
167. Nissar, B., Kadla, S. A., Khan, N. S., Shah, I. A., Majid, M., Afshan, F. U., & Ganai, B. A. (2018). DNA Repair Gene XRCC1 and XPD Polymorphisms and Gastric Cancer Risk: A Case-Control Study Outcome from Kashmir, India. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, *2018*, 3806514. doi:10.1155/2018/3806514
168. O'Driscoll, M., Gennery, A. R., Seidel, J., Concannon, P., & Jeggo, P. A. (2004). An overview of three new disorders associated with genetic instability: LIG4 syndrome, RS-SCID and ATR-Seckel syndrome. *DNA Repair*, *3*(8–9), 1227–1235. doi:10.1016/J.DNAREP.2004.03.025
169. O'driscoll, M., Jackson, A., Jeggo, P. A., & Jackson, A. P. (2339). Cell Cycle Microcephalin: A Causal Link Between Impaired Damage Response Signalling and Microcephaly Microcephalin A Causal Link Between Impaired Damage Response Signalling and Microcephaly. *Cell Cycle*, *5*. doi:10.4161/cc.5.20.3358
170. O'Sullivan, R. J., & Karlseder, J. (2010). Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *11*(3), 171–181. doi:10.1038/nrm2848
171. O, M. S., Safari, A., Liu, D., Qin, J., Songyang, Z., & McLean, M. (2004). *The Human Rap1 Protein complex and Modulation of Telomere Length* Downloaded from. JBC Papers in Press. Retrieved from <http://www.jbc.org/>
172. Ogi, T., Walker, S., Stiff, T., Hobson, E., Limsirichaikul, S., Carpenter, G., ... Jeggo, P. A. (2012). Identification of the First ATRIP-Deficient Patient and Novel Mutations in ATR Define a Clinical Spectrum for ATR-ATRIP Seckel Syndrome. *PLoS Genetics*, *8*(11), e1002945. doi:10.1371/journal.pgen.1002945
173. Pan, M.-R., Li, K., Lin, S.-Y., Hung, W.-C., Pan, M.-R., Li, K., ... Hung, W.-C. (2016). Connecting the Dots: From DNA Damage and Repair to Aging. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(5), 685. doi:10.3390/ijms17050685
174. Panier, S., & Boulton, S. J. (2014). Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *15*(1), 7–18. doi:10.1038/nrm3719
175. Passemard, S., El Ghouzzi, V., Nasser, H., Verney, C., Vodjdani, G., Lacaud, A., ... Lelièvre, V. (2011). VIP blockade leads to microcephaly in mice via disruption of Mcph1-Chk1 signaling. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(8), 3071–3087. doi:10.1172/JCI43824
176. Perondi, C., Sandri, G., Caroline, Machado, Tonel, D., Roversi, K., ... Benvegnú. (2018). Blood Zinc Levels and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Down Syndrome. *Journal of Syndromes*, *4*(1).
177. Pifferi, F., Terrien, J., Marchal, J., Dal-Pan, A., Djelti, F., Hardy, I., ... Aujard, F. (2018). Caloric restriction increases lifespan but affects brain integrity in grey mouse lemur primates. *Communications Biology*, *1*(1), 30. doi:10.1038/s42003-018-0024-8
178. Polosak, J., Kurylowicz, A., Roszkowska-Gancarz, M., Owczarz, M., & Puzianowska-Kuznicka, M. (2011). Aging Is Accompanied by a Progressive Decrease of Expression of the WRN Gene in Human Blood Mononuclear Cells. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *66A*(1), 19–25. doi:10.1093/gerona/glq162

179. Povirk, L. F., Zhou, T., Zhou, R., Cowan, M. J., & Yannone, S. M. (2006). Processing of 3'-Phosphoglycolate-terminated DNA Double Strand Breaks by Artemis Nuclease. *Journal of Biological Chemistry*, 282(6), 3547-3558. doi:10.1074/jbc.M607745200
180. Proietti-De-Santis, L., Drané, P., & Egly, J.-M. (2006). Cockayne syndrome B protein regulates the transcriptional program after UV irradiation. *The EMBO Journal*, 25(9), 1915-1923. doi:10.1038/sj.emboj.7601071
181. Qian, M., Liu, Z., Peng, L., Tang, X., Meng, F., Ao, Y., ... Liu, B. (2018). Boosting ATM activity alleviates aging and extends lifespan in a mouse model of progeria. *ELife*, 7. doi:10.7554/eLife.34836
182. Qiu, X., Brown, K., Hirschey, M. D., Verdin, E., & Chen, D. (2010). Calorie Restriction Reduces Oxidative Stress by SIRT3-Mediated SOD2 Activation. *Cell Metabolism*, 12(6), 662-667. doi:10.1016/j.cmet.2010.11.015
183. Raji, N. S., & Rao, K. S. (1998). Trisomy 21 and accelerated aging: DNA-repair parameters in peripheral lymphocytes of Down's syndrome patients. *Mechanisms of Ageing and Development*, 100(1), 85-101. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509398>
184. Ram, J. L., & Conn, P. M. (n.d.). *Conn's handbook of models for human aging*. Retrieved from [https://books.google.com.tr/books?id=wG89DwAAQBAJ&pg=PA1101&dq=HS PA1A+and+aging,+dna+repair&hl=tr&sa=X&ved=0ahUKEwj6kt-tjPjgAhVRs4sKHcHnAiQQ6AEIKDAA#v=onepage&q=dna repair%2C hsp&f=false](https://books.google.com.tr/books?id=wG89DwAAQBAJ&pg=PA1101&dq=HS PA1A+and+aging,+dna+repair&hl=tr&sa=X&ved=0ahUKEwj6kt-tjPjgAhVRs4sKHcHnAiQQ6AEIKDAA#v=onepage&q=dna%20repair%20hsp&f=false)
185. Rass, U., Ahel, I., & West, S. C. (2007). Defective DNA repair and neurodegenerative disease. *Cell*, 130(6), 991-1004. doi:10.1016/j.cell.2007.08.043
186. Ribezzo, F., Shiloh, Y., & Schumacher, B. (2016). Systemic DNA damage responses in aging and diseases. *Seminars in Cancer Biology*, 37-38, 26-35. doi:10.1016/j.semcancer.2015.12.005
187. Robertson, A. B., Klungland, A., Rognes, T., & Leiros, I. (2009). DNA Repair in Mammalian Cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(6), 981-993. doi:10.1007/s00018-009-8736-z
188. Rodier, F., Campisi, J., & Bhaumik, D. (2007a). Two faces of p53: aging and tumor suppression. *Nucleic Acids Research*, 35(22), 7475-7484. doi:10.1093/nar/gkm744
189. Rodier, F., Campisi, J., & Bhaumik, D. (2007b). Two faces of p53: aging and tumor suppression. *Nucleic Acids Research*, 35(22), 7475-7484. doi:10.1093/nar/gkm744
190. Rufini, A., Tucci, P., Celardo, I., & Melino, G. (2013). Senescence and aging: The critical roles of p53. *Oncogene*, 32(43), 5129-5143. doi:10.1038/onc.2012.640
191. Ruis, B. L., Fattah, K. R., & Hendrickson, E. A. (2008). The Catalytic Subunit of DNA-Dependent Protein Kinase Regulates Proliferation, Telomere Length, and Genomic Stability in Human Somatic Cells. *Molecular and Cellular Biology*, 28(20), 6182-6195. doi:10.1128/MCB.00355-08
192. Saharia, A., Guittat, L., Crocker, S., Lim, A., Steffen, M., Kulkarni, S., & Stewart, S. A. (2008). Flap Endonuclease 1 Contributes to Telomere Stability. *Current Biology*, 18(7), 496-500. doi:10.1016/j.cub.2008.02.071
193. Sampathi, S., Bhusari, A., Shen, B., & Chai, W. (2009). Human flap endonuclease I is in complex with telomerase and is required for telomerase-mediated telomere maintenance. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(6), 3682-3690. doi:10.1074/jbc.M805362200
194. Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Ünsal-Kaçmaz, K., & Linn, S. (2004a). Molecular Mechanisms of Mammalian DNA Repair and the DNA Damage Checkpoints.

- Annual Review of Biochemistry*, 73(1), 39–85.
doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723
195. Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Ünsal-Kaçmaz, K., & Linn, S. (2004b). Molecular Mechanisms of Mammalian DNA Repair and the DNA Damage Checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*, 73(1), 39–85.
doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723
196. Sanders, L. H., Paul, K. C., Howlett, E. H., Lawal, H., Boppana, S., Bronstein, J. M., ... Greenamyre, J. T. (2017). Editor's Highlight: Base Excision Repair Variants and Pesticide Exposure Increase Parkinson's Disease Risk. *Toxicological Sciences*, 158(1), 188–198. doi:10.1093/toxsci/kfx086
197. Saracini, C., Giusti, B., Gencer, M., Dasdemir, S., Cakmakoglu, B., Cetinkaya, Y., ... Aydin, M. (n.d.). Pharmacogenetics of Clopidogrel: Comparison Between a Standard and a Rapid Genetic Testing DNA Repair Genes in Parkinson's Disease. doi:10.1089/gtmb.2011.0259
198. Schaeetzlein, S., Kodandaramireddy, N. R., Ju, Z., Lechel, A., Stepczynska, A., Lilli, D. R., ... Rudolph, K. L. (2007). Exonuclease-1 deletion impairs DNA damage signaling and prolongs lifespan of telomere-dysfunctional mice. *Cell*, 130(5), 863–877. doi:10.1016/j.cell.2007.08.029
199. Schuler, N., Palm, J., Schmitz, S., Lorat, Y., & Rube, C. E. (2017). Increasing genomic instability during cancer therapy in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 7, 71–78. doi:10.1016/j.ctro.2017.10.004
200. Sedelnikova, O. A., Horikawa, I., Zimonjic, D. B., Popescu, N. C., Bonner, W. M., & Barrett, J. C. (2004). Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unrepairable double-strand breaks. *Nature Cell Biology*, 6(2), 168–170. doi:10.1038/ncb1095
201. Seluanov, A., Danek, J., Hause, N., & Gorbunova, V. (2007). Changes in the level and distribution of Ku proteins during cellular senescence. *DNA Repair*, 6(12), 1740–1748. doi:10.1016/j.dnarep.2007.06.010
202. Sherman, M. H., Bassing, C. H., & Teitell, M. A. (2011). Regulation of cell differentiation by the DNA damage response. *Trends in Cell Biology*, 21(5), 312–319. doi:10.1016/j.tcb.2011.01.004
203. Sottile, M. L., & Nadin, S. B. (2018). Heat shock proteins and DNA repair mechanisms: an updated overview. *Cell Stress & Chaperones*, 23(3), 303–315. doi:10.1007/s12192-017-0843-4
204. Stewart, G. S., Panier, S., Townsend, K., Al-Hakim, A. K., Kolas, N. K., Miller, E. S., ... Durocher, D. (2009). The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell*, 136(3), 420–434. doi:10.1016/j.cell.2008.12.042
205. Subba Rao, K. (2007). Mechanisms of Disease: DNA repair defects and neurological disease. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(3), 162–172. doi:10.1038/ncpneuro0448
206. Sun, J., Wang, Y., Xia, Y., Xu, Y., Ouyang, T., Li, J., ... Xie, Y. (2015). Mutations in RECQL Gene Are Associated with Predisposition to Breast Cancer. *PLOS Genetics*, 11(5), e1005228. doi:10.1371/journal.pgen.1005228
207. Sykora, P., Kanno, S., Akbari, M., Kulikowicz, T., Baptiste, B. A., Leandro, G. S., ... Bohr, V. A. (2017). DNA polymerase beta participates in mitochondrial DNA repair. *Molecular and Cellular Biology*, 37(16). doi:10.1128/MCB.00237-17
208. Szczesny, B., Bhakat, K. K., Mitra, S., & Boldogh, I. (2004). Age-dependent modulation of DNA repair enzymes by covalent modification and subcellular distribution. *Mechanisms of Ageing and Development*, 125(10–11), 755–765. doi:10.1016/j.mad.2004.07.005

209. Tasselli, L., Zheng, W., & Chua, K. F. (2017). SIRT6: Novel Mechanisms and Links to Aging and Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 28(3), 168–185. doi:10.1016/j.tem.2016.10.002
210. Taylor, A. M. R., & Byrd, P. J. (2005). Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *Journal of Clinical Pathology*, 58(10), 1009–1015. doi:10.1136/jcp.2005.026062
211. Terzi, M. Y., Izmirlı, M., & Gogebakan, B. (2016). The cell fate: senescence or quiescence. *Molecular Biology Reports*, 43(11), 1213–1220. doi:10.1007/s11033-016-4065-0
212. Titus, S., Li, F., Stobezki, R., Akula, K., Unsal, E., Jeong, K., ... Oktay, K. (2013). Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Science Translational Medicine*, 5(172), 172ra21. doi:10.1126/scitranslmed.3004925
213. Tominaga, K. (2015). The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiology of Aging & Age-Related Diseases*, 5(1), 27743. doi:10.3402/pba.v5.27743
214. Tong, A. S., Stern, J. L., Sfeir, A., Kartawinata, M., de Lange, T., Zhu, X.-D., & Bryan, T. M. (2015). ATM and ATR Signaling Regulate the Recruitment of Human Telomerase to Telomeres. *Cell Reports*, 13(8), 1633–1646. doi:10.1016/j.celrep.2015.10.041
215. Torgovnick, A., & Schumacher, B. (2015). DNA repair mechanisms in cancer development and therapy. *Frontiers in Genetics*, 6, 157. doi:10.3389/fgene.2015.00157
216. Toufekhtchan, E., & Toledo, F. (2018). The Guardian of the Genome Revisited: p53 Downregulates Genes Required for Telomere Maintenance, DNA Repair, and Centromere Structure. *Cancers*, 10(5). doi:10.3390/cancers10050135
217. Troen, B. R. (n.d.). *The Biology of Aging*. Retrieved from [http://163.178.103.176/Fisiologia/Integra/Objetivo6/Biologia del envejecimiento.pdf](http://163.178.103.176/Fisiologia/Integra/Objetivo6/Biologia%20del%20envejecimiento.pdf)
218. Tsao, J.-L. (2002). Diet, cancer and aging in DNA mismatch repair deficient mice. *Carcinogenesis*, 23(11), 1807–1810. doi:10.1093/carcin/23.11.1807
219. Tümpel, S., & Rudolph, K. L. (2012). The role of telomere shortening in somatic stem cells and tissue aging: lessons from telomerase model systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1266(1), 28–39. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06547.x
220. Tyner, S. D., Venkatchalam, S., Choi, J., Jones, S., Ghebranious, N., Igelmann, H., ... Donehower, L. A. (2002). p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature*, 415(6867), 45–53. doi:10.1038/415045a
221. Varley, J. (2003). TP53, hChk2, and the Li-Fraumeni Syndrome. In *Tumor Suppressor Genes* (Vol. 222, pp. 117–129). New Jersey: Humana Press. doi:10.1385/1-59259-328-3:117
222. Vazquez, B. N., Thackray, J. K., & Serrano, L. (2017). Sirtuins and DNA damage repair: SIRT7 comes to play. *Nucleus (Austin, Tex.)*, 8(2), 107–115. doi:10.1080/19491034.2016.1264552
223. Venkatesh, T., Nagashri, M. N., Swamy, S. S., Mohiyuddin, S. M. A., Gopinath, K. S., & Kumar, A. (2013). Primary microcephaly gene MCPH1 shows signatures of tumor suppressors and is regulated by miR-27a in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 8(3), e54643. doi:10.1371/journal.pone.0054643
224. Verdun, R. E., & Karlseder, J. (2006). The DNA Damage Machinery and Homologous Recombination Pathway Act Consecutively to Protect Human Telomeres. *Cell*, 127(4), 709–720. doi:10.1016/j.cell.2006.09.034
225. Vermeij, W. P., Dollé, M. E. T., Reiling, E., Jaarsma, D., Payan-Gomez, C., Bombardieri, C. R., ... Hoeijmakers, J. H. J. (2016). Restricted diet delays

- accelerated ageing and genomic stress in DNA-repair-deficient mice. *Nature*, 537(7620), 427–431. doi:10.1038/nature19329
226. von Muhlinen, N., Horikawa, I., Alam, F., Isogaya, K., Lissa, D., Vojtesek, B., ... Harris, C. C. (2018). p53 isoforms regulate premature aging in human cells. *Oncogene*, 37(18), 2379–2393. doi:10.1038/s41388-017-0101-3
227. Wang, J., Clauson, C. L., Robbins, P. D., Niedernhofer, L. J., & Wang, Y. (2012). The oxidative DNA lesions 8,5'-cyclopurines accumulate with aging in a tissue-specific manner. *Aging Cell*, 11(4), 714–716. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00828.x
228. Wang, M. (2011). DNA Repair, Cancer and Cancer Therapy. In *DNA Repair and Human Health*. InTech. doi:10.5772/20855
229. Williams, A. B., & Schumacher, B. (2016a). p53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(5). doi:10.1101/cshperspect.a026070
230. Williams, A. B., & Schumacher, B. (2016b). p53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(5). doi:10.1101/cshperspect.a026070
231. Wolska-Kuśnierz, B., Gregorek, H., Chrzanowska, K., Piątośa, B., Pietrucha, B., Heropolitańska-Pliszka, E., ... Bernatowska, E. (2015). Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options – a Retrospective Analysis. *Journal of Clinical Immunology*, 35(6), 538–549. doi:10.1007/s10875-015-0186-9
232. Wong, J. M. Y., & Collins, K. (2003). Telomere maintenance and disease. *Lancet (London, England)*, 362(9388), 983–988. doi:10.1016/S0140-6736(03)14369-3
233. Wu, L., Multani, A. S., He, H., Cosme-Blanco, W., Deng, Y., Deng, J. M., ... Chang, S. (2006). Pot1 Deficiency Initiates DNA Damage Checkpoint Activation and Aberrant Homologous Recombination at Telomeres. *Cell*, 126(1), 49–62. doi:10.1016/j.cell.2006.05.037
234. Wyatt, M. D., & Pittman, D. L. (2006). Methylating agents and DNA repair responses: Methylated bases and sources of strand breaks. *Chemical Research in Toxicology*, 19(12), 1580–1594. doi:10.1021/tx060164e
235. Wyman, A. E., & Atamas, S. P. (2018). Sirtuins and Accelerated Aging in Scleroderma. *Current Rheumatology Reports*, 20(4), 16. doi:10.1007/s11926-018-0724-6
236. Yehuda, A. Ben, Globerson, A., Krichevsky, S., Bar On, H., Kidron, M., Friedlander, Y., ... Ben Yehuda, D. (2001). Ageing and the mismatch repair system. *Mechanisms of Ageing and Development*, 121(1–3), 173–179. doi:10.1016/S0047-6374(00)00208-6
237. Yi, C., & He, C. (2013). DNA repair by reversal of DNA damage. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(1), a012575. doi:10.1101/cshperspect.a012575
238. Yoshida, K., & Miki, Y. (2004). Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*, 95(11), 866–871. doi:10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x
239. Young, L. C., Peters, A. C., Maeda, T., Edelmann, W., Kucherlapati, R., Andrew, S. E., & Tron, V. A. (2003). DNA Mismatch Repair Protein Msh6 Is Required for Optimal Levels of Ultraviolet-B-Induced Apoptosis in Primary Mouse Fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(4), 876–880. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12486.x
240. Zha, S., Li, Z., Cao, Q., Wang, F., & Liu, F. (n.d.). PARP1 inhibitor (PJ34) improves the function of aging-induced endothelial progenitor cells by preserving intracellular NAD⁺ levels and increasing SIRT1 activity. doi:10.1186/s13287-018-0961-7

241. Zhang, M., Guo, X., Gao, Y., Lu, D., & Li, W. (2018). Tumor Cell-Accelerated Senescence Is Associated With DNA-PKcs Status and Telomere Dysfunction Induced by Radiation. *Dose-Response: A Publication of International Hormesis Society*, 16(2), 1559325818771527. doi:10.1177/1559325818771527
242. Zhang, N., Li, Z., Mu, W., Li, L., Liang, Y., Lu, M., ... Wang, Z. (2016). Calorie restriction-induced SIRT6 activation delays aging by suppressing NF- κ B signaling. *Cell Cycle*, 15(7), 1009–1018. doi:10.1080/15384101.2016.1152427
243. Zhou, W., Wei, W., & Sun, Y. (2013). Genetically engineered mouse models for functional studies of SKP1-CUL1-F-box-protein (SCF) E3 ubiquitin ligases. *Cell Research*, 23(5), 599–619. doi:10.1038/cr.2013.44
244. Zinovkina, L. A. (2018). Mechanisms of Mitochondrial DNA Repair in Mammals. *Biochemistry (Moscow)*, 83(3), 233–249. doi:10.1134/S0006297918030045

DENTAL İMPLANTOLOJİDE STRES ANALİZ YÖNTEMLERİ

Ahmet ÇALIŞKAN¹



¹ Dr.,

Stres / gerinim analizleri dental biyomekanikte ileri derecede öneme sahiptir çünkü, implant, protez ve ortodontik cihazların tasarımı için bu analizlere ihtiyaç duyulur. Ayrıca Diş hekimlerinin ağız içerisinde ortaya çıkan kuvvetleri bilip bunları fizyolojik sınırlar içerisinde tutması önemlidir.

Biyolojik dokuların ve özellikle diş dokularının, özelliklerini karakterize etmek, fizyolojik yüklerin gerçek değerlerinin deneysel olarak elde edilmesi ve ölçülmesindeki zorluklar, ağız içi stres analizinin etik ya da güvenli olmayışı ve canlı dokularda uygulanmasının çok zor ya da imkansız olmasından dolayı dental biyomekanik çalışmalar genel olarak invitro olarak yürütülür. (Adıgüzel 2010). Bu analizlerde başarılı sonuçlara ulaşabilmek için çığneme kuvvetleri karşısında materyallerin mekanik özelliklerinin bilinmesi gerekir.

Stres / gerilim analizleri, deneysel ya da sonlu elemanlar analizi ile yapılabilir. Çoğu zaman, bu iki yöntem aynı zamanda gerçekleştirilir, çünkü birbirlerini tamamlayıcı ve doğrulayıcı bilgiler verebilirler.

Diş hekimliğinde kullanılan stres analiz yöntemleri şu şekilde sıralanabilir (Ulusoy ve Ak 2003):

- Kırılğan vernik (Brittle Lacquer) kullanımı ile stres analizi yöntemi
- Holografik interferometri ile stres analizi yöntemi
- Termografik stres analizi yöntemi
- Radyotelemetri ile stres analizi yöntemi
- Dijital Görüntü Korelasyonu (DIC)
- Gerinim ölçer (Strain Gauge) ile stres analizi yöntemi
- Sonlu elemanlar stres analizi yöntemi
- Fotoelastik stres analizi yöntemi

1. Kırılğan Vernik Tekniği

İncelenecek materyal vernikle kaplanıp, kuvvet uygulanarak oluşan çatlakların incelenmesi şeklinde yapılan analiz yöntemidir (Yavuzylmaz, 2003). Materyal vernik ile kaplanır ve fırınlanarak sertleştirilir. Materyale kuvvet uygulandığında verniğin gerilme dayanımını aşan kuvvetler çatlaklara neden olur. Bu çatlaklar incelenerek kuvvetin yönünü ve yoğunluğu ölçülebilir (Sonugelen, 2002). Bu yöntemin dezavantajı incelenen modelin tekrar kullanılamamasıdır.

2. Holografik İnterferometri ile Stres Analizi Yöntemi

Holografik interferometri cihazlarında lazer ışını kullanılarak cismin 3 boyutlu görüntüsü holografik film üzerine kaydedilir. Optik özellikteki bu yöntemde, hologram filminin birden fazla çekim için kullanılması mümkün olup; en çok tercih edileni çift poz holografik interferometredir. Analizi yapılacak materyale referans lazer ışını gönderildikten sonra model kaydı holografik filmde elde edilir. Materyale kuvvet uygulanmasının ardından da inceleme ışını gönderilerek aynı holografik filmde kayıt oluşturulur. Lazer ışını üçüncü defa gönderilerek iki kayıt arasındaki fark incelenir. Bu stres

analizi yönteminin avantajları materyallerin yüzeylerindeki deformasyonları nanometre düzeyinde algılaması, incelenen materyal üzerinde hasar oluşturmaması ve materyalin çoğu zamam gerçek boyutlarında incelenebilmesi sayılabilir.

3. Termografik Stres Analizi Yöntemi

Termografik stres analizi yönteminde; homojen ve izotropik bir materyale periyodik kuvvet yüklemeleri uygulandığında, ısısında ortaya çıkan değişikliklerin materyalin ilgili noktalarındaki asal streslerin toplamı ile orantılı olduğu prensibine dayanır.

4. Dijital Görüntü Korelasyonu (DIC)

Dijital görüntü korelasyonu (DIC), malzemede yüzey gerilimi dağılımını ölçmek için kullanılan optik bir yöntemdir (Tiozzi et al., 2013). Bir dizi görüntüsü, yükleme sırasında özel kamerası (CCD) kullanılarak alınır ve yüzeyindeki tek tek noktaların hareketleri, yer değiştirmelerini belirlemek için özel yazılım kullanılarak izlenebilir ve analiz edilebilir. Yüzeydeki gerilimler, yer değiştirme alanlarından çıkarılır (Tiozzi et al., 2013). Bu nedenle, gerilim ölçerlerle ile karşılaştırıldığında, DIC, tam alan gerilme ölçümü sağlayabilme avantajına sahiptir. DIC, foto elastisiteden açık biçimde daha az duyarlı olsa da, ışık polarize edici materyallerin kullanımıyla sınırlı değildir (Tiozzi et al., 2014).

5. Radyotometri ile Stres Analizi Yöntemi

Radyotometri stres analizi yönteminde; bir donanım ve yazılım yardımı ile toplanan veriler transfer edilir. Yöntemde bir güç kaynağı, radyasyon iletici, bir alıcı, örneğe yapıştırılmış gerilim ölçerler, gerilim ölçer yükselticisi, anten ve bir veri kaydedici bulunmaktadır. Gerilim ölçerde oluşan direnç farklılıkları voltaj düşüşlerine sebep olur; böylece radyotometrinin frekansı etkilendiğinde analiz sonuçları elde edilir. Veri iletiminin kablosuz olması bu yöntemin en büyük avantajıdır.

6. Gerilim Ölçerle (Strain Gauge) Stres Analiz Yöntemi

Gerilim ölçerler elastik bir tabaka üzerine ince bir telin veya şeridin kuvvetli bir yapıstırıcı ile birleştirilmesi ile oluşmuştur. Üzerine uygulanan kuvvetin etkisiyle tabakanın esnemesi, şeridin de gerilerek uzamasına sebep olacaktır. Böylece telin boyu uzayarak kesiti azalacaktır. Bilindiği üzere iletkenlerin kesiti azaldıkça dirençleri artacağından uygulanan kuvvetle orantılı olarak iletkenin direncinde değişme olacaktır. Bu direnç değişimi kaydedilerek stres miktarı tespit edilebilir.

Gerilim ölçerlerin, mekanik, mekanik-optik, optik, akustik, elektrik ve elektronik çeşitleri vardır (Akca, Cehrel, & Iplikcioglu, 2002). Gerilim sensörleri piezorezistif veya diğer katı hal özelliklerinde olabilir.

Gerilim ölçerlerle statik ve dinamik yüklemelerde, hem in vivo hem de in vitro ölçümler yapılabilir. Gerilim ölçerler uygulanan kuvvet altında yapılandırıldıkları yerdeki ortalama boyutsal değişimleri gösterirler (Cehrelı, İplikcioglu, & Bilir, 2002; Glantz, Nyman, Strandman, & Randow, 1984; Glantz et al., 1993).

Literatürde, prosthodontik ve endodontik olarak restore edilmiş dişlerdeki, gerilimleri değerlendirmek için SG kullanımı bulunmaktadır (Morin, Douglas, Cross, & DeLong, 1988; Pérez-González, González-Lluch, Sancho-Bru, Rodríguez-Cervantes, & Iserte-Vilar, 2011). Aynı sensörler, dental materyallerin karakterlerini incelemek için de kullanılmıştır (Cerqueira et al., 2012). dental implantların (Sahin, Cehrelı, & Yalcin, 2002) ve protezlerin de (Craig & Peyton, 1967) biyomekanik çalışmalarının SG ile incelendiği literatürde bildirilmiştir.

Stres analizini gerinim ölçer cihazı ile yapmanın avantajları arasında sayısal değerler elde edilmesi, analiz sonuçlarının matematiksel olarak kullanılabilmesi ve in vivo çalışmalarda kullanıma uygun olması sayılabilir. Gerinim ölçer cihazının ebatlarının küçük cisimlerde kullanımını zorlaştırılması ile farklı kuvvetlerde benzer tek yönlü gerinim ölçümlerin ortaya çıkma olasılığı dezavantajlarıdır (Karl ve ark 2009).

7. Sonlu Elemanlar Stres Analizi

Karmaşık bir mekanik problemin çözümünü, alanı küçük ve basit bölümlere ayırarak gerçekleştiren bir analizdir. Bir bütün daha küçük ve basit hale getirilerek, her birinin kendi içinde çözümü sağlanır. Kuvvet dağılımı, her eleman için ayrı ayrı bulunduğundan, daha hassas bir sonuç elde etmek için eleman sayısı artırılmalıdır (Geng, Tan, & Liu, 2001).

Sonlu elemanlar yönteminde dijital ortamda fiziksel yapı taklit edilir. Sayısal bir yöntemdir. Kompleks geometrilerin incelenmesinde çok kullanışlıdır (Eraslan, Inan, & Secilmis, 2010). Bir yapının bir, iki veya üç boyutlu sonlu elemanlar stres analizleri yapılabilir.

Sonlu elemanlar stres analizinde, kompleks yapılarda oluşan streslerin incelenmesi için sanal modeller kullanılır (Pesqueira et al., 2014). Böylece, in vitro ya da in vivo analizlerle mümkün olmayan; kemiğin, implantların ve komponentlerinin taklit edilmesi ve biyomekanik davranışlarının incelenmesi mümkün olur (Rubo & Capello Souza, 2010).

Sonlu elemanlar analizinde ileri seviyede donanıma sahip bilgisayarlara ihtiyaç duyulur. Ayrıca özel yazılım programları gereklidir. Bu nedenle maliyetler yüksektir (Ramoğlu, 2014).

Sonlu elemanlar analizi, anatomik diş yapılarının ve her çeşit dental aygıtın bir bilgisayar modelinin oluşturulmasına ve sonra bilgisayarda simüle edilmesi prensibinde dayanır. Simülasyon için malzemelerin mekanik özellikleri, fizyolojik fonksiyonu temsil eden mekanik yükler ve sınır şartları gereklidir.

6.1. Sonlu Eleman Stres Analizi Yöntemi ile İlgili Temel Kavramlar

Düğüm (Node): Sonlu elemanlar stres analizinde modeller tasarlanırken sonlu sayıda elemanlara bölünüp, bu elemanlar belirli noktalardan birbirleriyle bağlanırlar. Bu bağlantı noktalarına 'düğüm (node)' adı verilir. Düğüm noktaları mutlak suretler belirli noktalardan hareketsiz olacak şekilde sabitlenmelidir.

Eleman (Element): Sonlu elemanlar stres analizinde modeller 'eleman (element)' adı verilen basit geometrik şekiller olarak parçalara ayrılır. Analizi yapılacak model ne kadar fazla sayıda elemana sahipse, o kadar doğru sonuçlar elde edilir. Elemanlar geometrisinde ve boyutlarına göre sınıflandırılır. Geometrisine göre; üçgen, paralelkenar ve dörtgen elemanlar olarak ayrılırlar. Boyutlarına göre ise tek boyutlu, iki boyutlu, üç boyutlu ve izoparametrik elemanlar olarak adlandırılır.^[1] Literatürde eleman ve düğüm sayısının en az 30.000-200.000 arasında, eleman boyutunun ise 150-300 μm olması gerektiğini vurgulanmıştır; 300 μm 'den daha büyük boyutta eleman kullanımının ise hatalı sonuçlara sebep olabileceği belirtilmektedir.^[2]

Ağ Yapısının (Mesh) Oluşturulması: Ağ oluşturma işleminde düğüm noktalarının ve elemanların koordinatlarını belirlenir. Ağ oluşturulması program tarafından otomatik olarak ya da bilgisayar kullanıcısı tarafından hazırlanabilir. Bilgisayar kullanıcısı tarafından girilen bilgiye uygun olarak değerler otomatik olarak düğüm noktalarını ve elemanları sıralayıp numaralandırır. Ağ oluşturmada modeller sonlu sayıda elemana bölünürken; elemanların sayısı, tipi ve ağ üretim yöntemi değiştirilip tekrar ağ oluşturulabilir.

Sınır Koşulları (Boundry Conditions): Sınır koşulları, gerilmelerin ve yer değiştirmelerin sınırlarını ifade eder; başka bir söylemler modelin hangi bölgeden sabitlendiğini ve kuvvetin hangi bölgeden uygulandığını gösterir.

Aksisimetrik Model: Merkezinden geçen bir eksenle cismin her iki yarısının birbiri ile aynı olması, eksenel simetriklik durumudur.

Katı Modelleme (Solid Modelling): Modelleme tekniklerinin en ileri versiyonu olup; cismin iç ve dış geometrilerinin aynen bilgisayar ortamına aktarılmasını sağlar. Bu sayede ağırlık, moment gibi parametreler hesaplanabilir ya da farklı kesitler alınıp cismin iç geometrik formu analiz edilebilir. Katı modellemenin yapılmasında bilgisayar destekli tasarım programları kullanılır; bu programlar da yüksek donanım ve hızlı işlemcilerle sahip bilgisayarlarda çalışmaktadır. Katı modelleme bir boyutlu, iki boyutlu ve üç boyutlu olarak yapılabilmektedir.

7.2. İki ve Üç Boyutlu Modeller

Sonlu elemanlar analizinin niteliği oluşturulan modellere bağlıdır. Boyut ve materyal özellikleri gerçek yapıyla aynı olmalıdır. 2 boyutlu veya 3 boyutlu modeller oluşturma kararı, ele alınan problemin karmaşıklığına,

gereken doğruluk seviyesine, sonuçların uygulanabilirliğine ve analize dahil olan yapılara bağlıdır. Genellikle 3 boyutlu modellerin daha gerçekçi olduğu, yani insan anatomisini, restorasyonları ve implant bileşenlerini biyomekanik etkileşimlerini 2 boyutlu modellerden daha iyi temsil ettiği düşünülür. Ancak böyle bir avantajın yanında 2 boyutlu modellere kıyasla modelleme, çözme ve çıktı yorumlama ile ilgili zorluk seviyesi artmaktadır (Freitas et al., 2010).

Geçmişte diş hekimliğinde, farklı vakaların sonuçlarının niteliksel olarak karşılaştırılması gibi mekanik problemlerinin çözümünde iki boyutlu sonlu elemanlar analizi yaygın olarak kullanılmıştır (Burak Ozelcik, Ersoy, & Yilmaz, 2011). Bunlar üç boyutlu analizler ile karşılaştırıldığında doğruluk ve güvenilirlik düzeyinde ve klinik gerçekliğe yakın biçimde taklit etmede daha sınırlıdır. Her ne kadar, üç boyutlu modeller, ağ (mesh) rafinasyonlarında daha zor bir süreç gerektirse de, karmaşık yapıların geometrisinin oluşturulmasında, daha yüksek doğruluk seviyesi sunar. Üç boyutlu modeller, CT taraması veya MRI gibi görüntüleme yöntemleriyle manuel olarak yaratılabilir. Bilgisayarlı tomografiyle, anatomik özellikler, kemik yoğunluk seviyeleri gibi yapısal özellikler de dahil edilerek modellenenbilir (Cahoon & Hannam, 1994). Modelin manuel ya da otomatik teknik kullanarak oluşturulması seçimi, araştırmanın amacına ve ilgili yapıya bağlıdır. Üç boyutlu yapıları oluşturmak için manuel giriş tekniği, AutoCAD (Autodesk Inc, San Rafael, CA, ABD), Solid Works (Solid Works Corp, Concord, MA, ABD), Pro / Engineer (Wildfire, PTC). , Needham, MA, ABD), Rhino 3D (McNeel Kuzey Amerika, Sonlu elemanlar analizi ttle, WA, ABD) gibi uygun yardımcı tasarım yazılımları kullanılabilir.

7.3. Bir Modelin Geometrisi

Sonlu elemanlar analizi modellemesinde ilk basamak geometrinin bilgisayarla gösterimidir. Bazı iki boyutlu sonlu elemanlar analizi çalışmaları, kemiği basit şekilde dikdörtgen bir elipsoide veya implantla U-şekilli bir konfigürasyona göre modellemiştir (Sagat, Yalcin, Gultekin, & Mijiritsky, 2010). Gerçekçi modelleme için, insan kadavra örnekleri CT taramalarına tabi tutularak ve elde edilen görüntüler iki boyutlu veya üç boyutlu modelleme prosedürü için kullanılabilir (Bayraktar).

Eğer çalışmada sadece üst ya da alt çenenin belirli bir alanın analizi yapılacaksa, o zaman tüm anatomik yapının modellenmesi şart değildir. Diğer türlü, küçük bir kazanım için sarf edilen zaman, enerji ve maliyette, büyük bir artış olacaktır. Çalışmanın amacına uygun olarak modellenen olacak olan ilgili bölge Boole cebiri gibi bir dizi yöntemle çıkarılabilir. Dental implantların sonlu elemanlar analizi için genel ilgili alanlar, mandibula, maksilla, maksiller sinüs ve temporomandibular eklem segmentleridir (Cahoon & Hannam, 1994).

Posterior maksiller bölgedeki gibi zayıf bir kemik simülasyonu yapılacaksa, kortikal kemiğin tamamı ihmal edilebilir. Yoğunluğa bağlı kemiğin özellikleri, araştırma protokolüne bağlı olarak yumuşaktan yoğun kemiğe kadar değişecek şekilde kalibre edilir; Çoğu çalışmada, kortikal ve

süngerli kemik için tekdüze yoğunluk değerleri varsayılmaktadır. Bununla birlikte, süngerli kemik tekdüze değildir ve anizotropiktir ve yükledikten sonra büyüklük ve stres konsantrasyonlarını etkileyecek yoğunluklarda varyasyona sahiptir. Bu gibi varsayımlar sonlu elemanlar analizi için yaygındır ve hesaplamadaki zorlukları en aza indirmek için kullanılır (Chu, Huang, Hsu, & Fuh, 2012). İleri araştırmalarda, hastaya özel taramalardan elde edilen kemik densite değerleri göz önünde bulundurulmalıdır (Arisan, Karabuda, Avsever, & Ozdemir, 2013).

7.4. Kemik Ve İmplant Özelliklerinin Tanımlanması

Hem canlı yapılar hem de implant gövdesi, abutment ve restorasyon gibi mekanik yapıların özellikleri stres ve gerilim dağılımını büyük ölçüde etkiler. Sonlu elemanlar analizi bu özellikleri anizotropik, isotropik ve yatay isotropik, ortotropik olarak modellemek için kullanılabilir. Bir sonlu elemanlar analizinin klinik olarak anlamlı ve gerçekte görüldüğü şekline yakın sonuçlar ortaya çıkarması için, arayüz, yükleme koşulları ve malzeme özellikleri gibi modeli doğrudan etkileyen özellikler ihmal edilmemelidir. Ancak çoğu durumda, araştırmacılar çalışmalarında bir ya da daha fazla özelliği gözden kaçırmakta ve implant üstü protezler ile ilgili literatürün büyük bir kısmı malzeme özelliklerini, izotropik, homojen ve doğrusal elastik olarak ele almaktadır (Burak Ozcelik et al., 2011; Huang et al., 2008; Okumura, Stegaroiu, Kitamura, Kurokawa, & Nomura, 2010).

İzotropik bir malzeme, mekanik yanıtın stres alanı yönünden bağımsız olarak benzer olduğunu ve sonlu elemanların hesaplama için Young modül (E) ve Poisson oran (ν) değerlerini gerektirdiğini gösterir. Elastik veya Young modül (E), stres / gerilim (σ/ϵ) olarak tanımlanır ve basit uzatma veya sıkıştırma ile ölçülür. Belirli bir aksiyal yük altında malzeme deformasyonunun bir ölçüsüdür. Poisson oranı (ν) aksiyal gerilme ile yanal gerilme oranının mutlak değeridir.

Kemik yöne bağlı özellikleriyle anizotropik bir materyaldir. Anizotropi farklı akslar boyunca ölçüldüğünde bir materyalin şok emilimi, kırılma indeksi, iletkenlik, gerilme dayanımı gibi fiziksel ya da mekanik özelliklerinde fark olarak tanımlanabilir. Maksilla ve mandibulada kemik doku için gerçekçi materyal oluşturmak için kortikal kemiğin elastik davranışı orthotropik materyale yakın olduğundan tam orthotropi ve kansellöz kemik için yatay olarak isotropi kullanılabilir. Ortotropi, malzemenin iç konfigürasyonunun malzemenin üç ortogonal eksenini boyunca benzersiz elastik davranışa yol açtığı bir anizotropi biçimidir. Bu durumda, model girişi için üç elastik (E) ve kesme modülü (G) ve altı Poisson oranı (ν) gereklidir. Süngerimsi kemiğin enine izotropik olduğu varsayılmasıyla gerçekçi kemik özelliklerinin simüle edilmesine bir adım daha yaklaşılmakta ve anizotropi kullanımının önemi ortaya çıkmaktadır. Bir enine izotropik malzeme simetri eksenine dik olan tüm düzlemlerde aynı şekilde davranır. Kortikal kemik için bu sınırsız simetri eksenini, elastik izotropinin düzlemi olan bukkolingual düzlem ile mezio-distal doğrultudadır. Dişsiz mandibula'nın süngerli kemiği için eşsiz simetri eksenini,

anatomik enine düzlem ile elastik izotropi düzlemi olan infero-superior doğrultudadır (Geng et al., 2001).

Bugüne kadar, dental implantolojide klinik olarak karşılaşılan farklı kemik yoğunluklarını simüle edecek uygun mekanik özelliklere ilişkin bir fikir birliğine varılamamıştır. Örneğin, literatürde gözlenen trabeküler kemik elastik modülünün değeri 0,3 ila 9,5 GPa. arasında değişmektedir (Sevimay, Turhan, Kilicarslan, & Eskitascioglu, 2005; Wakabayashi, Ona, Suzuki, & Igarashi, 2008). Tada ve arkadaşları en yoğun (Tip1)'dan en az yoğunluğa (Tip 4) kadar yoğunluğa bağlı olarak kemiğe farklı elastik modüller vererek farklı bir yaklaşım sergilemişlerdir (Tada, Stegaroiu, Kitamura, Miyakawa, & Kusakari, 2003). Kortikal kemik için çalışmalarda tipik olarak elastik modülü (E) 13,7 GPa kullanılır ve trabeküler ve kortikal kemik için Poisson oranı (ν) benzer şekilde 0,3'dür.

Mekanik bileşenler iki seçenektan biri ile modellenebilir; İmplant ve abutment bileşenleri taranıp ve sonlu elemanlar modülüne aktarılan dijital olarak yeniden yapılandırılabilir ya da bu değerler üreticilerden elde edilen hassas geometrik ölçümlerden manuel olarak alınabilir. Mekanik bileşenlerin doğruluğu, mümkün olduğunca gerçekliğe yakın olarak modellenmelidir, ancak bu karar, sonlu eleman analizinin hedeflerine bağlıdır. Çalışmanın amacı, implantın yerleştirilmesinden neticesinde kemikte oluşan streslerin büyüklüğünü ve dağılımını araştırmaksa, çap, koniklik, uzunluk, makro-mikro yüzey konfigürasyonu gibi özelliklere sahip implantın tam olarak modellenmesi gerekmektedir. İmplant gövdesi ve abutment ayrı ayrı modellenirse, önceden tanımlanan bir ön yükte ve tork değerindeki sürtünme katsayısı gibi bir temas eşleşmesi iki cisim arasında ayarlanmalıdır. Tek üyeli kuronlar gibi restorasyonlar, bir anatomik atlas rehber alınarak mezio-distal, bukko-lingual boyutlara göre elle oluşturulabilir. Kronların ve köprülerin gerçekçi ve hatta hastaya özgü şekilleri, intraoral CAD taramaları yardımıyla modellenebilir, hızlı prototiplemeden ve 3 boyutlu baskılardan elde edilebilir (Fontijn-Tekamp, Slagter, van't Hof, Geertman, & Kalk, 1998).

7.5. Kemik-İmplant Arayüzüne Karar Vermek

Orijinal Branemark protokolü, implant kemik ara yüzünde iyileşme olgunlaşana kadar beklemek ve kesin bir "bağlanma" oluşmasını beklemek üzerine yazılmıştır. Sonlu elemanlar analizinin en önemli aşamalarından biri, kemik implant arayüzünde oluşturulacak koşullara karar vermektir (Papavasiliou, Kamposiora, Bayne, & Felton, 1997). Günümüzde tipik bir dental implant press fit olarak değil, kemiğe vidalanarak yerleştirilir, böylece yerleşme torku artar. Klinisyenler duruma bağlı olarak, implant yerleştirildikten hemen sonra, osseointegrasyonun tamamlanmasından önce implantı yükleyebilirler. Böyle bir yükleme protokolü "immediat yükleme" olarak isimlendirilir ve uygun koşullarda güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu ispatlanmıştır. Sürtünmeli temas elemanları, implant ile kemik arasında küçük yer değiştirmelere izin veren entegre olmayan bir kemik implant arayüzünü (immediat yükleme protokollerinde) simüle etmek amacıyla kullanılır. İmplant ve kemik arasındaki göreceli hareketin oluşması, sonlu

elemanlar analizinde doğrusal olmayan bir kaynağın ortaya çıkmasına neden olur, çünkü yük esnasında temas koşulları değişecektir. Ani yüklenme senaryoları modellendiğinde sürtünme katsayısı genellikle 0,3 değerine ayarlanır, böylece temas bölgesi sürtünme ve basıncı aktarır ancak gerilim yoktur (Chu et al., 2012).

Sonlu elemanlar analizi çalışmaları, kemik ve implantın birbirine tam olarak bağlandığı varsayımıyla lineer statik modelleri kullanmıştır. Bu varsayım, osseointegre pürüzlü yüzeyli implantların çıkarılmasında kemik implant arayüzeyinden daha uzakta meydana gelen çatlakları gösteren deneysel araştırmalarla desteklenmiştir. Aslında dental implantlar hiçbir zaman çevredeki kemiğe mükemmel şekilde bağlanmış % 100 bir yüzey alanına sahip değildir (Davies, 2003; Geng et al., 2001).

Sonlu elemanlar analizinde yazılımlar, daha gerçekçi kemik implant temas tiplerini simüle edebilen temas algoritmaları kullanılmalıdır. Kemiğin peri-implant remodelingi üzerine yüklenmenin etkisini araştıran sonlu elemanlar analizi çalışmaları, belirli bir asgari enerji gerilmesi eşliğinde gerçekleşecek ve kullanılmama atrofisine bağlı olarak daha düşük bir kemik kaybı olacağına gösterilmesine yardımcı olur. Frost'un çalışmaları, 50-1500 mikro gerilme aralığında bulunan gerilmelerin kortikal kemik kütlelerini uyardığını ve sağlıklı, kemik biriktirme aralığını temsil ettiğini göstermektedir (Frost, 1987). Bu aralığın ve kritik limitin üzerindeki gerilme aşırı yüklenmeye neden olabilir, bağlantının esnekliğinin aşar ve kemik kaybına neden olabilir (Cowin & R. Nachlinger, 1978).

Sonlu eleman modellerinde yapılan bir diğer varsayım, implant gövdesi ve abutment arasındaki bağlanmadır. Abutment belirli bir ön yükteki vida ile tutturulduğundan ve bileşenlerin antirotasyonel elemanlara sahip olmasından dolayı, bir non-linear temas analizi, potansiyel olarak bileşenler arasında meydana gelebilecek mikro hareketleri simüle etmek için kullanılmalıdır. İmplant-abutment temasını simüle eden SE çalışmalarında implant, abutment ve vida arasında 0.5'lik bir sürtünme katsayısı varsayılır (Saab, Griggs, Powers, & Engelmeier, 2007).

7.6. Sınırların Belirlenmesi

İdeal şartlarda, belirli bir implant sisteminde kolektif kuvvet aktarma ünitesini simüle etmek için tüm çene, bağlar, kaslar, tendonlar ve diğer destekleyici doku ile birlikte modellenmelidir. Ancak, bu pratik bir yaklaşım değildir ve hesaplamaları kolaylaştırmak için model yeterli ölçüde doğru olacak miktarda küçük tutulur. Stres ve gerilim sadece yüklenme alanında etkili olduğu için örneğin çalışmanın amacı sadece periimplant bölgesinde veya kortikal üçte birinde meydana gelen gerilmelerin ölçülmesi ise, tüm çenenin modellenmesi gerekli değildir. Ayrıca Teixeira ve ark. bir sonlu elemanlar analizi çalışmasıyla gösterdi ki mandibulanın implanttan mesial veya distal olarak 4.2mm'den daha büyük olarak modellenmesi, doğrulukta anlamlı bir artış sağlamaz (Teixeira, Sato, Akagawa, & Shindoi, 1998). Modelin çevresi için dengeli bir çözümü garanti etmek için sınırları sıfır yer

değiştirme ya da sıfır rotasyonda ilgili bölgeden makul bir mesafede olan düğümlerde tutmak zorunludur böylece uygulanan reaksiyon kuvvetlerine bağlı stres ve gerilim alanları arasında çakışma olmaz.

7.7. Yükleme Koşullarının Seçimi

Yükleme eksenel ya da eksen dışı olabilir. Eksenel kuvvet implantın uzun eksenini boyunca iletilir ve böylece uygun destek bölgesini sıkıştırır. Eksen dışı veya yatay yükleme, bileşenleri ayırmaya ve yıkıcı olarak kabul edilen bir bükülme hareketine yol açan çekme gerilmelerini oluşturur. Implant üstü bir kron üretilecekse, uygun biyomekanik kuvvetler oluşturmak için özel bir dikkat verilir. Temel mühendislik prensipleri takip edilmelidir. Bu da uzun eksen boyunca uygun basınç gerilmeleri ileten bir restorasyon oluşturulmasına, keskin kaspal enterferens yapan anatomi ve burulma ve bükülme hareketi ile sonuçlanabilecek herhangi bir kantilever oluşturulmasından kaçınarak mümkün olur. Eksenel ve eksenel olmayan yükleme, karışık yükleme olarak adlandırılan, gerçekte uygulanan kuvvetin implant eksenine göre eğimli olabileceği ve bileşenlerin boyuna ve enine yönlerde çözülebildiği pratik koşulları yansıtır (Shunmugasamy, Gupta, Pessoa, Janal, & Coelho, 2011). Bu oblik kuvvetlerin sonlu elemanlar analizinde klinik açıdan daha gerçekçi olduğu kabul edilir (Chun et al., 2002).

Isırma kuvveti çalışmaları, kuvvetlerin büyüklüğünün ağız bir bölgesinden diğere farklı olduğunu göstermektedir. Cinsiyet, kas büyüklüğü ve tonusu, parafonksiyonel alışkanlıklar, yaş ve dişsizlik derecesi gibi değişkenler de vardır. Premolar bölgede, ısırma kuvvetinin bildirilen değerleri 40-600 N arasında değişmektedir (Olmsted, Wall, Vinyard, & Hylander, 2005). Gençler için molar bölgede ortalama 50-400 N büyüklüğünde değerler kaydedilmiştir. İnsizal bölgede 25-170N arasında daha küçük kuvvetler ölçülmüştür (Olmsted et al., 2005). Klinik çalışmalar implanta iletilen ortalama ısırma kuvvetinin, kullanılan yer, çap, implant uzunluğu ve kullanılan abutment türüne bağlı olarak 90-280N arasında değiştiğini göstermektedir (Rangert, Jemt, & Jorneus, 1989). Bu kuvvet aralıkları çeşitli sonlu elemanlar analizi çalışmalarında kullanılmıştır (Mericske-Stern, Piotti, & Sirtes, 1996).

Sonlu elemanlar analizinde, restorasyonun morfolojisine göre yükleme noktası değişmektedir (Fontijn-Tekamp et al., 1998). Stres konsantrasyonlarının uygun bir şekilde değerlendirilmesi için, ısırmanın gerçekçi simülasyonunu göz önünde bulundurmak yararlıdır, bu nedenle yükleme kuvvetleri önce restorasyona uygulanmalı ve daha sonra abutment aracılığıyla implanta ve çevredeki kemiğe iletilmelidir. Son olarak yükleme statik veya dinamik olabilir. Dinamik yükleme, daha gerçekçi olmasına rağmen, statik yüklemeye göre hesaplamaları daha zor hale getirir. Çoğu sonlu elemanlar analizinde, eksenel, eksenel olmayan veya karışık statik yükler kullanılır (Akyuz, Braun, Brown, & Bachus, 2006).

7.8. Yakınsama Testi

Her bir sonlu elemanın, fiziksel özelliklerine, malzemesine ve geometrisine göre sertliğini $[K]$ tanımlayan bir denklemi vardır. Sertlik uygulanan kuvvetler ve yer değiştirmeler $()$ arasındaki ilişkiyi açıklar.

Sonuç olarak, sonlu elemanların bir dizi denklemi olacaktır ve bunlar, birbirine ağ boyunca sürekliliği sağlayan kısıtlı denklemler veya denge denklemleri ile bağlanır, böylece elemanlar arasındaki kuvvetin yer değiştirmesi eşit olur. Bir problemin çözümünde sonlu elemanlar analizi tarafından kullanılan denklemler doğrusal veya dokuzuncu dereceye kadar olabilir. Doğrusal denklemler lineer yer değiştirmelerle neticelenir ve gerilim sabit kalır. Her eleman içindeki yer değiştirmeyi simüle etmek için daha yüksek bir doğruluk seviyesi gerekiyorsa, daha yüksek denklem kullanımına ihtiyaç duyulacaktır (p-metodu). Bununla birlikte, lineer eleman modelleri, daha küçük, daha hassas yer değiştirmeler ve üretilecek stres alanları (h-metodu) ile sonuçlanarak ağa daha fazla eleman ekleyerek doğru şekilde yapılabilir.

Düzensiz şekilli nesnelere içeren üç boyutlu bir modelin oluşturulacağı implant diş hekimliği ile ilgili sonlu elemanlar analizinde yakınsama elde etmek için ağın rafine edilmesi zor bir iş olabilir (Hasan, Rahimi, Keilig, Brinkmann, & Bourauel, 2012). Böyle bir durumda p-yönteminde makul bir ağ oluşturulabilir ve polinom düzeyi yukarıda belirtildiği gibi ikiden dokuza kadar artar. Böyle bir model daha sonra birkaç kez çalıştırılır ve küresel gerilme enerjisi % 1'den daha az değişene kadar yakınsak olarak kabul edilir (Pessoa et al., 2010).

7.9. Analiz

Bir kuvvet veya moment uygulamak için sonlu elemanlar analizlerinde kullanılan yollar, tek bir noktada veya belirli bir düğümdeki yük konsantrasyonlarını, bir çizgi, bir ara yüzey veya bir kenar boyunca kuvvetleri, bükme ve torqu içerir. Bir sonlu elemanlar analizinde elde edilen sonuçlar, bileşenler ve etraftaki kemik içindeki stres dağılımını gösterir. Sonlu elemanlar analizi, başarısızlığa yol açabilecek gerçek sürece bir öngörü sağlar. Aslında, bir sonlu elemanlar analizinin sonuçlarının bir klinik senaryoya uygulanması zordur. Bununla birlikte, çalışmanın amacı gerçek durumu mümkün olduğu kadar yakın taklit etmek olmalıdır. Modeller izotropik ve homojen olarak tanımlanırsa, sonlu elemanlar analizi sonuçları, klinik duruma uygulanabilmesi konusunda dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Sonlu Elemanlar Analizinden elde edilen değerler genellikle von Mises gerilimi, maksimum ve minimum ana stresler veya maksimum ve minimum ana gerilimler olarak tanımlanır. Daha önce yayınlanan çalışmaların çoğu, von Mises stresini, alüminyum veya çelik gibi eşit basınç ve çekme mukavemetine sahip olan esnek malzemelerle ilgilenen bir analiz ölçütü olarak kullanmıştır. Kemik, seramik veya çimento gibi kırılabilir materyalleri ele alırken, maksimum ana stres, gerilme konsantrasyonlarının ve dağılımlarının büyüklüğünü daha iyi gösterir, çünkü

bu, gerilme ve basma gerilmelerini pozitif ve negatif işaretler ile ayırt edilebilme seçeneği sunar (Ciftci & Canay, 2000). Ayrıca yer değiştirme noktaları, deformasyonları gösterir ve sonuçların yorumlanmasına yardımcı olur. Bir sonlu elemanlar analizinden elde edilen maksimum gerilme değerleri, bir malzemenin sıkıştırma ve maksimum gerilme dayanımları ile karşılaştırılabilir (Ciftci & Canay, 2000). Bununla birlikte, esnek yapılar olan vida, abutment ve implant gibi titanyum komponentler incelendiğinde; σ_M , önerilen bir analiz kriteridir ve gerinim enerjisini belirlemek için kullanılabilir (Cattaneo, Dalstra, & Melsen, 2005). Von Mises stres kriterleri, x, y ve z boyutlarında etki eden gerilmelerin eşdeğer bir değerde birleştirilmesi için bir formül anlamına gelir.

7.10. Sonlu Elemanlar Sonuçlarının Doğrulanması

SE modellerinden elde edilen sonuçlarının klinik / biyolojik etkileri olacağından doğrulamak önemlidir (Hsu, Chen, Kao, & Cheng, 2007). Konu ile ilgili mevcut literatür verileriyle sonlu elemanlar analizi sonuçları karşılaştırılarak doğrulama yapılabilir. Doğrulama, doğru modellerin oluşturulup oluşturulmadığına ve varsayımların ve tahminlerin haklı olup olmadığını değerlendirerek yapılır. Sonlu elemanlar analizinden elde edilen sonuçların doğrulanmasının yollarından biri de aynı çalışma konusu üzerinde paralel invitro veya vivo deneyler yapmaktır (Hsu et al., 2007). Sonlu elemanlar analizinde başlangıçta yeni bir alanda daha derin bir bilgi oluşturmak için açık hedefler belirlenmeli; Bir eğilim belirlemek ve ya mutlak cevaplar üretme iddiasında bulunmadan, sonuçların gelecekteki kontrol çalışmaları ile doğrulanması önerilebilir.

Bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler ve sonlu elemanlar analizinin teorisi, metodolojisi, avantajları ve sınırlamaları hakkında daha derin bir bilgiyle, klinisyen bu güçlü aracı, dental implantolojinin biyomekaniğini daha iyi anlamak için kullanabilir. Sonlu elemanlar analizini karmaşık bir yapıda çok yönlü stres durumları hakkında yorum yapmak için yeterince güçlü bir araç yapan etkenler iyi bilinmektedir. Bir problem çözümünde kullanılan diğer araçlar gibi, üretilen çözüm sadece ekipmanın kendisinin doğru kullanımı kadar güçlü olabilir. Çalışmalar sonuçların klinik bulgularla bağlantısını sağlamaya çalışmalı, böylece modellerin geçerliliğini arttırmalı, tükürük, enfeksiyon ve yorgunluk gibi faktörlerin tekrarlayıcı, gerçekçi, dögüsel yüklemeye koşulları altında etkisini yansıtmalıdır.

8. Fotoelastik Stres Analizi

Fotoelastik stres analizi, bazı şeffaf materyallerin yük altında polarize ışıla görüntülediğinde renkli desenler sergileme özelliğine dayanmaktadır (Inan, 2009). Bu renkli desenler dizisine izokromatik fringe denir (Caputo, 1987).

Bir prizmadan geçirilen polarize ışık altında, fotoelastik ya da optik anlamda anizotropik olan materyale yük uygulandığında, malzeme içindeki gerilimle doğru orantılı olacak şekilde renkli yapılar gözlemlenir. Bunun

sebebi, polarize ışık demetini oluşturan farklı dalga boyundaki ışınların yük uygulanan fotoelastik malzemedeki farklı hızlarda geçmesidir. Bu olaya "fotoelastik etki" denir ve bir polarize filtre ya da polariskop aracılığıyla incelenir (Caputo, 1987).

Fotoelastisite, stres yoğunlukları ve bunların yeri ile ilgili detaylı nitelik bilgisi verirken sınırlı nicelik bilgisi sunar. Sıklıkla düzensiz geometri cismilerde stres konsantrasyon faktörlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

8.1. Fotoelastisite Çalışma Prensipleri

Fotoelastisite en eski invitro stres analizi yöntemlerinden bir tanesidir. Yöntem dışarıdan kuvvet uygulanması neticesinde şeffaf materyalin sergilediği çift kırılma özelliğine dayanır. Fotoelastisite prensipleri aşağıdaki şekilde kısaca özetlenebilir;

- Stres (veya gerilim) ile indüklenen çift kırılma, normal olarak ortaya çıkan polarize ışık, ışık yayılma yönüne dik bir düzlemde temel stres yönleri boyunca iki bileşene ayrılır ve yalnızca bu düzlemde model boyunca iletilir.
- Bu yönler boyunca ışık iletim hızları, ilgili ana gerilmelerin yoğunlukları ile doğru orantılıdır.

Bu, lineer polarize ışığın eliptik polarize ışık olarak ortaya çıktığı ve farklılığın temel stres yönlerine ve büyüklüklerine bağlı olduğu anlamına gelir. Maxwell Stress Optik Yasası ile iki bileşenle indüklenen yükteki bir değişim, farklı kırılma indeksleri ile ana stres yönleri ile dengelenir. Kırılma indekslerindeki ortaya çıkan fark, ana bileşenlerin doğrusal bileşenleri ile orantılı olan iki bileşen arasında nispi bir faz gecikmesine yol açar. Ve şu formül ile gösterilir:

$$\frac{\alpha \lambda}{2\pi l C} = (\sigma_1 - \sigma_2)$$

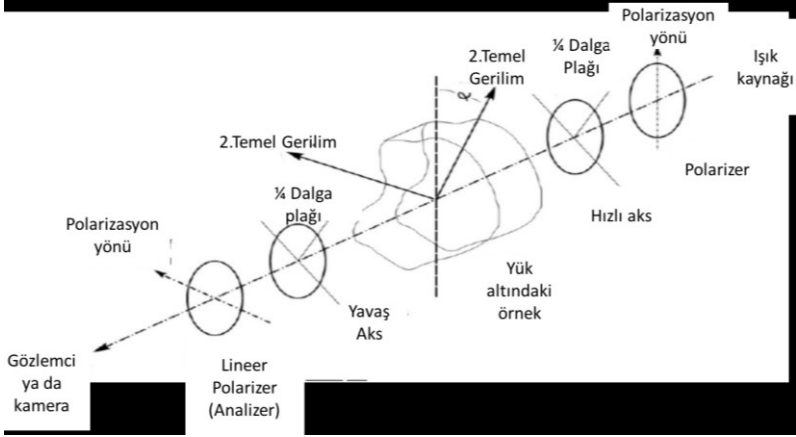
İki komponent arasındaki faz farkı α , λ ışığın dalga boyu, C göreceli stres optik katsayısı; model boyunca l ışık çizgilerinin mesafesi, σ_1 ve σ_2 iki temel stres bileşenidir. Fringe sayısı N şu şekilde hesaplanabilir:

$$N = \frac{\alpha}{2\pi}$$

Gerekli faz farkı ya da fringe çizgisi şekil 1. 8 de şematize edildiği gibi çift kırılmalı model dairesel polariskoba yerleştirilerek tanımlanır. Fringe deseni, ışık yoğunluğunun sıfır olduğu noktalarda izoklinik adı verilen koyu çizgiler gösterir ve renkli çizgilere ise izokromatik adı verilir. İzoklinik çizgiler, model

boyunca gerilimlerin temel yönleri hakkında bilgi verir. İzokromatikler sabit temel stres farkı çizgilerine denk gelir (aynı renkteki çizgiler).

Dairesel bir polariskobun bir düzlemsel polariskoba göre temel avantajı, daireysel bir polariskop kurarak izoklinikleri değil, sadece izokromatikleri elde etmemizdir. Bu, izoklinikler ve izokromatikler arasındaki farklılaşma problemini ortadan kaldırır. Standart bir düzlem polariskopta hem izoklinik hem de izokromatikler gösterilir.



Şekil 1.8. Dairesel polariskobun şematik çizimi (Carvalho, Roriz, Simoes, & Frazao, 2015).

Fotoelastisite ilk defa Zak tarafından farklı tiplerde ortodontik hareketler üzerinde araştırma yapmak için kullanılmıştır (Zak, 1935). 1940'ların sonlarında bu yöntem, Noonan (Noonan, 1949), Castro ve King (Mahler & Peyton, 1955) tarafından yapısal tasarımla ilgili dental problemlerinin çözümünde kullanılmıştır. Genel prosedür, fotoelastik bir malzemeden araştırılacak yapının bir modelini oluşturmaktır. Model üzerine uygulanan kuvvetlerin yönü ve büyüklüğü, modelin desteklenme biçimi ve modelin şekli gerçek yapıya benzemelidir.

Fotoelastik stres analizinin avantajları ;

- 1- Model düzleminde normal gerilmeler arasındaki farkın güvenilir tam alan değerlerini gösterir.
- 2- Gerilmelerin genellikle en büyük olduğu modelin çevresi boyunca ilerleyen temel stresin değerini sağlar.
- 3- Temel stres yönlerinin tam alan değerlerini gösterir.
- 4- Hem statik hem de dinamik araştırmalara uyarlanabilir.
- 5- Teçhizat ve malzemeler için mütevazı bir yatırım yeterlidir.
- 6- Kullanımı kolaydır.

Dezavantajları;

- 1- Modelinin gerçek bir parçasının yapılmasını gerektirir (fotoelastik kaplamalar kullanılmadıkça).
- 2- Genel iç noktasındaki ana stres değerlerini ayırmak için oldukça zorlu hesaplamalar gerektirir.
- 3- Büyük bileşenlerin hassas analizi için pahalı ekipman gerektirebilir.
- 4- Üç boyutlu çalışma yapmak çok zaman gerektirir.

Sonlu elemanlar ve fotoelastik stres analizlerinin karşılaştırılması.

Sonlu elemanlar stres analizi;

- Tüm stres bileşenlerini hesaplar.
- Parametreler ve yükleme değişimlerini hesaplama programında birleştirir.
- Malzemede herhangi bir homojenlik ve anizotropiye için tolerans gösterir.
- Yüksek donanımlı bilgisayarlar ve çok pahalı yazılımlar gerektirir.
- Ağ yapımı ve nokta elementlerin görüntülenmesine dayanır.

Fotoelastik stres analizi;

- Tüm stres bileşenleri hesaplanmaz.
- Sadece fringe desenleri stresi verir.
- Model gerçek yapıyı taklit etmelidir.
- Stres modelinin değerlendirilmesi için yalnızca bir polariskop ve fotoelastik polimer kullanılır.
- Işığın dalga teorisine ve polarizasyon prensibine dayanır.

KAYNAKLAR

1. Akca, K., Cehreli, M. C., & Iplikcioglu, H. (2002). A comparison of three-dimensional finite element stress analysis with in vitro strain gauge measurements on dental implants. *Int J Prosthodont*, *15*(2), 115-121.
2. Akyuz, E., Braun, J. T., Brown, N. A., & Bachus, K. N. (2006). Static versus dynamic loading in the mechanical modulation of vertebral growth. *Spine (Phila Pa 1976)*, *31*(25), E952-958. doi:10.1097/01.brs.0000248810.77151.22
3. Arisan, V., Karabuda, Z. C., Avsever, H., & Ozdemir, T. (2013). Conventional multi-slice computed tomography (CT) and cone-beam CT (CBCT) for computer-assisted implant placement. Part I: relationship of radiographic gray density and implant stability. *Clin Implant Dent Relat Res*, *15*(6), 893-906. doi:10.1111/j.1708-8208.2011.00436.x
4. Bayraktar, M. *The influence of crown-implant ratio and dental implant parameters on implant and peri-implant bone: A finite element analysis*, Istanbul University, Institute of Health Science,,
5. Burak Ozelcik, T., Ersoy, E., & Yilmaz, B. (2011). Biomechanical evaluation of tooth- and implant-supported fixed dental prostheses with various nonrigid connector positions: a finite element analysis. *J Prosthodont*, *20*(1), 16-28. doi:10.1111/j.1532-849X.2010.00654.x
6. Cahoon, P., & Hannam, A. (1994). An Interactive Modeling Environment for Craniofacial Reconstruction. *Visual Data Exploration and Analysis*, *2178*, 206-215. doi:Doi:10.1117/12.172072
7. Caputo, A. A. a. S., J.P. (1987). Biomechanics in clinical dentistry. *Quintessence Publishing Co., Inc., Chicago*, 123-149.
8. Carvalho, L., Roriz, P., Simoes, J., & Frazao, O. (2015). New Trends in Dental Biomechanics with Photonics Technologies. *Applied Sciences-Basel*, *5*(4), 1350-1378. doi:10.3390/app5041350
9. Cattaneo, P. M., Dalstra, M., & Melsen, B. (2005). The finite element method: a tool to study orthodontic tooth movement. *J Dent Res*, *84*(5), 428-433. doi:10.1177/154405910508400506
10. Cehreli, M. C., Iplikcioglu, H., & Bilir, O. G. (2002). The influence of the location of load transfer on strains around implants supporting four unit cement-retained fixed prostheses: in vitro evaluation of axial versus off-set loading. *J Oral Rehabil*, *29*(4), 394-400.
11. Cerqueira, N. M., Ozcan, M., Goncalves, M., da Rocha, D. M., Vasconcellos, D. K., Bottino, M. A., & Yener-Salihoglu, E. (2012). A strain gauge analysis of microstrain induced by various splinting methods and acrylic resin types for implant impressions. *Int J Oral Maxillofac Implants*, *27*(2), 341-345.
12. Chu, C. M., Huang, H. L., Hsu, J. T., & Fuh, L. J. (2012). Influences of internal tapered abutment designs on bone stresses around a dental implant: three-dimensional finite element method with statistical evaluation. *J Periodontol*, *83*(1), 111-118. doi:10.1902/jop.2011.110087
13. Chun, H. J., Cheong, S. Y., Han, J. H., Heo, S. J., Chung, J. P., Rhyu, I. C., . . . Kim, M. H. (2002). Evaluation of design parameters of osseointegrated dental implants using finite element analysis. *J Oral Rehabil*, *29*(6), 565-574.
14. Ciftci, Y., & Canay, S. (2000). The effect of veneering materials on stress distribution in implant-supported fixed prosthetic restorations. *Int J Oral Maxillofac Implants*, *15*(4), 571-582.
15. Cowin, S., & R. Nachlinger, R. (1978). *Bone remodeling III: Uniqueness and stability in adaptive elasticity theory* (Vol. 8).

16. Craig, R. G., & Peyton, F. A. (1967). Measurement of strains in fixed bridges with electronic strain gauges. *J Dent Res*, 46(3), 615-619. doi:10.1177/00220345670460032701
17. Davies, J. E. (2003). Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*, 67(8), 932-949.
18. Eraslan, O., Inan, O., & Secilmis, A. (2010). The Effect of Framework Design on Stress Distribution in Implant-Supported FPDs: A 3-D FEM Study. *European journal of dentistry*, 4(4), 374-382.
19. Fontijn-Tekamp, F. A., Slagter, A. P., van't Hof, M. A., Geertman, M. E., & Kalk, W. (1998). Bite forces with mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res*, 77(10), 1832-1839. doi:10.1177/00220345980770101101
20. Freitas, A. C., Rocha, E. P., dos Santos, P. H., Ko, C. C., Martin, M., & de Almeida, E. O. (2010). Mechanics of the maxillary central incisor: Influence of the periodontal ligament represented by beam elements. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 13(5), 515-521. doi:Pii 926878424
21. 10.1080/10255840903273175
22. Frost, H. M. (1987). Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec*, 219(1), 1-9. doi:10.1002/ar.1092190104
23. Geng, J. P., Tan, K. B., & Liu, G. R. (2001). Application of finite element analysis in implant dentistry: a review of the literature. *J Prosthet Dent*, 85(6), 585-598. doi:10.1067/mp.2001.115251
24. Glantz, P. O., Nyman, S., Strandman, E., & Randow, K. (1984). On functional strain in fixed mandibular reconstructions. II. An in vivo study. *Acta Odontol Scand*, 42(5), 269-276.
25. Glantz, P. O., Rangert, B., Svensson, A., Stafford, G. D., Arnvidarson, B., Randow, K., . . . Hulten, J. (1993). On clinical loading of osseointegrated implants. A methodological and clinical study. *Clin Oral Implants Res*, 4(2), 99-105.
26. Hasan, I., Rahimi, A., Keilig, L., Brinkmann, K. T., & Bourauel, C. (2012). Computational simulation of internal bone remodelling around dental implants: a sensitivity analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 15(8), 807-814. doi:10.1080/10255842.2011.561793
27. Hsu, M. L., Chen, F. C., Kao, H. C., & Cheng, C. K. (2007). Influence of off-axis loading of an anterior maxillary implant: a 3-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 22(2), 301-309.
28. Huang, H. L., Hsu, J. T., Fuh, L. J., Tu, M. G., Ko, C. C., & Shen, Y. W. (2008). Bone stress and interfacial sliding analysis of implant designs on an immediately loaded maxillary implant: a non-linear finite element study. *J Dent*, 36(6), 409-417. doi:10.1016/j.jdent.2008.02.015
29. Inan, Ö., Sevimay, M., Eraslan, O., Eskitaşçıoğlu, G. (2009). Comparison of Finite Element and Photoelastic Stress Analysis Methods. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci*, 15(2), 93-101.
30. Mahler, D. B., & Peyton, F. A. (1955). Photoelasticity as a research technique for analyzing stresses in dental structures. *J Dent Res*, 34(6), 831-838. doi:10.1177/00220345550340060601
31. Mericske-Stern, R., Piotti, M., & Sirtes, G. (1996). 3-D in vivo force measurements on mandibular implants supporting overdentures. A comparative study. *Clin Oral Implants Res*, 7(4), 387-396.
32. Morin, D. L., Douglas, W. H., Cross, M., & DeLong, R. (1988). Biophysical stress analysis of restored teeth: experimental strain measurement. *Dent Mater*, 4(1), 41-48.
33. Noonan, M. A. (1949). The use of photoelasticity in a study of cavity preparations. *J Dent Child*, 16(4), 24-28, illust.
34. Okumura, N., Stegaroiu, R., Kitamura, E., Kurokawa, K., & Nomura, S. (2010). Influence of maxillary cortical bone thickness, implant design and implant

- diameter on stress around implants: a three-dimensional finite element analysis. *J Prosthodont Res*, 54(3), 133-142. doi:10.1016/j.jpor.2009.12.004
35. Olmsted, M. J., Wall, C. E., Vinyard, C. J., & Hylander, W. L. (2005). Human bite force: the relation between EMG activity and bite force at a standardized gape. *American Journal of Physical Anthropology*, 160-161.
36. Papavasiliou, G., Kamposiora, P., Bayne, S. C., & Felton, D. A. (1997). 3D-FEA of osseointegration percentages and patterns on implant-bone interfacial stresses. *J Dent*, 25(6), 485-491.
37. Pérez-González, A., González-Lluch, C., Sancho-Bru, J. n. L., Rodríguez-Cervantes, P. J., & Iserte-Vilar, J. L. (2011). Biomechanical Models of Endodontic Restorations. In *Theoretical Biomechanics*.
38. Pesqueira, A. A., Goiato, M. C., Filho, H. G., Monteiro, D. R., Santos, D. M., Haddad, M. F., & Pellizzer, E. P. (2014). Use of stress analysis methods to evaluate the biomechanics of oral rehabilitation with implants. *J Oral Implantol*, 40(2), 217-228. doi:10.1563/AAID-JOI-D-11-00066
39. Pessoa, R. S., Muraru, L., Junior, E. M., Vaz, L. G., Sloten, J. V., Duyck, J., & Jaecques, S. V. (2010). Influence of implant connection type on the biomechanical environment of immediately placed implants - CT-based nonlinear, three-dimensional finite element analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 12(3), 219-234. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00155.x
40. Ramoğlu, S. v. O. u., O. (2014). Diğ hekimliğinde sonlu elemanlar stres analiz yöntemi. *Atatürk Üniversitesi Diğ Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 9, 175-180.
41. Rangert, B., Jemt, T., & Jorneus, L. (1989). Forces and moments on Branemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 4(3), 241-247.
42. Rubo, J. H., & Capello Souza, E. A. (2010). Finite-element analysis of stress on dental implant prosthesis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 12(2), 105-113. doi:10.1111/j.1708-8208.2008.00142.x
43. Saab, X. E., Griggs, J. A., Powers, J. M., & Engelmeier, R. L. (2007). Effect of abutment angulation on the strain on the bone around an implant in the anterior maxilla: a finite element study. *J Prosthet Dent*, 97(2), 85-92. doi:10.1016/j.prosdent.2006.12.002
44. Sagat, G., Yalcin, S., Gultekin, B. A., & Mijiritsky, E. (2010). Influence of Arch Shape and Implant Position on Stress Distribution Around Implants Supporting Fixed Full-Arch Prosthesis in Edentulous Maxilla. *Implant Dentistry*, 19(6), 498-508. doi:10.1097/ID.0b013e3181fa4267
45. Sahin, S., Cehreli, M. C., & Yalcin, E. (2002). The influence of functional forces on the biomechanics of implant-supported prostheses--a review. *J Dent*, 30(7-8), 271-282.
46. Sevimay, M., Turhan, F., Kilicarslan, M. A., & Eskitascioglu, G. (2005). Three-dimensional finite element analysis of the effect of different bone quality on stress distribution in an implant-supported crown. *J Prosthet Dent*, 93(3), 227-234. doi:10.1016/j.prosdent.2004.12.019
47. Shunmugasamy, V. C., Gupta, N., Pessoa, R. S., Janal, M. N., & Coelho, P. G. (2011). Influence of clinically relevant factors on the immediate biomechanical surrounding for a series of dental implant designs. *J Biomech Eng*, 133(3), 031005. doi:10.1115/1.4003318
48. Sonugelen, M., Artunç, C. (2002). *Ağız Protezleri ve Biomekanik: Ege Üniversitesi Diğ Hekimliği Fakültesi Yayınları*.
49. Tada, S., Stegaroiu, R., Kitamura, E., Miyakawa, O., & Kusakari, H. (2003). Influence of implant design and bone quality on stress/strain distribution in bone around implants: a 3-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 18(3), 357-368.

50. Teixeira, E. R., Sato, Y., Akagawa, Y., & Shindoi, N. (1998). A comparative evaluation of mandibular finite element models with different lengths and elements for implant biomechanics. *J Oral Rehabil*, 25(4), 299-303.
51. Tiozzi, R., de Torres, E. M., Rodrigues, R. C., Conrad, H. J., de Mattos Mda, G., Fok, A. S., & Ribeiro, R. F. (2014). Comparison of the correlation of photoelasticity and digital imaging to characterize the load transfer of implant-supported restorations. *J Prosthet Dent*, 112(2), 276-284. doi:10.1016/j.prosdent.2013.09.029
52. Tiozzi, R., Vasco, M. A., Lin, L., Conrad, H. J., Bezzon, O. L., Ribeiro, R. F., & Fok, A. S. (2013). Validation of finite element models for strain analysis of implant-supported prostheses using digital image correlation. *Dent Mater*, 29(7), 788-796. doi:10.1016/j.dental.2013.04.010
53. Wakabayashi, N., Ona, M., Suzuki, T., & Igarashi, Y. (2008). Nonlinear finite element analyses: advances and challenges in dental applications. *J Dent*, 36(7), 463-471. doi:10.1016/j.jdent.2008.03.010
54. Yavuzylmaz, H., Ulusoy, M.M. (Ed.) (2003) Protetik Diş Tedavisi Terimleri Sözlüğü Türk Protodonti ve İmplantoloji Derneği Ankara Şubesi Yayınları.
55. Zak, B. (1935). Photoelastic analysis in der orthodontischen mechanik. *Oesterr. Z Stomatol.*, 35, 22-37.

KÖPEKLERDE PYOMETRANIN NEDENLERİ VE TANI YÖNTEMLERİ

Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK¹ , Mustafa Kemal SARIBAY²



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.

1. Giriş

Pyometra, özellikle yetişkin köpeklerde diöstrüs döneminde görülen, uterusu irin birikimiyle birlikte lokal ve sistemik bulgulara sebep olan yaygın bir genital sistem hastalığıdır (Kalkan ve Horoz, 1997; Hagman ve ark., 2006; Kida ve ark., 2006).

Pyometranın ortaya çıkmasında hem hormonal hem de enfeksiyöz nedenler rol oynamaktadır (Dabrowski ve ark., 2013). Hastalık esas olarak uterusun uzun süre östrojen ve progesteron etkisine maruz kalmasından kaynaklanır. Siklusların boş geçmesi, uzayan proöstrüs ve östrüs ile birlikte bunların semptomlarını baskılamak amacıyla uygulanan progesteron, gebeliği engellemek amacıyla yapılan östrojen uygulamaları ve üriner sistem enfeksiyonları pyometranın şekillenmesindeki yardımcı faktörlerdir (Lein, 1991; Dinç, 1997).

Pyometranın semptomları bakteriyel enfeksiyonun oluşumuna, endotokseminin ortaya çıkmasına ve serviksın açıklığına göre farklılıklar gösterir. Tanı ayrıntılı anamnez ile birlikte, vaginoskopi, vaginal sitoloji, ultrasonografi, kan biyokimyasal ve hematolojik parametreleri ile kombine tam bir klinik muayene yapılarak konulmalıdır. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler hastalığın şiddeti ve seyri hakkında bilgi vermenin yanı sıra tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (Nelson ve Feldman, 1986; Dinç, 1997).

2. Pyometranın Nedenleri

Pyometra, progesteronun aşırı uyarımı sonucu uterusu şekillenen değişikliklerin bakterilerle karşılıklı etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Hastalığın oluşumunda en önemli faktörün progesteron hormonu olduğu ve işlemin hızlanması için de östrojenik etkinin olması gerektiği kaydedilmektedir (Nelson ve Feldman, 1986; Dinç, 1997).

Progesteron, myometriyal kasılmaların baskılanması ve servikal kapanmayı sağladığı gibi, endometriyal bezlerin büyümesini ve sekresyonunu artırarak bakteriler için uygun ortam oluşturmaktadır. Östrojen ise tek başına pyometra gelişimi ile doğrudan bağlantılı olmayıp endometriyal bezlerin gelişimini uyarır. Ayrıca progesteron sentezinin başlamasında da etkilidir ve uterusu progesteronun devamlılığını stimüle eder (Nelson ve Feldman, 1986; Baithalu ve ark., 2010). Progesteron, normal östrüs siklusunda endometriyumda östrojen reseptörlerinin down regülasyonuna neden olarak proliferatif süreci durdurmaktadır. Fakat pyometrada, endometriyum östrojen reseptörlerinin ekspresyonundaki artış nedeni ile dolaşımdaki düşük östrojen seviyelerine bile duyarlı hale gelir. Yani östrojen ve progesteron pyometrada aynı anda işlevseldir (Baithalu ve ark., 2010).

Pyometra vakalarının % 93'ünün östrüs sonrası 12 hafta içerisinde ortaya çıktığı bildirilmektedir. Proöstrüs ve östrüs döneminde ise uterusu bakteri varlığına rağmen östrojenin neden olduğu savunma hattı nedeniyle

nadiren ortaya çıktığı belirtilmektedir (Freshman ve ark., 1989; England 2001; Noakes ve ark., 2001). Bu durumu, proöstrüs ve östrüs dönemlerinde uterusunda bulunan *musin 1* ve *laktoferrin* bakteriyel enfeksiyonlara karşı organizmayı koruyucu özelliklerinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (Hakogi ve ark., 1984). Ovulasyonu takiben progesteron seviyesi giderek artar. Bu artış endometriyal bezlerin gelişimine, myometriyal kontraksiyonların ve uterusun lökositik aktivitesinin baskılanarak lokal immunitenin azalmasına, uterus lumeninde yoğun sıvı birikimine yol açar. Lümende biriken bu sekresyon da, bakteriyel üreme için oldukça uygun bir ortam hazırlamaktadır (Nelson ve Feldman, 1986; Noakes ve ark., 2001). Aynı zamanda progesteron, en yaygın etkenlerden olan *E. Coli*'nin adezyonu için gerekli olan endometriyal reseptörlerin gelişimini desteklemektedir (Nelson ve Feldman, 1986; Dinç, 1997; Baithalu ve ark., 2010).

Köpeklerde progesteronun tek kaynağı korpus luteum (KL)'dur ve ovulasyondan sonra 50-70. güne kadar gebelik olsun veya olmasın progesteron salgılamaya devam eder. Ovulasyon öncesi yükselmeye başlayan progesteron düzeyi, ovulasyonda 2-5 ng/ml, 15-30. günlerde ise en yüksek değeri olan 15-80 ng/ml seviyesine ulaşır. Daha sonraki aşamada endometriyal bezler 2 cm çapa kadar büyür, glandular sekresyon ve uterus sütü denilen bir sıvının birikimi şekillenir. Bu süreçte serviks kapalıdır ve bakteriyel gelişime uygun besi yeri sağlanmış olur (Kalkan ve Horoz, 1997; Baithalu ve ark., 2010; Concannon 2011).

Uterustaki progesteron ve östrojen reseptörlerinin konsantrasyonu ekzojen hormon uygulamaları ile artabilmektedir. Proöstrüs ve östrüs semptomlarını ertelemek ya da baskılamak amacıyla kullanılan progesteron ve implantasyonun engellenmesi amacıyla ya da vaginitis tedavisinde uygulanan östrojen preparatları pyometra şekillenmesindeki riski artırmaktadır (Dhaliwal ve ark., 1999; Noakes ve ark., 2001). Gebeliği sonlandırmak için kullanılan östrojenin, progesterona endometriyal yanıtı artırarak pyometra riskini artırdığı da belirtilmektedir (Dinç, 1997; Noakes ve ark., 2001; Baithalu ve ark., 2010).

Hastalığın insidansı yaşla birlikte arttığı ve daha çok hiç doğum yapmamış yaşlı köpeklerde gözleendiği belirtilmektedir (Nelson ve Feldman, 1986). Ayrıca hastalığa ırk predispozisyonu da olup Rottweiler, Saint Bernard, Chow Chow, Golden Retriever, Miniature Schnaeger, Irish terrier, Golden Retriever, Miniature Schnaeger, Irish terrier, includes Drevers, German Shepherd, Daschunds, Swedish hounds gibi ırklarda yaygın olarak gözlenmektedir (Baithalu ve ark., 2010).

Pyometra vakalarında en sık karşılaşılan mikroorganizmanın vajina ve vulva mikroflorasının bir parçası olan *E. coli*, daha az karşılaşılan mikroorganizmaların ise *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Proteus spp.* olduğu ifade edilmektedir (Nelson ve Feldman, 1986; Dinç, 1997; Baithalu ve ark., 2010). İdrar yolu epiteli ve uterus endometriyumu yüksek progesteron seviyesi ile duyarlı hale getirildiğinde *E. coli*'ye afinitesi artmaktadır (Krekeler ve ark 2012A). Ayrıca bu *E. Coli* suşları idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilenlerle klonal olarak ilişkilidir (Wadäs ve ark

1996) ve virüsent E.coli suşları köpeklerde cinsiyet hormon reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe ederek pyometranın şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır (Qian ve Hou 2017). Yaygın olarak izole edilen etken olan E. coli bakterilerinin uterus endometriyuma yapışma kabiliyetlerinin de progesteronun etkisi ile arttığı gösterilmesine rağmen (Sandholm ve ark 1975), Krekeler ve ark (2012B) bu bulguları doğrulayamamıştır. Bunların aksine Yoon vd. (2017)'de iki köpekte vaginal smearda lökositozis ve operasyon sonrası uterusu prulent içerik belirlenmesine rağmen aerobik ve aneorobik kültür sonuçlarının negatif bulmuş ve ilk steril pyometra vakasını tanımlamışlardır. Böylece gereksiz antimikrobiyallerin kullanımını sınırlamak için pyometrayı uterusun diğer patolojik bozukluklarından, özellikle bakteriyel enfeksiyonla ilişkili olmayanlardan ayırmanın önemli bir kez daha vurgulanmıştır. Ayrıca yeni sekanslama yöntemlerinin gelişimi ile vajina ve uterus mikrobiyotasının pyometra gelişimindeki rolünün daha ayrıntılı olarak araştırılması ile çarpıcı sonuçlar elde edileceğide düşünülmektedir (Hagman, 2017).

Son yıllarda uterusun endometrial dokusunda progesteron sentezini katalizleyen 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin artmış ekspresyonu kistik endometrial hiperplazi-pyometra kompleksi olan dişi köpeklerde ortaya konulmuştur (Gultiken ve ark., 2016) ve bu bulgular lokal progesteron sentezinin patogeneizde rol oynayabileceğini ve dolaşımdaki hormon seviyeleri normal olmasına rağmen pyometra gelişiminin meydana gelebileceğini göstermiştir. Progesteron ayrıca antijen sunan dendritik hücrelerin olgunlaşması üzerinde de olumsuz etki meydana getirerek immün yanıtı da azaltmaktadır (Wijewardana ve ark., 2015).

Otokrin ve parakrin aktiviteye sahip olan büyüme faktörleri (insülinbenzeri büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve transforme edici büyüme faktörü) ve onların reseptörleri hücre proliferasyonu ve büyümesini stimüle edip apoptozu baskılar. Buna rağmen büyüme faktörleri hakkında detaylı çalışmalar henüz yapılmamıştır (Kempisty ve ark., 2013). İnsülinbenzeri büyüme faktörleri KL ve foliküllerin büyümesini, gelişimini kontrol ederek östrojen ve progesteron sentezini arttırırlar ve mitojenik aktiviteyi uyararak endometriyumda hiperplaziye yol açarlar (Chamberlain ve Spicer, 2001; Kempisty ve ark., 2013). Yine bu büyüme faktörünün gen ekspresyonunda östrus ve diöstrusta meydana gelen değişimler hastalığın patogeneizinde etkili olabilmektedir (Kempisty ve ark., 2013).

3. Tanı

Pyometra, gebelik, mukometra, hidrometra, uterus tümörleri, postpartum metritis, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, diabetes insipidus, peritonitis, vaginitis ve vaginal tümörlerden ayırt edilmelidir. Hastalığın tanısında anamnez, total kan sayımı, biyokimyasal profil, pirojenik maddelerin değerlendirilmesi, idrar analizi, vaginal muayene, vaginal sitoloji ve bakteriyel kültür, abdominal palpasyon, radyografi ve ultrasonografi kullanılır (Nelson ve Feldman, 1986; Dinç, 1997; Okano ve ark., 1998; Johnston ve ark., 2001).

3.1. Klinik Tanı

Pyometranın klinik bulguları serviksin açık veya kapalı olmasına göre farklılıklar göstermektedir. Açık pyometra vakalarında hayvan vaginal akıntı haricinde nisbeten sağlıklı görünebilir. Vulvada sanguinözden mukopurulent kadar değişen karakterde bir akıntı gözlenir. Grimsi sarı veya yeşilimsi beyaz renkte mukuslu irin ya da kahverengi kötü kokulu bir akıntı vulva ve kuyruk kıllarına bulaşmış olarak görülebilir (Nelson ve Feldman, 1986; Feldman ve Nelson, 1987; Baithalu ve ark., 2010). Kapalı pyometra olgularında ise klinik belirtiler toksik uterus içeriğinin dışarı atılmamasına bağlı olarak şiddetlidir. Vücut ısısında yükselme (39.5–40.5 °C), iştahsızlık, kusma ve poliüri sonucunda artan derecede dehidrasyon, abdominal genişleme, şiddetli depresyon, ve poliüriye yanıt olarak polidipsi şekillenmektedir (England, 2001; Nelson ve Feldman, 1986; Lika ve ark., 2011). Kapalı pyometrada köpeklerin %85'inde vaginal akıntı, %62'sinde durgunluk ve depresyon, %28'inde poliüri ve/veya polidipsi meydana geldiği bildirilmektedir (Nelson ve Feldman, 1986).

Akıntının serviksten geldiği saptandığında problemin uterusu ait olduğu düşünülmelidir. Bu durumda vaginal kanalda kanlı, purulent, mukopurulent veya sangiuno-purulent karakterde akıntı görülmektedir (Nelson ve Feldman, 1986; Feldman ve Nelson, 1987; Johnston ve ark., 2001). Vajinal sitoloji de pyometranın tanısında kullanılabilir ve sitoloji ile bakteriler görülebilir. Fakat vaginal sitoloji ile pyometranın kesin tanısı yapılamaz. Çünkü sitolojide nötrofillerin ve bakterilerin tesbit edilmesi pyometralı hayvanlarda görüldüğü gibi sağlıklı köpeklerde de görülebilir ya da vaginitis ile ilişkili de olabilmektedir (Baithalu ve ark., 2010; Nelson ve Feldman, 1986; Kaymaz ve ark., 1999; Johnston ve ark., 2001; Nak ve ark., 2001).

Kapalı pyometrada abdominal radyografide uterus içi sıvı dolu tubüler bir yapı şeklindedir. Açık pyometra olgularında ise uterus içeriğinin drenajı sağlandığından dolayı radyografi ile teşhis zor olmaktadır (Nelson ve Feldman, 1986; Feldman ve Nelson, 1987; Baithalu ve ark., 2010). Kapalı pyometra olgularında ultrasonografi ile uterusun büyüklüğü, duvarının kalınlığı, lumen içerisinde sıvı birikimi ve bazı olgularda bu sıvının karakteride saptanabilir. Lümen içerisinde biriken sekretin miktarına bağlı olarak ultrasonografide anekojen veya hafif ekojen özellikte "dağılmış kar taneleri" veya bal peteği şeklinde görüntü elde edilebilmektedir (Nelson ve Feldman, 1986; Fayrer-Hosken ve ark., 1991; Kaymaz ve ark., 1999; Johnston ve ark., 2001; Baithalu ve ark., 2010). Pyometra ile hemometra veya mukometranın ultrasonografik görüntüsü benzer olduğu için tanıda klinik bulgular göz önünde tutulmalıdır (Kahn 2004)

3.2. Biyokimyasal Tanı

Pyometralı köpeklerde serum biyokimyasal değerleri değişmekte ve bu parametrelerin izlenmesi tanıda faydalı olabilmektedir. Dolaşımdaki en kısa yarılanma ömrüne sahip olan polimorf nükleer lökositler (PMN) kemik

iliginden ayrıldıktan 24 saat sonra kendiliğinden apopitozize uğrayıp ölmeye programlanmışlardır. Pyometralı köpeklerde bakteriyel ürünler ve sitokinlerin artmasından dolayı, PMN apopitozisi baskılanmakta ve sağlıklı köpeklere oranla bu hücreler daha fazla dayanıklılık göstererek dolaşımdaki sayıları yüksek kalmaktadır (Sano ve ark., 2004). Pyometrada nötrofillerde rejeneratif sola kayma (%70-87) karakteristik bir değişimdir. Uterus içeriğinin lökosit sayısı 30.000-45.000 hücre/ml arasında olması pyometra için spesifik bir bulgudur. Kapalı pyometra olgularında tam kanda lökosit sayısı genellikle 30.000/mm³'den fazla iken açık pyometra vakalarında lökosit sayısı normal sınırlar içerisinde bulunabilir (Nelson ve Feldman, 1986; Johnston ve ark., 2001). Köpeklerde, muhtemelen pyometra ve bununla ilişkili toksemiye bağlı kemik iliği baskılanmasında sekonder cevap olarak hafif normositik, normokromik, nonrejeneratif anemi (PCV 25-25.7 ml/dl) belirlenmektedir (Nelson ve Feldman, 2004). Bunlara ilaveten serum aspartat aminotransferaz (AST) seviyesinde artış, alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinde ise belirgin azalma görülmektedir. Ayrıca üremi gözlenen vakalarda AST artışı ve ALT düşüşünün daha da belirgin olduğu belirtilmektedir (Nelson ve Feldman, 1986; Van Der Stock ve De Schepper, 1987).

Pyometra, sepsis, septik şok, peritonit, yayılmış bakteriyel enfeksiyon ve çoklu organ disfonksiyonunu içeren şiddetli komplikasyonlar ile hayatı tehdit edici bir hastalıktır. Pek çok rutin tedaviye rağmen pyometraya bağlı ölüm oranı yaklaşık % 4'tür. Bu nedenle hastalığın erken teşhisi ile uygun tedavisi, olumlu sonuçlar elde etmek ve hayatta kalma şansını artırmak için oldukça önemlidir. Hastalığın erken teşhisi ve sağ kalım arasında ilişkinin kuvvetli olması araştırmacıları pyometra ile ilgili biyobelirteç arayışına sürüklemiştir. Çünkü pek çok vakada endotoksemi, sepsis, intravasküler pıhtılaşma ve sistemik inflamatuvar response sendrom (SIRS) gelişmektedir ve bu komplikasyonlar ölümcül sonuçlara sebep olmaktadır (Fransson ve ark 2007; Jitpean ve ark 2014). SIRS, kalp ve solunumun hızlanması, vücut ısısı, kandaki lökosit konsantrasyonları ve bant nötrofillerinin yüzdesinin artışı içerir (Hauptman ve ark. 1997). Ayrıca köpeklerde pyometranın sistemik hastalığa dönüşmesinde çeşitli sitokinlerin rolü olduğu ve SIRS ile kombine köpek pyometrasında serum C-reaktif protein, interlökin-7, 15 ve 18'in teşhis değerinin olduğu ortaya konulmuştur (Karlsson ve ark., 2012).

Endotoksemiye ilaveten ikincil miyokard hasarı, inflamasyon, yayılmış bakteriyel enfeksiyon veya enfarktüs, pyometralı dişi köpeklerde beklenmeyen ölümlere katkıda bulunan birer faktör olmasına rağmen (Maretta ve ark., 1989), Hagman ve ark. (2007)'de yaptıkları çalışmanın sonuçlarında myokardial hasarın en önemli göstergelerinden biri olan kardiyak troponin I (cTnI) artışı ve mortalite arasında preoperatif dönemde anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır.

Yangısal süreç içerisinde immun hücrelerin ilk reaksiyonları akut faz proteinlerinin (AFP) artışıdır. Enfeksiyon, lokal ve sistemik bağışıklık cevapları tetikler. Bu yanıtlar, proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimine yol açar. Makrofajlar ve nötrofiller tarafından aktive edilmiş transkripsiyon

faktörleri indüklenerek karaciğerden AFP salınımını uyarır (Dabrowski ve ark., 2013). Bu nedenle AFP, hem operasyon öncesi tanıda hem de operasyon sonrası sürecin değerlendirilmesinde güvenilir biyobelirteçler olarak kullanılabilirler. Aynı zamanda bu yangısal sürecin pyometra enfeksiyonlarında oksidatif stresin bir uyarımı olduğu da aynı çalışmada ortaya konulmuştur (Vilhena ve ark., 2018). Pyometra türü / şiddetine göre AFP konsantrasyonları farklılık göstermektedir. C-reactive protein (CRP), serum amiloid A (SAA) ve haptoglobin (Hp) uterus arteriyel konsantrasyonları kapalı pyometrada açık pyometradan daha yüksektir (Dabrowski ve ark., 2013). Artmış SAA ve CRP konsantrasyonlarına benzer şekilde, enfeksiyon ve enflamatuvar süreçlere cevap olarak azalan hatta kronik enfeksiyonlarda inhibe edildiği bildirilen insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ve enfeksiyona cevaben kan konsantrasyonunun azaldığı bilinen demir konsantrasyonlarının pyometra enfeksiyonlarında azaldığı belirlenmiş, çok spesifik olmamakla birlikte bu değişkenlerin ölçümleri ile pyometranın prognozunda ek belirteçler olabileceği vurgulanmıştır (Jitpean ve ark., 2014).

Bununla birlikte, şu anda veteriner laboratuvarlarının çoğunda AFP analiz kitlerinin olmaması ve bugüne dek bu testlerin hassasiyetleri ve uygulamaları ile ilgili yeterli yayınlanmış sonuç bulunmadığından sadece araştırmalar ile sınırlı kalmıştır (Schmidt ve Eckersall, 2015).

Kanda endotoksin seviyesinin belirlenmesi, hastalığın tanısında kullanılan bir diğer yöntemdir. Pyometra olgularında, kanda Gr (-) bakteriyel endotoksinin varlığı belirlenmesinde jelasyon metodu kullanılabilir. *E.coli* izole edilen olgularda toksin seviyesinin 0.24-3.84 EU/ml aralığında olduğu belirtilmektedir. Kapalı pyometra olgularında toksin düzeyinin açık olgulara göre daha yüksek değerde olduğu ifade edilmektedir (Saubolle ve Jorgensen, 1987; Demirel ve Küplülü, 2010). Kanda endotoksin varlığını belirleyen bir diğer yöntem olan kromojenik substrat metodu ile de kandaki endotoksin seviyesi değerlendirilebilir (Hakogi ve ark., 1984).

Pyometrada özellikle *E. coli* toksinleri tarafından tetiklenen endotoksemi, glomerüler disfonksiyon, renal tübüler hasar ve antiüretik hormona verilen yanıtın azalmasına bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu da yaygın bulgular arasındadır (Maddens ve ark., 2011). Glomerüllerde meydana gelen immün kompleks birikimleri karışık membrano glomerulo nefropatiye neden olur ve proteinürü de şekillenebilir (Baithalu ve ark., 2010). Sonuç olarak böbrek tubüllerinde Na ve Cl reabsorpsiyonu bozularak poliüri ve polidipsi meydana gelir. Bu durumda Na seviyesi azalmaktadır. Dehidrasyon prerenal azotemiye sebep olarak kan ürenitrojen (BUN) ve kreatinin seviyesini yükseltir. Dehidrasyon sonucu hiperproteinemi ve hiperglobulinemi şekillenir (Nelson ve Feldman, 1986; Feldman ve Nelson, 1987; Johnston ve ark., 2001). Sistit ve proteinüri eşlik ettiği klinik tabloda proteinüri tedaviden sonra düzelebilmese rağmen böbrek yetmezliği bazen kalıcı olabilmektedir (Maddens ve ark., 2011).

4. Sonuç

Özellikle yetişkin köpeklerde sıklıkla karşılaşılan pyometrada tedavi olanakları artmasına rağmen mortalite oranının % 4 civarında olduğu bildirilmektedir. Buna ek olarak sistemik enfeksiyona sebep olan pyometra vakalarında erken tanı ve tedavinin izlenmesinin sağ kalımla yakından ilişkili olması araştırmacıları biyobelirteç arayışına sürüklemektedir. Hastalık ile ilgili yeni biyobelirteçlerin keşfi prognoz ve etkili tedavi için son derece önem arz etmektedir.

Ayrıca köpeklerde, düzensiz östrüs sikluslarında, uzayan proöstrüs ve östrüste, proöstrüs ve östrüs semptomlarını baskılamak amacıyla progesteron veya gebeliği engellemek amacıyla yapılan östrojen kullanırken bu hormonların pyometraya yol açabileceği göz önünde tutularak adı geçen hormonların dozuna ve kullanım süresine dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. Baithalu R, Maharana, B. R., Mishra, C., Sarangi, L., Samal, L. (2010). Canine pyometra. *Veterinary world*, 3(7), 340.
2. Chamberlain, C.S., Spicer, L.J. (2001). Hormonal control of ovarian cell production of insulin-like growth factor binding proteins. *Mol Cell Endocrinol*, 182, 69-81
3. Concannon, P.W. (2011). Reproductive cycles of the domestic bitch. *Anim Reprod Sci*, 124, 200-210.
4. Dabrowski, R., Kostro, K., Szczubia, M. (2013). Concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra. *Theriogenology*, 80, 494-497.
5. Demirel, A., Küplülü, Ş. (2010). Investigation on the antiendotoxic effect of the combination of polymyxin E and ampicillin in dogs with endotoxic pyometra. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 16, 313-318.
6. Dhaliwal, G.K., England, G.C.W., Noakes, D.E. (1999). The influence of exogenous steroid hormones on steroid receptors, uterine histological structure and the bacterial flora of the normal bitch. *Anim Rep Sci*, 56, 259-277.
7. Dinç, D.A. (1999). Karnivorlarda infertilite. Alaçam E.(ed). Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite.2. Baskı, Medisan, Ankara, 315-339.
8. England, G. (2001). Infertility in the bitch and queen. Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW. eds. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8th edition. WB Saunders Harcourt Pub Lim, pp. 639-671.
9. Fayrer-Hosken, R.A., Mahaffey, M., Miller-Liebl, D., Caudle, A.B. (1991). Early Diagnosis of Canine Pyometra Using Ultrasonography, *Veterinary Radiology*, 32 (6): 287-289.
10. Fransson, B.A., Lagerstedt, A.S., Bergstrom, A., Hagman, R., Park, J.S., Chew, B.P., Evans, M.A. (2007). C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *J Vet Emerg Crit Care*, 17:373-81.
11. Gultiken, N., Yarim, M., Yarim, G. F., Gacar, A., & Mason, J. I. (2016). Expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in ovarian and uterine tissue during diestrus and open cervix cystic endometrial hyperplasia-pyometra in the bitch. *Theriogenology*, 86, 572-578.
12. Hagman, R. (2017). Canine pyometra: What is new? *Reprod Domest Anim*. 52 (2):288-292.
13. Hagman, R., Lagerstedt, A. S., Fransson, B. A., Bergström, A., & Häggström, J. (2007). Cardiac troponin I levels in canine pyometra. *Acta veterinaria Scandinavica*, 49(1), 6.
14. Hakogi, E., Shimada, Y., Kume, T., Tabuch, K. (1984). Perchloric acid treatment and use of chromogenic substrate in the limulus test: application to veterinary diagnosis. *Vet Microbiol*, 10: 33-42.
15. Hauptman, J.G., Walshaw, R., Olivier, N.B. (1997). Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg*, 26(5):393-397.
16. Jitpean, S., Holst, B.S., Höglund, O.V., Pettersson, A., Olsson, U., Strage, E., Södersten, F., Hagman, R. (2014a). Serum insulin-like growth factor-I, iron, C-reactive protein, and serum amyloid A for prediction of outcome in dogs with pyometra. *Theriogenology*, 82(1), 43-48.
17. Jitpean, S., Ström-Holst, B., Emanuelson, U., Höglund, O. V., Pettersson, A., Alneryd-Bull, C., & Hagman, R. (2014b). Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases. *BMC Veterinary Research*, 10, 6.

18. Johnston, SD., Kustritz, MR., Olson, PNS. (2001). Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). Ray K., Denise L. eds. Canine and Feline Theriogenology. First edition.WB Saunders Company, pp. 206-225.
19. Karlsson, I., Hagman, R, Johannisson A, Wang L, Karlstam E and Wernersson S. (2012). Cytokines as Immunological Markers for Systemic Inflammation in Dogs with Pyometra. *Reprod Dom Anim*, 47 (6), 337–341.
20. Kempisty, B., Bukowska, D., Wozna, M., Piotrowska, H., Jackowska, M., Zuraw, A., Ciesiolka, S., Antosik, P., Maryniak, H., Ociepa, E., Porowski, Sz., Brussow, K.P., Jaskowski, J.M., Nowicki, M. (2013). Endometritis and pyometra in bitches: a review. *Vet Med Czceh*, 58(6): 289–297.
21. Kida, K, Baba, E., Torii, R., Kawate, N., Hatoya, S., Wijewardana, V., Sugiura, K, Sawada, T., Tamada, H., Inaba, T. (2006). Lactoferrin expression in the canine uterus during the estrous cycle and with pyometra. *Theriogenology*, 66, 1325–1333.
22. Krekeler, N., Marena, M.S., Browning, G.F., Holden, K.M., Charles, J.A. and Wright, P.J. (2012a). Uropathogenic virulence factor FimH facilitates binding of uteropathogenic Escherichia coli to canine endometrium. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 35: 461-467.
23. Krekeler, N., Lodge, K. M., Anderson, G. A., Browning, G. F., Charles, J. A., & Wright, P. J. (2012b). Effect of simulated stages of the canine oestrous cycle on Escherichia coli binding to canine endometrium. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(6), 331–334.
24. Maddens, B., Heiene, R, Smets, P., Svensson, M., Aresu, L., van der Lugt, J., Daminet, S., Meyer, E. (2011). Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. *J Vet Intern Med*, 25:1075–83.
25. Maretta, S.M., Matthiesen, D.T., Nichols, R. (1989). Pyometra and its complications. *Probl Vet Med*, 1:50-62.
26. Nelson, R. W.,Feldman, E. C. (1986). Pyometra. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 16(3):561-576.
27. Noakes, DE., Dhaliwal, GK., England, GCW. (2001). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra in dogs : a review of the causes and pathogenesis. *J Reprod Fertil*. 57: 395-406.
28. Okano, S., Tagawa, M., Takase, K., (1998): Relationship of the blood endotoxin concentration and prognosis in dogs with pyometra. *J Vet Med Sci*, 60, 1265-1267.
29. Qian, C., Hou, J. (2017). Escherichia coli virulence influences the roles of sex hormone receptors in female dogs with simulated pyometra. *Exp Ther Med*. 14(4):3013-3021.
30. Sandholm, M., Vasenius, H., & Kivistö, A. K. (1975). Pathogenesis of canine pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167, 1006–1010.
31. Sano, J., Oguma, K., Kano, R., Tsumagari, S., Hasegawa, A. (2004). Decreased apoptotic polymorpho nuclear leukocyte rate in dogs with pyometra. *J Vet Med Sci*, 66 (1): 103-105.
32. Schmidt, E.M.S., Eckersall, P.D. (2015) Acute Phase Proteins As Markers of Infectious Diseases in Small Animals. *Acta Veterinaria-Beograd*, 65 (2), 149-161.
33. Vilhena, H., Figueiredo, M., Cerón, J.J., Pastor, J., Miranda, S., Craveiro, H., Pires, M.A., Tecles, F., Rubio, C.P., Dabrowski, R., Duarte, S., Silvestre-Ferreira, A.C., Tvarijonaviciute A. (2018). Acute phase proteins and antioxidant responses in queens with pyometra. *Theriogenology*, 15;115:30-37.
34. Wadås, B., Kühn, I., Lagerstedt, A.S. and Jonsson, P. (1996). Biochemical phenotypes of Escherichia coli in dogs: Comparison of isolates isolated from

- bitches suffering from pyometra and urinary tract infection with isolates from faeces of healthy dogs. *Vet Microbiol*, 52: 293-300.
35. Wijewardana, V., Sugiura, K., Wijesekera, D. P., Hatoya, S., Nishimura, T., Kanegi, R., Ushigusa, T., Inaba, T. (2015). Effect of ovarian hormones on maturation of dendritic cells from peripheral blood monocytes in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77, 771-775.
36. Yoon, H.Y., Byun, J.Y., Park, K.H., Min, B.S., and Kim, J.H. (2017). Sterile Pyometra in Two Dogs. *Immune Netw.* 17(2): 128-131.

OMUZ SORUNLARI VE BALNEOLOJİK TEDAVİSİNİN GENEL İLKELERİ

Sinan KARDEŞ ¹, Fatih KARAARSLAN ²



¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı.

GİRİŞ

Omuz sorunları sık karşılaşılan kas iskelet sistemi problemlerindedir. Bu bölümde, omuz anatomisi ve biyomekaniği, omuz sorunlarının yaygın nedenleri ve omuz sorunlarının tedavisinde temel yaklaşımlar kısaca irdelenip, omuz sorunlarında balneolojik tedavinin genel ilkelerine odaklanılmıştır.

OMUZ ANATOMİSİ VE BİYOMEKANİĞİ

Omuz kuşağı üç kemik (humerus, klavikula, ve skapula), dört eklem (glenohumeral eklem, akromiyoklavikular eklem, sternoklavikular eklem, ve skapulotorasik eklem), statik stabilizatörler (glenoid labrum, eklem kapsülü, ve korakoklavikuler, korakohumeral, korakoakromial, ve glenohumeral ligamanlar) ve kaslardan/dinamik stabilizatörlerden (rotator manşet kasları-supraspinatus kası, infraspinatus kası, teres minör kası, subskapularis kası, deltoid kası, trapez kası, romboid kaslar, levator skapula kası, serratus anterior kası, pektoralis minör kası, pektoralis majör kası, latissimus dorsi kası, teres majör kası, ve biceps kası) oluşur (Terry ve Chopp, 2000; Akgün, 2014). Humerus üst ekstremitenin en büyük ve en uzun kemiğidir (Ahmad, Dyrzka ve Kwon, 2014). Humerusun proksimal kısmı tüberkülüm majus ve tüberkülüm minusu içerir (Akgün, 2014). Supraspinatus kası infraspinatus kası ve teres minör kası humerusun tüberkülüm majusuna yapışır ve subscapularis kası ise humerusun tüberkülüm minusuna yapışır (Terry ve Chopp, 2000). Klavikula aksiyel iskeleti iç tarafta sternoklavikular eklemi ile ve dış tarafta ise akromiyoklavikular eklemi ile omuz kuşağına bağlayan kemiktir (Ahmad ve diğerleri, 2014). Skapula büyük, yassı, üçgen bir kemik olup; göğüs kafesinin arka kısmında, 2-7. kostalar arasında yer alır (Terry ve Chopp, 2000). Korakoid skapula, spina skapula, akromiyon skapula, ve glenoid skapula olmak üzere dört çıkıntısı vardır (Terry ve Chopp, 2000). Korakoid skapuladan korakobrakialis ve biceps braki kasının kısa başı orjin alır; ve, pektoralis minör kası korakoid skapulaya yapışır (Terry ve Chopp, 2000). Ayrıca, korakoid skapuladan korakoklavikuler ligamanlar orjin alır; ve, korakohumeral ve korakoakromial ligamanlar korakoid skapulaya yapışır. Spina skapulaya trapez kası yapışır ve deltoid kasının arka kısmı spina skapuladan orjin alır (Terry ve Chopp, 2000). Akromiyon skapula klavikula ile akromiyoklavikular eklemi yapar (Terry ve Chopp, 2000). Akromiyon skapula supraspinatus kasının üstünde yer alır, ve supraspinatus kası bu bölgede sıkışabilir (Terry ve Chopp, 2000). Glenoid skapula humerus ile glenohumeral eklemi yapar (Ahmad ve diğerleri, 2014). Omuz hareketi glenohumeral eklem, akromiyoklavikular eklem, sternoklavikular eklem, ve skapulotorasik eklem hareketi ile gerçekleşir (Akgün, 2014; Panayiotou Charalambous, 2019). Glenohumeral eklem hareketleri ve hareket ettirici kasları fleksiyon (pektoralis majör kası, deltoid kası), ekstansiyon (latissimus dorsi kası, deltoid kası), internal rotasyon (pektoralis majör kası, latissimus dorsi kası, teres majör kası, subskapularis kası), eksternal rotasyon (infraspinatus kası, teres minör kası, deltoid kası), abduksiyon (deltoid kası, supraspinatus kası), ve addüksiyondur (pektoralis majör kası, latissimus

dorsi kası, teres majör kası, subskapularis kası) (Goldstein, 2004). Skapulotorasik eklem hareketleri ve hareket ettirici kasları elevasyon (trapez kası, romboid kaslar, levator skapula kası), depresyon (latissimus dorsi kası, pektoralis majör kası, trapez kası), protraksiyon (serratus anterior kası, pektoralis minör kası, pektoralis majör kası), retraksiyon (trapez kası, romboid kaslar,) yukarı rotasyon (trapez kası, serratus anterior kası), ve aşağı rotasyondur (romboid kaslar) (Goldstein, 2004).

OMUZ SORUNLARI NEDENLERİ

Omuz şikayetlerinin insidansı farklı yaş grupları için %0.9-2.5'tir ve nokta prevalansı %6.9-26'dır (Luime, Koes, Hendriksen, Burdorf, Verhagen, Miedema ve Verhaar, 2004).

Rotator manşet yaralanmaları: Rotator manşet kaslarının akut inflamasyonundan kronik dejenerasyonuna kadar tüm problemlerini/bozukluklarını kapsar ve omuz sorunlarının en sık altta yatan nedenidir (Panayiotou Charalambous, 2019; van der Windt, Koes, de Jong, ve Bouter, 1995). Rotator manşet tendonlarının, çevresel yapılar tarafından sıkıştırılması (sıkışma sendromu), akut travma, aşırı kullanım, tekrarlayan kullanım, veya kalsiyum kristal birikimi (kalsifik tendinit) sonucu rotator manşet yaralanmalar oluşabilir (Panayiotou Charalambous, 2019). Ağrı ve güçsüzlük ile prezante olabilir. Supraspinatus tendinopatisinde omuz abduksiyonu (90° C sonrası) ve infraspinatus tendinopatisinde ise omuz eksternal rotasyonu kısıtlanabilir ve bu hareketler ile ağrı artabilir (Panayiotou Charalambous, 2019; Aydoğ, 2014; Sezer, 2014). Kalsifik tendinit en sık supraspinatus tendonunda daha sonrasında ise infraspinatus tendonunda ve subskapularis tendonunda olmaktadır ve direk radyografi ile görüntülenebilir (Panayiotou Charalambous, 2019; Aydoğ, 2014; Sezer, 2014; Erdem Toslak ve Çekiç, 2014). Kronikleşen tendinopatiler (örneğin sıkışma sendromu) veya akut travmalar rotator manşet tendonunda parsiyel veya tam kat yırtılmaya neden olabilir (Panayiotou Charalambous, 2019; Aydoğ, 2014; Sezer, 2014). Rotator manşet yırtılması en sık supraspinatus tendonunda olmaktadır (Panayiotou Charalambous, 2019).

Adezif kapsülit: Genellikle donuk omuz olarak da tanımlanan adezif kapsülit, omuz ağrısı eklem hareket kısıtlılığı ve sertliği ile karakterize bir omuz sorunudur (Panayiotou Charalambous, 2019; Çelik, 2017). Adezif kapsülit, kemik yapılar ve omuz eklemlerindeki patolojilerden değil de glenohumeral eklem kapsülünün ve ligamanların inflamasyonu ve kasılması sonucu oluşmaktadır (Panayiotou Charalambous, 2019). Adezif kapsülit 50-60 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülmektedir (Sezer, 2014). Ayrıca, diyabet ve veya tiroid bozukluğu adezif kapsülit için önemli risk faktörlerindedir ve bu hastalarda adezif kapsülit görülme oranı çok daha fazladır (Sezer, 2014; Çelik, 2017).

Biseps tendonu patolojileri: Biseps kası uzun başı tendonunun sinovyal inflamasyonundan (tenosinovit), tendonun akut inflamasyonu veya kronik dejenerasyonuna (tendinopati) ve tendonun parsiyel veya tam kat

yırtilmasına kadar tüm patolojilerini kapsamaktadır (Panayiotou Charalambous, 2019). Biceps kası uzun başı tendonunun çevresel yapılar tarafından sıkıştırılması (sıkışma sendromu), akut travma, aşırı kullanım veya tekrarlayan kullanım sonucu biceps kası uzun başı tendonu yaralanmaları oluşabilir (Panayiotou Charalambous, 2019). Ağrı özellikle ön omuz bölgesindedir (Panayiotou Charalambous, 2019). Biceps kası uzun başı tendon yırtıklarında Popeye işareti/ belirtisi görülebilir (Panayiotou Charalambous, 2019; Çakır, 2014).

Glenohumeral instabilite: Omuz stabilitesinin korunmasında statik stabilizatörler (glenoid labrum, eklem kapsülü, ve korakoklavikuler, korakohumeral, korakoakromial, ve glenohumeral ligamanlar) ve dinamik stabilizatörler (rotator manşet kasları-supraspinatus kası, infraspinatus kası, teres minör kası, subskapularis kası-, deltoid kası, trapez kası, romboid kaslar, levator skapula kası, serratus anterior kası, pektoralis minör kası, pektoralis majör kası, latissimus dorsi kası, teres majör kası, ve biceps kası) birlikte görev alır (Terry ve Chopp, 2000; Ergen, 2014). Bu yapıların hasarı veya görev yapmasını engelleyecek sorunlarda patolojilerde omuz instabilitesi görülebilir (Ergen, 2014). Omuz instabilitesi şiddetine göre sublüksasyon veya dislokasyon şeklinde kategorize edilmektedir (Ergen, 2014). En yaygın glenohumeral instabilite çeşidi anteriyör instabilitedir (Ergen, 2014).

Glenohumeral osteoartrit: Glenohumeral eklem kırırdağının dejenerasyonu ile karakterizedir (Panayiotou Charalambous, 2019). Ağrı ve hareket kısıtlılığı gibi semptomlara neden olabilir (Panayiotou Charalambous, 2019). Direk radyografide eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, subkondral kist, ve osteofit-humerus başının inferiorunda daha belirgindir- görülebilir (Panayiotou Charalambous, 2019).

Yansıyan ağrı: Omuza yakın veya uzak farklı bölge patolojilerinde omuza ağrı yansıyabilir; örneğin, servikal omurga bozuklukları, brakial pleksus hasarları, miyofasiyal tetik noktalar, veya safra kesesi hastalıkları gibi diyafram irritasyonları (Panayiotou Charalambous, 2019). Ayrıca, sol omuz ağrısı miyokard infarktüsü belirtisi olabilir.

TEMEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Omuz sorunlarında tedavi altta yatan nedene göre ve klinik duruma göre her hastaya ayrı olarak hekim tarafından bireysel düzenlenmektedir. Ancak, genel yaklaşım olarak omuz sorunlarının akut döneminde omuzu zorlayacak ağır işlerden ve özellikle elin baş üzerinde kullanılması gerektirecek aktivitelerden kaçınılmalı, buz uygulaması yapılabilir ve steroid-dışı anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir (Panayiotou Charalambous, 2019; Bilgilişoy Filiz ve Çakır, 2014). Hastalar glukokortikoid ve trombositin zengin plazma enjeksiyonlarından da fayda görebilirler (Panayiotou Charalambous, 2019; Bilgilişoy Filiz ve Çakır, 2014). Ayrıca, hastaların klinik durumuna göre eklem açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, fizik tedavi yöntemleri, ve balneolojik tedavi modaliteleri akut ve/veya kronik

dönemlerde konservatif tedavi yaklaşımı içerisinde kullanılmaktadır (Panayiotou Charalambous, 2019; Bilgilişoy Filiz ve Çakır, 2014). Altı aylık tedavi programına rağmen konservatif tedaviye yeteri kadar yanıt alınmadıysa cerrahi tedavi yöntemleri düşünülebilmektedir (Panayiotou Charalambous, 2019; Bilgilişoy Filiz ve Çakır, 2014; Demirhan ve Erşen, 2014).

BALNEOLOJİK TEDAVİ

Omuz sorunlarında hem konservatif tedavide hem de rehabilitasyon amacıyla sıklıkla kullanılan balneolojik tedavi yöntemleri hidroterapi, su içi egzersiz, balneoterapi ve peloidoterapidir.

Hidroterapi/ Su içi egzersiz: Hidroterapi düz su ile uygulanan ve pratiğe aktarılan tedavi uygulamalarını kapsar (Kardeş, Karagülle, Geçmen, Adıgüzel, Yücesoy, ve Karagülle, 2019). Hidroterapi düz suda immersiyon olarak pasif bir şekilde olabileceği üzere su içi egzersiz veya yüzme olarak aktif bir şekilde de olabilmektedir (Kardeş ve diğerleri, 2019). Su içi egzersiz ve yüzme gibi aktif hidroterapide suyun sıcaklığı hipotermal (<34°C) olmalıdır (Speer, Cavanaugh, Warren, Day ve Wickiewicz, 1993; Thein ve Brody, 2000): Isıya bağlı komplikasyonları önlemek için sporcuların yoğun antrenmanlarında suyun sıcaklığı 27-28°C olmalıdır ama basit egzersizlerde veya basit rehabilitasyonda suyun sıcaklığı 33°C'ye kadar olabilmektedir (Thein ve Brody, 2000). Düz su immersiyonu şeklinde olan pasif hidroterapide suyun mekanik ve termal özelliklerinden faydalanılmaktadır ancak bu suların mineral içerikleri çok az olduğundan kimyasal etkilerinden söz edilememektedir (Kardeş ve diğerleri, 2019). Düz su immersiyonunda fizyolojik değişimler olmaktadır ve tedavi ve rehabilitasyon programı ayarlanırken bu fizyolojik değişimler (kanın üst vücuda yönelmesi, sağ kulakçık basıncında artış, kalp debisinde artış, ve diürezde artış gibi) göz önünde bulundurulmalıdır (Thein ve Brody, 2000). Su içi egzersiz aktif hidroterapisinde, üst ekstremitte rehabilitasyonu hem bozulmuş olan omuz hareketlerinde hem de bozulmuş olan kas fonksiyonlarını düzeltmede kullanılır (Thein ve Brody, 2000). Omuzaya yönelik su içi egzersiz tedavisi için su seviyesi omuzun biraz üstünde olmalıdır (Speer ve diğerleri, 1993; Thein ve Brody, 2000). Omuzaya yönelik su içi temel egzersizler hem sagittal hem de skapular düzlemde omuz fleksiyon ve ekstansiyonudur (Speer ve diğerleri, 1993). Su içi egzersiz programında, bu temel egzersizlere skapular hareket egzersizleri (elevasyon, depresyon, protraksiyon, retraksiyon) de genellikle eklenir (Speer ve diğerleri, 1993). Glenohumeral eklemin bazı hareketlerinde suyun kaldırma kuvvetinin yardımıyla hareketler suda daha kolay yapılabilir (Thein ve Brody, 2000). Özellikle su yüzeyine doğru olan hareketlerde suyun kaldırma kuvvetinin yardımcı olur (Thein ve Brody, 2000). Örneğin, ayakta durur pozisyonda omuzu nötralden fleksiyona veya abduksiyona getirirken, veya omuzun 90° fleksiyonundan nötrale ekstansiyonu hareketi suyun kaldırma kuvveti yardımcı olur (Thein ve Brody, 2000). Bu hareketlerin kısıtlı olduğu hastalarda bu hareketler havuzda karaya göre daha kolayca yapılabilir (Thein ve Brody, 2000). Bu

nedenle su içi egzersizler kara egzersizlerine geçiş için de kullanılabilir (Speer ve diğerleri, 1993). Kelly, Roskin, Kirkendall ve Speer (2000) omuz kas aktivasyonunu ölçmek için elektromiyografi kullanılan randomize tek kör çalışmalarında su içinde veya karada yapılan rehabilitasyon egzersizlerinin rotator manşet ve omuz sinerjistlerinin (deltoid kası) kas aktivasyonuna etkisini karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Yaşları 21-27 yıl arasında olan ve halihazırda omuzlarında bilinen bir sorun veya şikayetleri olmayan toplam 6 gönüllü erkek çalışmaya dahil edilmiştir ve baskın olmayan omuzları incelenmiştir (Kelly ve diğerleri, 2000). Bu baskın olmayan omuzlarda supraspinatus, infraspinatus, subskapularis, ve ön, orta, ve arka deltoidler olmak üzere toplamda 6 kas aktivitesi ölçülmüştür (Kelly ve diğerleri, 2000). Her katılımcı hem su içinde hem de karada skapular elevasyon (0°-90°) hareketini 30°/s, 45°/s, ve 90°/s şeklinde üç farklı hızlarda uygulamışlardır (Kelly ve diğerleri, 2000). Bu üç farklı hız için ayrı ayrı maksimal istemli kontraksiyon yüzdeleri saptanmıştır (Kelly ve diğerleri, 2000). Su içi egzersizinde kas aktivasyonları 30°/s ve 45°/s hızlarında kara egzersizine kıyasla daha düşük bulunmuştur ve bu bulgular düşük hızlarda omuz elevasyonu sırasında su içinde karaya göre rotator manşet ve omuz sinerjistlerinin (deltoid kası) kas aktivasyonunun daha az olduğunu göstermektedir (Kelly ve diğerleri, 2000). Diğer bir çalışmada, Shah ve Koley (2016) kronik omuz ağrılı yüzücülerde su içinde veya karada yapılan konsantrik-eksantrik egzersizlerinin omuz ağrısını azaltma üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Yaşları 16-30 yıl arasında olan, kronik omuz ağrılı, ve omuz ağrısının görsel analog skalada 7 veya altında olan yüzücüler çalışmaya dahil edilmiştir (Shah ve Koley, 2016). Toplamda 46 yüzücü, 23 yüzücü su içi egzersiz 23 yüzücü ise kara egzersizi olacak şekilde randomize edilmiştir (Shah ve Koley, 2016). Su içi veya kara konsantrik-eksantrik egzersizleri haftada üç defa ve dört hafta süresince uygulanmıştır (Shah ve Koley, 2016). Sonuç ölçütleri olarak omuz ağrısı görsel analog skala, 50-metre serbest stil yüzme performans zamanı, ve omuz ağrı ve özürülülük indeksi kullanılmıştır; ve, tedavi öncesi ve sonrasında bu ölçütler değerlendirilmiştir (Shah ve Koley, 2016). Su içi egzersizinde omuz ağrısı görsel analog skala, ve omuz ağrı ve özürülülük indeksi skorları kara egzersizine kıyasla daha düşük bulunmuştur ve bu bulgular yüzücülerde su içi konsantrik-eksantrik egzersizlerinin kara egzersizlerine göre erken prognozu sağlayabileceğini göstermektedir (Shah ve Koley, 2016).

Peloidoterapi: Peloidler ile uygulanan ve pratiğe aktarılan tedavi uygulamalarını kapsar (Gomes, Carretero, Pozo, Maraver, Cantista, Armijo, Legido, Teixeira, Rauturea ve Delgado, 2013). Peloidoterapi tüm vücut banyosu veya paketi şeklinde olabileceği üzere lokal vücut bölgesi paketi şeklinde de olabilmektedir (Gomes ve diğerleri, 2013). Tüm vücut banyosu veya paketi peloidoterapisi genelde 38-42°C sıcaklıkta 15-20 dakika arasında yapılmakta iken, lokal vücut bölgesi paketi peloidoterapisi genelde 42-45°C sıcaklıkta 20 dakika uygulanmaktadır. Peloidoterapi peloidlerin ısı iletimi özelliklerinden ötürü mineralli su banyolarına kıyasla daha fazla ısılarda uygulanabilir. Peloidoterapide peloidlerin hem termal hem de kimyasal özelliklerinden faydalanılmaktadır (Kardeş ve diğerleri, 2019). Peloidoterapi

ile, hem bozulmuş olan omuz hareketlerinin hem de bozulmuş olan kas fonksiyonlarının düzeltilmesi amaçlanır. Şen, Karagülle ve Erkokmaz (2010) prospektif, gözlemsel çalışmalarında lokal omuz peloidoterapisinin subakromiyal sıkışma sendromlu hastalarda ağrı ve fiziksel fonksiyona etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Yaşları 33-60 yıl arasında olan, klinik ve radyolojik olarak subakromiyal sıkışma sendromu tansı olan, ve omuz şikayetleri üç aydan daha fazla olan 23'ü kadın ve 6'sı erkek olmak üzere toplam 29 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Şen ve diğerleri, 2010). Peloidoterapide hem yüksek miktarda organik madde içeren hem de kükürt içeren Denizli Sarayköy peloidi kullanılmış ve omuz peloidoterapisi 45°C sıcaklıkta 30 dakika hafta içi her gün 3 hafta toplam 15 seans şeklinde uygulanmıştır (Şen ve diğerleri, 2010). Ayrıca, hastalara elin baş üzerinde kullanılması gerektirecek aktivitelerden kaçınmaları ve pasif eklem hareket açıklığı, pasif germe egzersizleri, ve codman egzersizleri önerilmiştir (Şen ve diğerleri, 2010). Sonuç ölçütleri olarak istirahat omuz ağrısı görsel analog skala, hareket omuz ağrısı görsel analog skala, gece omuz ağrısı görsel analog skala, Constant skorlaması, UCLA skorlaması ve omuz özürüllük sorgulaması kullanılmıştır; ve, tedavi öncesi, tedavi sonrası ve üçüncü ayda bu ölçütler değerlendirilmiştir (Şen ve diğerleri, 2010). Peloidoterapi sonrası ve üçüncü ayda ağrı ve fonksiyon skorlarında anlamlı iyileşmeler bulunmuştur ve bu bulgular omuz peloidoterapisinin subakromiyal sıkışma sendromlu hastalarda klinik olarak faydalı olduğunu göstermektedir (Şen ve diğerleri, 2010). Subakromiyal sıkışma sendromu ile ilgili diğer bir çalışmada, Kepekçi, Taşpınar, Barut ve Geçmen (2019) randomize-kontrollü, tek kör tasarımı ile evde veya hastane ortamında uygulanan omuz peloidoterapisinin bu hastalarda ağrı ve fiziksel fonksiyona etkisini karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Subakromiyal sıkışma sendromu olan toplam 73 hasta çalışmaya dahil edilmiştir; ve, peloidoterapi bir grup hastaya hastanede peloid ünitesinde uygulanmış iken, bir diğer grup hasta ise peloidi kendileri evde uygulamıştır (Kepekçi ve diğerleri, 2019). Peloidoterapide mineral içeriği yüksek Tuzla peloidi kullanılmış ve omuz peloidoterapisi 42°C sıcaklıkta 20 dakika hafta içi her gün 2 hafta toplam 10 seans şeklinde ya peloid ünitesinde hemşire tarafından ya da evde kendi imkanlarıyla uygulanmıştır (Kepekçi ve diğerleri, 2019). Ayrıca, hastalara elin baş üzerinde kullanılması gerektirecek aktivitelerden kaçınmaları ve eklem hareket açıklığı, germe egzersizleri, güçlendirme egzersizleri ve codman egzersizleri önerilmiştir (Kepekçi ve diğerleri, 2019). Sonuç ölçütleri olarak omuz ağrısı görsel analog skala, Kol Omuz ve El Sorunları Anketi ve Sağlık Değerlendirme Anketi kullanılmıştır; ve, tedavi öncesi, ve birinci ayda bu ölçütler değerlendirilmiştir (Kepekçi ve diğerleri, 2019). Hastanede peloid ünitesinde hemşire tarafından uygulanan peloidoterapi grubunda omuz ağrısı skorları evde kendi imkanlarıyla peloid uygulayan gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur ve bu bulgular omuz peloidoterapisinin subakromiyal sıkışma sendromlu hastalarda klinik ortamda uygulanmasının daha faydalı olduğunu göstermektedir (Kepekçi ve diğerleri, 2019).

Balneoterapi: Termal-mineralli su banyosu ile pratiğe aktarılan tedavi uygulamalarını kapsar (Karagülle, Kardeş, Dişçi, Gürdal ve Karagülle, 2016).

En sık kullanılan balneolojik tedavi yöntemi balneoterapidir. Balneoterapide uygulanan suyun sıcaklığı göz önüne alınarak hipotermal balneoterapi (<34°C), izotermal balneoterapi (34-36°C), termal balneoterapi (37-40°C) ve hipertermal balneoterapi (40-44°C) şeklinde sınıflandırılabilir. Kas iskelet sistemi sorunlarında balneoterapi genelde 20 dakika yapılmaktadır ancak ısıya bağlı komplikasyonları önlemek için hipertermal balneoterapi 20 dakikadan daha az yapılmalıdır. Balneoterapi 2-3 haftalık bir zaman diliminde ardışık uygulanabileceği üzere, 8-12 haftalık bir zaman diliminde aralıklı olarak da uygulanabilmektedir. Tuzlu, tuzla, kükürtlü ve radonlu özel balneolojik sular kas iskelet sistemi sorunları balneoterapisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Balneoterapide termal-minerali suların hem termal hem mekanik hem de kimyasal özelliklerinden faydalanılmaktadır (Karagülle, Kardeş, Karagülle, Dişçi, Avcı, Durak ve Karagülle, 2017a; Karagülle, Kardeş, Dişçi ve Karagülle, 2018a). Balneoterapi ile, hem bozulmuş olan omuz hareketlerinin hem de bozulmuş olan kas fonksiyonlarının hem de yaşam kalitesinin düzeltilmesi amaçlanır. Tefner, Kovács, Gaál, Koroknai, Horváth, Badruddin, Borbély, Nagy, ve Bender (2015) randomize-kontrollü, tek kör tasarımlı bir çalışmada, kronik omuz ağrılı hastalarda egzersiz ve transkutanöz elektriksel sinir uyarımına ek olarak uygulanan balneoterapinin sadece egzersiz ve transkutanöz elektriksel sinir uyarımına kıyasla hastaların ağrı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesine etkisini karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Yaşları 30-75 yıl arasında olan, kronik omuz ağrısı olan, omuz şikayetleri iki aydan daha fazla olan ve hareketle omuz ağrısının görsel analog skalada en az 25 olan 29'u kadın ve 17'si erkek olmak üzere toplam 46 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Tefner ve diğerleri, 2015). Bu hastalar 23 hasta egzersiz, transkutanöz elektriksel sinir uyarımı ve balneoterapi, 23 hasta ise sadece egzersiz ve transkutanöz elektriksel sinir uyarımı olacak şekilde randomize edilmiştir (Tefner ve diğerleri, 2015). Balneoterapi, her ikisinin suyu da önemli miktarda sodyum, kalsiyum, bikarbonat, ve sülfat içeren iki farklı kaplıca uygulanmış; ve, 32°C sıcaklıkta suda 30 dakika 4 hafta süresince toplam 15 seans şeklinde uygulanmış, ve hastaların havuzda hareket etmesine yüzmesine izin verilmiştir (Tefner ve diğerleri, 2015). Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı eklemin ön ve arka yüzeylerine 15 dakika uygulanmıştır (Tefner ve diğerleri, 2015). Sonuç ölçütleri olarak istirahat omuz ağrısı görsel analog skala, hareket omuz ağrısı görsel analog skala, Omuz Ağrı ve Özürüllük İndeksi, Kısa Form-36, ve yaşam kalitesi anketi EQ-5D kullanılmıştır; ve, tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi bitiminden üç ve on hafta sonrasında bu ölçütler değerlendirilmiştir (Tefner ve diğerleri, 2015). Egzersiz ve transkutanöz elektriksel sinir uyarımına ek olarak uygulanan balneoterapinin sadece egzersiz ve transkutanöz elektriksel sinir uyarımına kıyasla omuz ağrısı fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi skorlarında düzelmeler bulunmuştur ve bu bulgular kronik omuz ağrılı hastalarda balneoterapinin etkili olduğunu göstermektedir (Tefner ve diğerleri, 2015).

Kaplıca Tedavisi: Kaplıca veya termal merkezlerde pratiğe aktarılan tüm tedavi uygulamalarını kapsar; ve, hastalıkların hem önlenmesi hem de tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (Gutenbrunner, Bender, Cantista, ve

Karagülle, 2010). Kaplıca tedavi programında en sık kullanılan ve programın ana tedavi modalitesi balneoterapi uygulamasıdır. Balneoterapiye ek olarak diğer balneolojik tedavi modaliteleri (örneğin, hidroterapi, su içi egzersiz, peloidoterapi) de kaplıca tedavi programına dahil edilmektedir (Kardeş, Karagülle ve Karagülle, 2017). Ayrıca, farmakolojik dışı diğer tedavi yöntemleri (örneğin, egzersiz, masaj) de programa eklenebilmektedir (Karagülle, Kardeş ve Karagülle, 2018b). Kaplıca tedavisi en sık kas-iskelet hastalıklarında kullanılmakta ve reçete edilmektedir (Karagülle, Kardeş ve Karagülle (2017b; Karaarslan, Özkuk, Seringec Karabulut, Bekpınar, Karagülle ve Erdogan, 2018). Kaplıca tedavisi 2-3 haftalık bir zaman diliminde ardisık uygulanabileceği üzere, özellikle kaplıca çevresinde yaşayan kişiler tarafından 8-12 haftalık bir zaman diliminde aralıklı olarak da uygulanabilmektedir (Özkuk, Gürdal, Karagülle, Barut, Eröksüz ve Karagülle 2017). Kaplıca tedavi omuz rehabilitasyon programı ile, hem bozulmuş olan omuz hareketlerinin hem de bozulmuş olan kas fonksiyonlarının hem de yaşam kalitesinin düzeltilmesi amaçlanır. Bir gözlemsel çalışmada, Karagülle ve diğerleri, (2017b) kas-iskelet ve romatizmal hastalıklı hastalarda klinik pratikte reçete edilen kaplıca tedavisinin gerçek yaşam etkinliğini incelemeyi amaçlamışlardır. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı hekimleri tarafından 2002-2012 yılları arası Türkiye'nin çeşitli kaplıcalarında kaplıca tedavisi reçete edilen kas-iskelet ve romatizmal hastalıklı tüm erişkin hastaların verileri çalışmaya dahil edilmiştir (Karagülle ve diğerleri, 2017b). Sonuç ölçütleri olarak her hastada ağrı görsel analog skala, hastanın ve hekimin genel değerlendirmesi görsel analog skala ve Sağlık Değerlendirme Anketi kullanılmıştır, ayrıca her hastanın tanısına göre fonksiyon durumlarını ölçen testler (omuz sorunları için Omuz Özürlülük Anketi) kullanılmıştır; ve, tedavi öncesi, ve tedavi sonrasında bu ölçütler değerlendirilmiştir (Karagülle ve diğerleri, 2017b). Kaplıca tedavi sonrası omuz sorunları olan hastaların şikayetlerinin düzeldiği bu bulunmuştur ve bu bulgular klinik pratikte reçete edilen kaplıca tedavisinin omuz sorunlu hastalarda faydalı olduğunu göstermektedir (Karagülle ve diğerleri, 2017b). Çok merkezli, randomize-kontrollü, tek kör tasarımlı bir çalışmada, Chary-Valckenaere, Loeuille, Jay, Kohler, Tamisier, Roques, Boulange, ve Gay (2018) kronik omuz ağrılı hastalarda kaplıca tedavisinin rutin bakıma kıyasla hastaların ağrı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesine etkisini karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Kronik omuz ağrısı olan (tendinit, bursit, rotator manşet yaralanması veya osteoartrit gibi nedenlerle), omuz şikayetleri altı aydan daha fazla olan ve ayaktan kaplıca tedavisi alabilecek şekilde çalışmanın yapıldığı dört farklı kaplıcanın yakınında oturan toplam 185 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Chary-Valckenaere ve diğerleri, 2018). Bu hastalar 92 hasta kaplıca tedavisi, 93 hasta ise rutin bakım alacak şekilde randomize edilmiştir (Chary-Valckenaere ve diğerleri, 2018). Kaplıca tedavi programı, kaplıca suyu ile köpük banyosu tedavisini-36°C sıcaklıkta 15 dakika, omuz mud terapisini-45°C sıcaklıkta 20 dakika, kaplıca suyu ile hidrojet tedavisini-39°C sıcaklıkta 7 dakika, ve su içi egzersiz tedavisini-32°C sıcaklıkta 20 dakika kapsamaktaydı; ve, haftanın 6 ardisık günü ve 3 hafta süresince toplam 18 tedavi günü şeklinde uygulanmıştır (Chary-Valckenaere ve diğerleri, 2018). Sonuç ölçütleri olarak Kol Omuz ve El Sorunları Anketi ve Kısa Form-36

kullanılmıştır; ve, tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi bitiminden üç ve altı ay sonra bu ölçütler değerlendirilmiştir (Chary-Valckenaere ve diğerleri, 2018). Kaplıca tedavisi sonrası omuz şikayetlerinde rutin bakıma kıyasla iyileşmeler bulunmuştur ve bu bulgular kronik omuz ağrılı hastalarda 3 haftalık kaplıca tedavisinin en az 6 ay süreyle ağrıyı azalttığını, ve fonksiyonu ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermektedir (Chary-Valckenaere ve diğerleri, 2018).

KAYNAKÇA

1. Ahmad, C.S., Dyrszka, M.D., & Kwon D.H. (2014). Biomechanics of the Shoulder. In G. Milano & A. Grasso (Eds.). *Shoulder Arthroscopy Principles and Practice*. Springer-Verlag London. doi: 10.1007/978-1-4471-5427-3
2. Akgün K. (2014). Biomechanics and Stability of the Shoulder. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 7(2), 1-7.
3. Aydoğ, S.T. (2014). Shoulder Pain in Athletes. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 7(2), 16-26.
4. Bilgilişoy Filiz, M., & Çakır, T. (2014). Conservative Approach to the Treatment of Shoulder Pain. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2, 52-59.
5. Chary-Valckenaere, I., Loeuille, D., Jay, N., Kohler, F., Tamisier, J. N., Roques, C. F., Boulange, M., & Gay, G. (2018). Spa therapy together with supervised self-mobilisation improves pain, function and quality of life in patients with chronic shoulder pain: a single-blind randomised controlled trial. *Int J Biometeorol*. 62(6), 1003-1014. doi: 10.1007/s00484-018-1502-x
6. Çakır, T. (2014). Examination in the Shoulder Pain. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 7(2), 8-15.
7. Çelik, D. (2017). Frozen Shoulder and Rehabilitation. *Turkiye Klinikleri J Physiother Rehabil-Special Topics*. 3(1), 23-29.
8. Demirhan, M., & Erşen, A. (2014). Orthopaedic Surgery of Shoulder Pain: When?. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 7(2), 60-65.
9. Erdem Toslak, İ., & Çekiç, B. (2014). Diagnostic Approach to Shoulder Pain: Radiography and Ultrasonography. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 7(2), 32-41.
10. Ergen, F.B. (2014). Omuz İnstabilitesi. *Trd Sem.* 2, 44-52. doi: 10.5152/trs.2014.004
11. Goldstein, B. (2004). Shoulder anatomy and biomechanics. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 15, 313-349. doi:10.1016/j.pmr.2003.12.008
12. Gomes, C., Carretero, M. I., Pozo, M., Maraver, F., Cantista, P., Armijo, F., Legido, J.L., Teixeira, F., Rauturea, M. & Delgado, R. (2013). Peloids and pelotherapy: Historical evolution, classification and glossary. *Applied Clay Science*, 75, 28-38
13. Gutenbrunner, C., Bender, T., Cantista, P., & Karagülle, Z. (2010). A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*. 54(5), 495-507. doi: 10.1007/s00484-010-0321-5.
14. Karaarslan, F., Ozkuk, K., Seringec Karabulut, S., Bekpinar, S., Karagulle, M.Z., & Erdogan, N. (2018). How does spa treatment affect cardiovascular function and vascular endothelium in patients with generalized osteoarthritis? A pilot study through plasma asymmetric di-methyl arginine (ADMA) and L-arginine/ADMA ratio. *Int J Biometeorol*. 62(5), 833-842. doi: 10.1007/s00484-017-1484-0.
15. Karagülle, M., Kardeş, S., Dişçi, R., Gürdal, H., & Karagülle, M.Z. (2016). Spa therapy for elderly: a retrospective study of 239 older patients with osteoarthritis. *Int J Biometeorol*. 60(10), 1481-1491. doi: 10.1007/s00484-016-1138-7
16. Karagülle, M., Kardeş, S., Karagülle, O., Dişçi, R., Avcı, A., Durak, İ., & Karagülle, M.Z. (2017a). Effect of spa therapy with saline balneotherapy on oxidant/antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis: a single-blind randomized controlled trial. *Int J Biometeorol*. 61(1), 169-180. doi: 10.1007/s00484-016-1201-4.

17. Karagülle, M., Kardeş, S., & Karagülle, M. Z. (2017b). Real-life effectiveness of spa therapy in rheumatic and musculoskeletal diseases: a retrospective study of 819 patients. *Int J Biometeorol.* 61(11), 1945-1956. doi: 10.1007/s00484-017-1384-3
18. Karagülle, M., Kardeş, S., Dişçi, R., & Karagülle, M.Z. (2018a). Spa therapy adjunct to pharmacotherapy is beneficial in rheumatoid arthritis: a crossover randomized controlled trial. *Int J Biometeorol.* 62(2), 195-205. doi: 10.1007/s00484-017-1441-y.
19. Karagülle, M., Kardeş, S., & Karagülle, M.Z. (2018b). Long-term efficacy of spa therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 38(3), 353-362. doi: 10.1007/s00296-017-3926-8.
20. Kardeş, S., Karagülle, M., & Karagülle, M.Z. (2017). Comment on: Clinical Efficacy of Mudpack Therapy in Treating Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Am J Phys Med Rehabil.* 96(1), e9-e10. doi: 10.1097/PHM.0000000000000551
21. Kardeş, S., Karagülle, M., Geçmen, İ., Adıgüzel, T., Yücesoy, H., & Karagülle, M.Z. (2019). Outpatient balneological treatment of osteoarthritis in older persons : A retrospective study. *Z Gerontol Geriatr.* 52(2), 164-171. doi: 10.1007/s00391-018-1370-3
22. Kelly, B.T., Roskin, L.A., Kirkendall, D.T., & Speer, K.P. (2000). Shoulder muscle activation during aquatic and dry land exercises in nonimpaired subjects. *J Orthop Sports Phys Ther.* 30(4), 204-210. doi: 10.2519/jospt.2000.30.4.204
23. Kepekçi, M., Taşpınar, Ö., Barut, Y., & Geçmen, İ. (2019) Subakromiyal Sıkışma Sendromlu Hastalarda Peloidoterapinin Etkinliği. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 45(1), 23-27. doi: 10.32708/uutfd.457747
24. Luime, J.J., Koes, B.W., Hendriksen, I.J., Burdorf, A., Verhagen, A.P., Miedema, H.S., & Verhaar JA. (2004). Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 33(2), 73-81. doi: 10.1080/03009740310004667
25. Özkük, K., Gürdal, H., Karagülle, M., Barut, Y., Eröksüz, R., & Karagülle M.Z. (2017). Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine? *Int J Biometeorol.* 61(4), 719-728. doi: 10.1007/s00484-016-1250-8.
26. Panayiotou Charalambous, C. (2019). *The Shoulder Made Easy.* Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG. doi: 10.1007/978-3-319-98908-2
27. Sezer, İ. (2014). Differential Diagnosis in Shoulder Pain. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 7(2), 27-31.
28. Shah, P.K., & Koley, S. (2016). Swimmer's Shoulder in Athletes: Comparison between Efficacy of Aquatic versus Dry-land Concentric-Eccentric Exercises. *Human Biology Review.* 5(2), 168-175.
29. Speer, K.P., Cavanaugh, J.T., Warren, R.F., Day, L., & Wickiewicz, T.L. (1993). A role for hydrotherapy in shoulder rehabilitation. *Am J Sports Med.* 21(6), 850-853. doi: 10.1177/036354659302100616
30. Şen, U., Karagülle, M., & Erkorkmaz, Ü. (2010). Subakromiyal Sıkışma Sendromlu Hastalarda Balneoterapinin Etkinliği. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 30(3), 906-913.
31. Tefner, I. K., Kovács, C., Gaál, R., Koroknai, A., Horváth, R., Badruddin, R. M., Borbély, I., Nagy, K., & Bender, T. (2015). The effect of balneotherapy on chronic shoulder pain. A randomized, controlled, single-blind follow-up trial. A pilot study. *Clin Rheumatol.* 34(6), 1097-1108. doi: 10.1007/s10067-013-2456-3
32. Terry, G.C., & Chopp, T.M. (2000). Functional anatomy of the shoulder. *J Athl Train.* 35(3), 248-255.

33. Thein, J.M., & Brody, L.T. (2000). Aquatic-based rehabilitation and training for the shoulder. *J Athl Train.* 35(3), 382-389.
34. van der Windt, D.A., Koes, B.W., de Jong, B.A., & Bouter, L.M. (1995). Shoulder disorders in general practice: incidence, patient characteristics, and management. *Ann Rheum Dis.* 54(12), 959-64. doi: 10.1136/ard.54.12.959

PEDİYATRİK MANDİBULA KIRIKLARI VE TEDAVİSİ

Gölce TOSUN¹, Ayşe GÜLŞEN², Serhat ŞİBAR³,
Neslihan ÜÇÜNCÜ⁴



-
- ¹ Dr., Doktora Öğrencisi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı.
 - ² Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı.
 - ³ Uzm Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı.
 - ⁴ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı.

GİRİŞ

Mandibula ince medullar bir kavite bölümü içeren ve çevresinde kalın bir bukkal ve lingual korteks kısmı ile sarılı olan "U şekilli" bir kemiktir ve iki ana tip kas grubunun etkisi altındadır: Mastikatör kaslar (masseter, temporal, medial ve lateral pterygoid kaslar) ve suprahyoid kaslar (digastrik, stylohyoid, mylohyoid ve geniohyoid kaslar).(Stacey, Doyle, Mount, Snyder, & Gutowski, 2006)

Mandibulanın etkilendiği bir travma durumunda yukarda bahsedilen bu kasların çekiş gücü etkisi ile fraktüre parçalarda bir yerdeğişikliği meydana gelebilmektedir. Genel olarak çığneme kasları posterior segmentleri posteriora çekerken, suprahyoid kaslar anterior kasları inferior yönde hareket ettirir. Ek olarak yüksek açılı kondiler fraktürlerde lateral ptrygoid kas kondiler başı mediale yönlendirir.(Stacey et al., 2006)

Etyolojide kaza ile meydana gelen yaralanmalarda kırılmada öncelikli mekanizma yaşa göre farklılık göstermekte olup, sosyal, kültürel ve çevresel faktörlerin etkisiyle belirlenir. Etyoloji çocuk ve adölesanlarda erişkinlerden farklılık göstermektedir. Dünya çapında motorlu araç yaralanmaları, düşme, şiddet ve spor kazaları bunlardan bazılarıdır. Travma etyolojisi düşünüldüğünde, kafa kubbesi kırıkları daha küçük yaştaki pediatrik hastalarda gözlenirken (Chan, Putnam, Feustel, & Koltai, 2004; Lallier, Bouchard, St-Vil, Dupont, & Tucci, 1999; McGraw & Cole, 1990), mandibula ve midfasial bölge yaralanmaları daha büyük yaştaki pediatrik hastalarda daha çok gözlenmektedir. (Chan et al., 2004; Posnick, Wells, & Pron, 1993) Yapılan çalışmalar çocuklarda maksillofasial incinmelerin en sık düşme sonucu oluştuğunu belirtmektedir.(Jaber & Porter, 1997; Wymann, Hölzle, Zachariou, & Iizuka, 2008) Bunların dışında diğer çalışmalar otomobil kazalarını (Adekeye, 1980; Arbogast et al., 2002; Gussack, Luteran, Powell, Rodgers, & Ramenofsky, 1987; Holland, Broome, Steinberg, & Cass, 2001; Jaber & Porter, 1997; McGraw & Cole, 1990; Stylogianni, Arsenopoulos, & Patrikiou, 1991; Thaller & Huang, 1992), bisiklet kazalarını (Iida & Matsuya, 2002) ve insanlar arası şiddeti (Kim, Lee, & Cho, 2012) primer faktör olarak ele almıştır.

İnsidans olarak fasial fraktürler çocuklarda erişkinlere oranla çok daha az sıklıkta görülmektedir. Mandibuler kemik pediatrik maksillofasial yaralanmalar arasında nazal fraktürlerden sonra en çok etkilenen ikinci kemiktir. (Kaban, 1993) (Kim et al., 2012) Avrupa'da yapılan çoğu çalışmada yüz yaralanmaları arasında mandibular bölgenin etkilenimi %60-86 arasındadır. Diğer bölgelerde yapılan çalışmalarda da en yüksek oran mandibuler fraktürlerde bulunmuştur. (Posnick et al., 1993) Çocuklarda bu kırıkların oluşması yaş arttıkça ve özgürlük alanı genişledikçe şiddet içeren eylemler ve spor bağlantılı yaralanmalara bağlı olarak artmaktadır. 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada 6 yaşından küçüklerde bu yaralanmanın oranı %22,5 olarak belirtilmiştir. (Imahara, Hopper, Wang, Rivara, & Klein, 2008) Bu oran infantlarda mandibulanın aşırı gelişmiş kranium koruması altında olması ile ve kranio-fasial oranın doğumda 8:1 iken, erişkin döneme

doğru 2:1 oranına düşmesi ile ve açıklanabilir. (Singh & Bartlett, 2004) Bu durum aynı zamanda bu yaş çocuklarının daha korunaklı bir ortamda yaşamlarını sürdürüyor oluşlarından kaynaklanmaktadır. (Bamjee, Lownie, Cleaton-Jones, & Lownie, 1996; Munante-Cárdenas et al., 2011) Gonial keskinlik arttıkça mandibula prominensi artar, ramus ve gövde kısımları genişler. (Smartt Jr, Low, & Bartlett, 2005). Bu nedenle mandibuler bölgede en sık fraktüre olan bölge 10 yaşından küçük çocuklarda alveoler bölge iken, 10 yaşından büyüklerde kondil bölgesi ve erişkin döneme yaklaşıldıkça daha az kalın kalan angulus ve simfiz bölgeleridir. (Ferreira et al., 2004)

Mandibuler kırıkların sınıflaması, genellikle anatomik lokasyonlarına göre tarif edilmekte ve ardından "deplase", "birleşik", veya "yeşil ağaç kırığı" olup olmadığı belirtilmektedir. Prognozu 'iyi' şeklinde betimlenen kırıklar, kas çekişi ile deplase olmayan kırıklardır ve çoğunlukla ramus fraktürleri bu gruptadır. Horizontal yönlü, posteroinferior yönde genişleyen angulus kırıkları ise genellikle olumsuz prognozudur ve çığneme kaslarının etkisiyle deplase olmaktadır. Simfiz ve parasimfiz fraktürleri vertikal yönlü olduğunda yine olumsuz prognozudur ve bu sefer suprahoid kas fonksiyonlarının etkisi ile kayma gösterirler. Yüksek açılı kondil kırıkları da olumsuz grupta yer almakta ve lateral pterygoid kas çekişi ile mediale displase olmaktadır. (Stacey et al., 2006)

Temporomandibuler birleşimi de içeren bir çok sınıflama sisteminde (Gilhuus-Moe, 1969) genel olarak fraktürler, seviyesine göre; (1) kondiler baş, (2) kondiler boyun, (3) subkondiler fraktürler olarak üç grupta incelenirken kondiler başın artiküler fossa ile olan pozisyonuna göre (1) non-deplase ve (2) deplase ve (3) fraktür seviyesinde medial veya lateralde üst üste binen dislokasyon (Blevins, 1961) veya üst üste binmeksizin angulasyon gösteren dislokasyon (yeşil ağaç kırığı) olarak sınıflanabilir.

ERİŞKİN VE ÇOCUK HASTADAKİ FARKLAR

Fraktüre olmuş mandibulada klinik bulgu ve semptomlar erişkinlerden belirgin farklılık göstermemektedir. Ağrı, trismus, okluzyon düzensizlikleri, sublingual hematoma, basamak deformitesi, deviasyon, sinir hasarına bağlı duyu kaybı, kanama, ekimoz, temporomandibuler eklem (TME) problemleri, hassasiyet, hareket kısıtlılığı, açık kapanış ve krepitus bunlardan bazılarıdır.

Kırık paternleri de yine anatomik varyasyonlar ve pediyatrik mandibulada erüpte olan diş germeleri nedeniyle erişkinlerden farklıdır. Buna bağlı olarak tedavi şekilleri de değişkenlik göstermektedir. Çocuklarda mandibular gövde fraktürlerine yaklaşım, büyüme ve dentisyonun gelişimi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Tedavinin hedefi, mümkün olduğu kadar non-invaziv şekilde kemik alt yapısını travma öncesi duruma stabilize etmek, geride olası en az estetik ve fonksiyonel olumsuzluk bırakmaktır. (Amaratunga, 1988) Yaşa dikkat edilerek, okluzyon rehberliğinde - dentisyonun durumu ve okluzyon gözetilerek- kırık fragmanlarının anatomik redüksiyonu sağlanır ve yaralanma öncesi iskeletsel ve dentoalveoler anatomi ve fonksiyonun yeniden oluşturulması hedeflenir. (Farronato, Grillo,

Giannini, Farronato, & Maspero, 2009; Zachariades, Papavassiliou, & Koumoura, 1990) Fakat maksillomandibuler immobilizasyon karışık dişlenme dönemi nedeniyle çocuklarda yetişkinlere oranla daha zordur ve süreç kısa tutulmalıdır (Bu süre erişkinlerde 4-6 hafta iken çocuklarda 2 hafta olmaktadır)(Cole, Kaufman, Izaddoost, Hatef, & Hollier, 2009).

Çocuklarda osteojenik potansiyel fazladır ve bu nedenle yetişkinlere göre daha hızlı iyileşme oranları görülmektedir.

PEDİYATRİK KONDİL KIRIKLARI

Kondilin çocuklarda büyümede olan önemli etkisi nedeniyle mandibula kırıklarında özel bir yeri vardır. Bu durum ileriki zamanlarda dentofasiyal gelişimi negatif etkileyebilme ihtimalinden kaynaklanmaktadır. (Choi, Oh, & Kim, 2005; Miller & McDonald, 1986) (Ahrendt, Swischuk, & Hayden, 1984; Hovinga, Boering, & Stegenga, 1999; Sahm & Witt, 1989) Kondil büyümesinin pubertal dönemin başlaması ile hızlandığı, tepe noktaya kızlarda ortalama olarak 12.5, erkeklerde 14 yaşlarında ulaştığı, kızlarda 17, erkeklerde 19 yaşında kondil büyümesinin sona erdiği saptanmıştır.

2 yaşından küçük çocuklarda kondil başının kısa, sağlam ve iyi vaskülarize doğası, kendisini saran ince korteksle birleşince bölgeyi intrakapsüler fraktürlere karşı daha eğilimli hale getirmektedir. (Chacon, Dawson, Myall, & Beirne, 2003) Mandibula büyüüp geliştikçe, kondil boynu daha uzun ve ince bir yapıya dönüşerek, fraktürlere daha da dayanıksız bir hal alır. (Thorén, Iso-Kungas, Iizuka, Lindqvist, & Törnwall, 2009) 6 yaşından küçük çocuklarda kondiler fraktürler, intra kapsüllerden çok ekstrakapsüler görülmektedir (Zimmermann, Troulis, & Kaban, 2005). Subkondiler kırıklar da, genellikle 6 yaşından küçük çocuklarda kemiğin esneklik kapasitesine bağlı olarak tam bir kırıktan ziyade bir bükülme ile görülür, yeşil ağaç kırığı olarak bilinen türde görülmektedir. (Kalia & Singh, 2008)

Kondil bölgesi baş ve boyun bölgesinde en çok gözden kaçırılan ve diagnozu en az yapılan travma bölgesidir. (Choi et al., 2005) (Farronato et al., 2009) Özellikle yaşı küçük pediyatrik hastalarda iyi bir düzlemde çekilmiş radyograflara nadiren rastlanmakta ve bu fimler çoğunlukla düşük kaliteli olmaktadır. (Chacon et al., 2003) 2 boyutlu radyografik tekniklerle karşılaştırıldığında, CT görüntüleme çok daha fazla hassasiyet ve doğruluk göstermektedir. (Chacon et al., 2003; Choi et al., 2005; Kahl-Nieke, Fischbach, & Gerlach, 1994; Sahm & Witt, 1989)

Çocuklarda mandibuler kondil fraktürlerinin tedavisi okluzyon ve fonksiyonun restorasyonu sırasında büyümeyi engellemek, ve mandibuler simetriyi idame ettirmek temeli üzerine kurulmalıdır. (Farronato et al., 2009) (Crean, Sivarajasingam, & Fardy, 2000; Ellis & Throckmorton, 2000; Li, Zhang, Li, & Li, 2010; Zachariades et al., 1990)

Kondiler fraktürlerde iki ana tedavi yaklaşımı vardır: Birincisi, intermaksiller mobilizasyonla birlikte yapılan konservatif tedavi (kapalı redüksiyon) ve devamında fonksiyonel terapi; diğeri fragmanların

repozisyonu ve stabilizasyonu için olan cerrahi yaklaşımdır (açık redüksiyon).

Fonksiyonel terapi erken mobilizasyon, uygun fonksiyonel stimülasyon ve kemik remodelingine izin vermesi sebebiyle çocuklarda çoğunlukla tercih edilmektedir (De Riu, Gamba, Anghinoni, & Sesenna, 2001).

Remodeling kapasitesi nedeniyle çoğu araştırmacı kondiler fraktürlerin çocuklarda konservatif şekilde tedavi edilmesini önermektedir. Onlara göre büyüme potansiyeli, kompensatuvar kondil büyümesi ile birlikte çoğunlukla uzun dönem sonuçlarının iyileşmesini sağlamaktadır. Bazı çalışmalar mandibuler kondilin kırık oluşumundan sonra orijinal boyutuna dönüşünü sağlayan mükemmel bir rejenarasyon kapasitesine sahip olduğunu ve eğer uygun fonksiyon sağlanabilirse, büyümenin devamlılığının sağlanabilmesi için küçük de olsa bir şansa sahip olabildiğini göstermektedir. (Gianni, Bruno, Farronato, & Gianni, 1990; Kalia & Singh, 2008) Artiküler disk ve kapsül varlığı bu proste önemli bir rol oynamaktadır. (Gianni et al., 1990; Zachariades et al., 1990) 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda çok büyük bir remodelling kapasitesi mevcuttur, ancak yaş ilerledikçe remodeling kapasitesi azalır. (Dimitroulis, 1997) Öte yandan kondilin artiküler yüzeyindeki remodelingin travmadan sonraki 12 ay içinde oluştuğu ve tüm klinik ve fonksiyonel yenilenmenin gerçekleştiği fakat sonra kondildeki artiküler yüzeydeki adaptif değişimler hariç tüm vakalarda remodelingin bittiği ve büyüme periyodundaki takip sürecinde herhangi bir remodelling izlenmediği ve zaman geçtikçe remodeling deformitesi ve disfonksiyon insidansının arttığını bildirilmiştir (Strobl, Emshoff, & Röthler, 1999) (Boffano et al., 2012).

Yaş ve büyüme ile ortaya çıkabilecek problemler konusunda tartışmalar devam etmektedir. Yaşı daha küçük çocuklarda büyüklere oranla, uzun dönem problemlerinin daha az olduğunu belirtenler olduğu kadar, 3 yaşın altında bu kazalar gerçekleştiğinde şiddetli asimetrik deformiteler, 6 yaşından daha büyüklerde ise orta şiddette deformitelerin oluştuğunu, 12 yaşından büyüklerde bu bozuklukların çok daha hafif seyrettiğini belirtenler de vardır (N. Rowe, 1969). Oluşabilecek sonuçlarda fraktür tipinin -yaşa bağlı olmaksızın- remodeling üzerinde etkili olması söz konusu olabilir (Thorén et al., 2009).

PEDİYATRİK KONDİL KIRIKLARINDA KONSERVATİF TEDAVİ YAKLAŞIMI

Kondildeki desplasman minimal olduğunda ve ramus yüksekliği normal olduğunda da kapalı redüksiyon tedavisi (Lloyd, Nightingale, & Edler, 2001) ve sonrasında 7-10 günlük kısa süreli IMF (intermaksiller fiksasyon) uygundur, bunu da ankilozu engellemek için yapılan fiziksel terapi takip eder. (Amaratunga, 1988; Crockett, Mungo, & Thompson, 1989; Jamerson & White, 1990) İyi vaskülarize ve osteojenik çevresel koşullarda ankilozla mücadele etmek adına çenenin aktif hareketi önemlidir. (Güven & Keskin, 2001) Kondiler fraktürlerde klasik fonksiyonel tedavi "Form fonksiyonu takip

eder” ilkesini temel almaktadır. (Kahl-Nieke et al., 1994) Tam çene hareketi ve iyi bir okluzyon olduğu sürece, fraktüre ve displace kondilin-kondilin mevcut büyüme potansiyeli ve remodeling kapasitesi gibi intrinsik faktörler nedeniyle- efektif remodellingi sağlanacağı bildirilmiştir.(Farronato et al., 2009; Li et al., 2010)

Sonuç olarak, pediyatrik kondiler kırıklarda kapalı prosedürün kapsülün fibröz ataçmanları, disk ve kondiler kartilajda hasar olmadığı sürece iyi bir prognoz sağlayabileceği gösterilmiştir. (Li et al., 2010)

Büyüyen çocuklarda konservatif tedavide immobilizasyon amaçlı kullanılan IMF için ark barları, ortodontik braketter, vidalar ve akrilik splint, sirkum-mandibuler teller kullanılabilir.

Bilateral Pediyatrik Kondil Kırıklarında Konservatif Yaklaşım

Her iki kondil birden fraktüre olup deplase olduğunda, mandibuler ramusta kısalma eğilimi oluşur, bu durum posterior dişlerde prematür kontakt oluşturur ve anterior dişlerde açık kapanış meydana gelir. Bilateral kırıklarda konservatif yaklaşım seçilmişse -iyi bir TME fonksiyonu ve okluzyon için ve dental adaptasyonun sağlanabilmesi için- elastiklerin kullanımı zamanı ve kapalı redüksiyon daha uzun zaman alır.

Kondiler prosesler mandibulanın büyüme yeri olduğundan bilateral kondiler kırıklarda özellikle 5-7 yaş ve 12-15 yaş arasındaki büyüme evrelerine dikkat edilmelidir. (Ramba, 1985) Hastanın yaşı azaldıkça TME fonksiyonundaki restorasyon veya radyografide saptanan remodeling daha iyi sonuçlar vermekte ancak zaman geçtikçe, remodelling deformitesi ve disfonksiyon insidansı artmaktadır. (Choi et al., 2005; Miller & McDonald, 1986)—Bu nedenle bu kırıklarda remodeling deformitesi, eklem deformasyonu, fragman angulasyonu, hiperplastik kondil ve bifid kondiler baş formasyonu ve TME ankilozu, posterior yüz yüksekliğinin azalarak, iskeletsel sınıf II high angle bozukluk oluşabileceği ve ileriki dönemde ortodontik-ortognatik tedavi ihtiyacı doğabileceği, düşünülmelidir. Bu nedenle terapötik ilkelerden biri olarak, bilateral kondil fraktürüne sahip vakaların büyüme periyodu süresince yakın takibinin yapılması gereklidir.

Unilateral Pediyatrik Kondil Kırıklarında Konservatif Yaklaşım

Unilateral kondiler fraktürlere bakıldığında çoğu araştırmacı diğer taraf mevcut olduğundan konservatif tedavi ve fizyoterapinin kabul edilebilir fonksiyonel sonuçlar oluşturduğunda hemfikirdir (Takenoshita, Ishibashi, & Oka, 1990) Diğer taraftan unilateral kondil kırıkları kapalı yöntemler ile tedavi edildiğinde yaralanmanın gerçekleştiği tarafta yüz kısalarak asimetri oluşabilir (Ellis & Throckmorton, 2000) ve bu hastaların da büyüme periyodu süresince yakın takibinin yapılması gereklidir.

DiĞER PEDİYATRİK MANDİBULA KIRIKLARINDA KONSERVATİF YAKLAŞIM

Deplasman ve maloklüzyon görülmeyen yeşil ağaç kırıkları, sadece yakından takip, sıvı-yumuşak diet, fiziksel aktivitelerden uzak durma (örn: spor) ve analjeziklerle tedavi edilmektedir (Amaratunga, 1988; Kaban, 1993; Zimmermann et al., 2005) (Crean et al., 2000).

PEDİYATRİK MANDİBULER KIRIKLARDA AÇIK REDÜKSİYON YAKLAŞIMI

Pediyatrik Kondiler Fraktürlerde Açık Redüksiyon Yaklaşımı

Kondiler fraktürlerde açık redüksiyon ve internal fiksasyon (ARİF) endikasyonu oldukça sınırlıdır ve bu tekniğin uygunluğu büyümesi devam eden bir çocukta, gelişen mandibula göz önünde bulundurulduğunda tartışmalıdır (Zimmermann et al., 2005) . Aynı zamanda bu durum primer ve daimi diş germlerine zarar verme potansiyeli taşımaktadır ve ileri dönemde pulpa obliterasyonlarına ve normal gelişimin bozulmasına sebebiyet verebilmektedir. Dahası rijit internal fiksasyon bilgisayarlı tomografi ve MR gibi görüntüleme cihazlarında artefakt yaratabilmekte, çocuğun kalın yumuşak dokusuna rağmen palpe edilebilmekte, ağrıya neden olup erken veya geç dönem enfeksiyona zemin hazırlayabilmektedir. (Zimmermann et al., 2005).

Ancak ciddi maloklüzyon ve kırık hattında aşikar mobilite olması durumlarında (Cole et al., 2009) yine kırık parçalarının ciddi deplase olduğu ve mandibula hareket açıklığında kısıtlılık olan olgularda, panfasial ve ileri yaş (13-14) olgularda preaurikuler veya submandibuler yaklaşımla cerrahi gerçekleştirilebilir.

Çocuk hastalarda yüksek remodeling kapasitesi olmasına rağmen (Sahm & Witt, 1989) aynı kapasite fraktür sonrası adölesan döneme doğru azalmaktadır (Boffano et al., 2012). Bu şartlar altında, yetersiz remodeling kapasitesi bifid kondil oluşumuna (Sahm & Witt, 1989), TME ankilozuna, fasial deformitelere sebep olabildiği için (Chacon et al., 2003; Choi et al., 2005) 12 yaşından büyük hastalardaki ekstra kapsüler fraktürlerde (kondiler veya kondiler bazlı) özellikle açıkça deplase ise (fossadan disloke oldu ise) tedavi planında cerrahi düşünülmelidir (Zhou et al., 2014). Postoperatif fonksiyonel terapi ile birlikte kombine edilen cerrahi tedavinin, fonksiyonun, oklüzyonun ve fasial simetrisinin daha az komplikasyon ile yeniden düzenlenmesinde fayda sağlamaktadır.

Yine bilateral kondil yaralanmalarda, vertikal ramus yüksekliğinin azalması posterior yüz yüksekliğini etkileyeceğinden ve prematür kapanış ve maloklüzyona yol açacağından ARİF tercih edilebilir. (Lloyd et al., 2001) ARİF, tedavi kaynaklı risklerin artmasına neden olan mikro/mini implantlar veya eriyebilir plakları içerse de, stabil üç boyutlu rekonstrüksiyonu

sağlamakta, primer kemik iyileşmesini desteklemekte, tedavi süresini kısaltmakta ve İMF'nin erken çıkarılma gereksinimini elimine etmektedir.

Düşük seviyeden gerçekleşen kondil kırıkları da, eklem hızla mobilizasyonu için mikro veya mini-plaklar kullanılarak hızlı bir ARİF ile tedavi edilebilmektedir. Ek olarak, kondiler fraktürlerde endoskopik görüntüleme yoluyla ARİF gibi minimal invaziv bir teknik kullanılması son zamanlarda ilgi çeken ve ilerde üzerinde durulması gereken alternatiflerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. (Troulis & Kaban, 2001)

Pediyatrik Simfizyel ve Parasimfizyel Fraktürlerde Açık Redüksiyon Yaklaşımı

Kondiler fraktürlerin ortalama 1/3'ünde eşlik eden simfizyel fraktür söz konusu olabilir. ARİF planlanması durumunda bu alanın vidalanmasından kaçınmak gerekir. Plaklamada genellikle 2.0'lık sistemle mandibulanın en alt sınırından olacak şekilde ve monokortikal vidalar (tercihen 4mm) atılarak diş germlerine zarar vermektan kaçınılabılır. Bunun dışında normalden daha uzun veya aralıklı plaklar kullanılarak kanin diş bölgesinde vidalama da yapılabilir. ARİF öncesinde manuel redüksiyon ile çoğu zaman redüksiyon elde edilip intermaksiller fiksasyon yapmaksızın plaklama yapılabilir. Literatürde bu teknik "Freehand (serbest el) tekniği" olarak da adlandırılmaktadır. (Goth et al., 2012).

Yaralanma öncesi okluzyon elde edilmesi durumunda kırık hattında ufak bir aralık kalsa bile pediyatrik mandibulanın adaptif kapasitesi nedeniyle kolayca tolere edilebilmektedir.

Pediyatrik Angulus, Ramus ve Corpus Fraktürlerinde Açık Redüksiyon Yaklaşımı

ARİF ramus fraktürlerinde zor olabilir. Korpus ve ramus bölgesindeki kırıklar mandibulanın diğer bölgelerine göre daha az büyüme problemlerine yol açar ve bu bölgenin kırıkları çoğu zaman monokortikal ve yaş ağaç kırığı şeklindedir. Eğer kırık hatları deplase ise tedavi dişlerin durumuna, çiğneme kaslarının kırığı hareketlendirme vektörüne göre (ve kırık hattındaki boşluğa göre değişebilmektedir. İMF ile uygulanacak elastik traksiyon distrakte olmuş korpus kırıklarında genellikle yeterlidir. Eğer konservatif olarak mandibula hizalanamıyorsa mandibula alt sınırında plaklama yapılabilir. (Zimmermann et al., 2005))

Sonuç olarak çocuk hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu nadir olsa da, cerrahi endikasyonun seçildiği ciddi deplase fraktürlerde TME` in ankilozundan ve kırığa bağlı gelişimsel yüz ve okluzyon deformitesinden korunmak ve gelişen dişlerin hasar görmesinden kaçınmak önemlidir.

PEDİYATRİK HASTALARDA UYGULANAN FİKSASYON YÖNTEMLERİ

Maksillofasial travmalarda fiksasyon yaparken, postoperatif dönemde en iyi düzelmeyi elde etmek ve çene fonksiyonlarını yeniden kazandırmak için okluzyonun doğru olarak sağlanması gereklidir. Dişler, alveolar prosesle maksilla ve mandibulanın ana yapılarıyla önemli bir ilişki taşıdığından ve bu ilişki sıkı olduğu için normal intermaksiller oklüzyonun sağlanması ve oluşturulması, dişlere tutunan kemik fragmanlarının da göreceli olarak normal ilişkide olmasını gerektirir. (N. L. Rowe & Williams, 1985) Crawley et al., 1997).

Travmanın oluş şekli ve hastanın önceki tıbbi öyküsü yaklaşımda büyük önem taşır. Örneğin tıbbi öyküsünde epilepsi, malnutrisyon veya temporomandibüler eklemler artrit gibi sorunlar olan bir hastada maksillomandibüler fiksasyon tercih edilmez. (Montgomery & Brown, 1996) (Stacey et al., 2006).

İmmobilizasyon ve fiksasyon, IMF veya internal iskeletsel fiksasyon ya da bunların kombinasyonu yoluyla sağlanabilmektedir. Daha küçük yaştaki çocuklarda IMF'ye gerek kalmaması için sirkum-mandibüler tel yardımıyla bir akrilik splint mandibulaya yerleştirilir. IMF kullanıldığında çocuklarda daha az ankraj alınacak diş bulunması nedeniyle erişkinlere göre daha zor uygulama yapılmaktadır. Ayrıca, primer dişlerin ya da genç daimi dişlerin kron yapısı interdental tellerin ve ark barlarının fiksasyonu için yeterince elverişli olmamaktadır.

Tedavi için ARİF seçildiğinde, mandibulanın inferior kenarına bir mini plak yerleştirilerek mini vidalar gelişmekte olan diş germelerinden uzağa yönlendirilebilir. Bugün, eriyebilen osteosentez plakları ile ARİF çocuklarda artan sıklıkla kullanılmaktadır. Bu eriyebilir materyaller radyodiagnostik tekniklerle karışmamakta ve yeterli stabilite ve mandibulanın başlangıç kemik iyileşmesini, rezorpsiyonunu ve vücuttan atılmasını garantilemektedir. (Aizenbud et al., 2008). Metalik fiksasyon plakları ise çıkarılması gerektiğinde gereken ikinci cerrahi hastaya hem maddi yük getirmekte hem de fiziksel ve psikolojik travma yaratmaktadır.

Bilinen bu tekniklere rağmen, literatür genç yaşta görülen mandibüler fraktürlerde immobilizasyon süresi, azalan müküller atrofi ve daha iyi oral hijyen sebebiyle konservatif tedavi yöntemlerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. TME'in ankilozundan korunmak için immobilizasyon periyodu kısa tutulmaktadır. Ek olarak, mandibular açma gibi fiziksel egzersizler de mutlaka yaptırılmalıdır. (Siegel et al., 1991).

Kırık tedavisinde immobilizasyon için en çok kullanılan metotlardan olan ark barları ve eyelet telleri ile IMF, çocuklarda görülen mandibüler gövde kırıklarında kapalı redüksiyon için kullanılan aytıtlardır. (Tanaka et al., 1993) (Amaratunga, 1988; Kaban, 1993) Fakat süt ve karışık dişlenme dönemindeki hastalarda kısa kron boyları nedeniyle uygulanması çok zordur ve süt dişlerinin kökleri paslanmaz çelik ligatürlerin oluşturduğu kuvveti

tolere edememektedir. (1Nandlal B, 1999) (Wu et al., 2012) ve IMF, basınca maruz kalmış primer dişlerde avulsiyon yapma riski taşımaktadır. Ayrıca süt dişlerindeki kolay aşınma, diş köklerindeki rezorpsiyon ile bir araya geldiğinde ankraj bölgesinin kaybına sebep olmaktadır. (Kaban, 1993) Kısmi erupte olmuş daimi dişler ise pediyatrik yumuşak kemikte henüz yeterli stabiliteye ulaşamamıştır. (Kaban, 1993)

Ortodontik braketlerin yerleştirilmesi ve elastik traksiyon uygulaması bir diğer yöntemdir ancak dişlerde uzama yaratmaması için (Hariharan & Nandlal, 2012) splintlerle birlikte kullanılabilir. (Magennis & Craven, 1990; Wu et al., 2012)

Bir diğer metot olan akrilik splintler umut verici bir konservatif methodu olabilir. (Boffano et al., 2012; Hariharan & Nandlal, 2012; Hegab, 2012) Fraktüre mandibulanın remodellingi (özellikle kondiler proses) splintin posterior yüksekliğinin rehberliğinde devam eder. Yapımı kolay ve atravmatiktir ve diş germlerine zarar verme riski yoktur. Fakat yapımı için ölçü, uygulama ve çıkarma için üç prosedür gereklidir. (Hegab, 2012)

Prefabrik akrilik splint kullanımı da bazı araştırmacılar tarafından önerilmektedir. Bu splintler açık redüksiyon ve IMF tekniğine göre maliyet, uygulama ve çıkarma kolaylığı, operasyon zamanının azaltılması, iyileşme sırasında maksimum stabilite, komşu anatomik yapılara minimal travma ve genç hastalar için rahatlık sağlaması gibi avantajlara sahiptir.

Diğer bir yöntem olan IMF `de titanyum mini vidaların kullanımı, manipulasyonu ve idamesi kolay olan bir yöntemdir, fakat mini vidaların diş kök ve germlerine zarar verme riski akılda tutulmalıdır. (Wu et al., 2012)

Fraktürlerin tedavisinde bir takım ortodontik aygıtlardan da yararlanılabilir. IMF için modifiye ortodontik braketlerin kullanılması (Magennis & Craven, 1990); fraktürlerin fiksasyonunda ortodontik rezinler (Chen, & Chen, 1990); sabit ortodontik braketler ile birlikte ortodontik elastiklerin kombine kullanımı ile mandibuler fraktürün bir bölgesinden diğerine komprese olmuş horizontal kuvvetlerin iletilmesinin sağlanması (Gawelin, & Thor, 2005) ve süt 2. molarlara uygulanan ortodontik bantların bukkal ve lingualine lehimlenen paslanmaz çelik tellerden modifiye ortodontik splint aygıtının fraktüre bölgeye uygulanması (Aizenbud et al., 2008) bunlardan bazılarıdır.

KOMPLİKASYONLAR

Postoperatif komplikasyonlar çocuklarda osteojenik potansiyel, hızlı iyileşme oranları ve rijit internal fiksasyon ve açık redüksiyon ihtiyacının az olması nedenleri ile yetişkinlere göre daha az görülmektedir. Yine de çocuklar, daimi diş hasarı, kırık hattına gelen dişlerin kaybı ile gelişebilecek okluzyondaki dengesizlikler, TME disfonksiyonu (kalıcı sublüksasyon, ses ve ağrı, limitli kondiler translasyon, ağız açma sırasında deviasyon veya ankiloz vb.) ve büyüme bozuklukları (sekonder orta yüz deformiteleri, mandibuler hipoplazi veya asimetri), kırık sonrası oluşabilecek tam veya kısmi ankiloz

bağlı asimetrik yüz gelişimi gibi geç dönem komplikasyonlar oluşabilme ihtimali nedeniyle uzun süre monitorize edilmelidir.

Pediyatrik fasial fraktürler sonrası malokluzyon görülmesi nadirdir (Gussack et al., 1987). Malokluzyon oluşumu, alveoler fraktürler sonrası kısa fiksasyon süresi ve kondiler fraktür sonrası büyüme anormallikleri ile ilişkilendirilmektedir. (McGraw & Cole, 1990; Tanaka et al., 1993)) Bu vakalarda, etkilenmemiş kısımda meydana gelene kompensatuar büyüme sonucu, aşırı büyüme ile birlikte görülen kompensatuar büyüme (%30'unda) veya displastik az büyüme (%22'sinde), simetrik mandibulaya göre (%48) daha sıktır.

Büyüme bozuklukları TME fraktürlerinin %15'inde rapor edilmiş ve bunların çoğunlukla intrakapsüler kondiler yaralanmalar sonucu oluştuğu rapor edilmiştir ve çoğunlukla 2,5 yaşından daha küçük çocuklarda görülmektedir ((Gussack et al., 1987).

KAYNAKÇA

1. Nandlal B, T. A., Utreja AK, Chari PS, Raghunathan N. . (1999). Effects of variation of the timing of palatal repair on nasality of speech in complete cleft lip and palate children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 17(4):146-9.
2. Adekeye, E. (1980). Pediatric fractures of the facial skeleton: a survey of 85 cases from Kaduna, Nigeria. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*, 38(5), 355-358.
3. Ahrendt, D., Swischuk, L., & Hayden, C. (1984). Incomplete (bending?) fractures of the mandibular condyle in children. *Pediatric radiology*, 14(3), 140-141.
4. Amaratunga, N. d. S. (1988). Mandibular fractures in children—a study of clinical aspects, treatment needs, and complications. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(8), 637-640.
5. Arbogast, K. B., Durbin, D. R., Kallan, M. J., Menon, R. A., Lincoln, A. E., & Winston, F. K. (2002). The role of restraint and seat position in pediatric facial fractures. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 52(4), 693-698.
6. Bamjee, Y., Lownie, J., Cleaton-Jones, P., & Lownie, M. (1996). Maxillofacial injuries in a group of South Africans under 18 years of age. *British journal of oral and maxillofacial surgery*, 34(4), 298-302.
7. Blevins, C. (1961). Fractures of the mandibular condyloid process: results of conservative treatment in 140 patients. *J. Oral. Surg., Anesth. & Hosp. Dent. Serv.*, 19, 392-407.
8. Boffano, P., Roccia, F., Schellino, E., Baietto, F., Gallesio, C., & Berrone, S. (2012). Conservative treatment of unilateral displaced condylar fractures in children with mixed dentition. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(5), e376-e378.
9. Chacon, G. E., Dawson, K. H., Myall, R. W., & Beirne, O. R. (2003). A comparative study of 2 imaging techniques for the diagnosis of condylar fractures in children. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 61(6), 668-672.
10. Chan, J., Putnam, M. A., Feustel, P. J., & Koltai, P. J. (2004). The age dependent relationship between facial fractures and skull fractures. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 68(7), 877-881.
11. Choi, J., Oh, N., & Kim, I.-K. (2005). A follow-up study of condyle fracture in children. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 34(8), 851-858.
12. Cole, P., Kaufman, Y., Izaddoost, S., Hatef, D. A., & Hollier, L. (2009). Principles of pediatric mandibular fracture management. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 123(3), 1022-1024.
13. Crean, S. J., Sivarajasingam, V., & Fardy, M. (2000). Conservative approach in the management of mandibular fractures in the early dentition phase. A case report and review of the literature. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 10(3), 229-233.
14. Crockett, D. M., Mungo, R. P., & Thompson, R. E. (1989). Maxillofacial trauma. *Pediatric Clinics of North America*, 36(6), 1471-1494.
15. De Riu, G., Gamba, U., Anghinoni, M., & Sesenna, E. (2001). A comparison of open and closed treatment of condylar fractures: a change in philosophy. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 30(5), 384-389.
16. Dimitroulis, G. (1997). Condylar injuries in growing patients. *Australian dental journal*, 42(6), 367-371.
17. Ellis, E., & Throckmorton, G. (2000). Facial symmetry after closed and open treatment of fractures of the mandibular condylar process. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 58(7), 719-728.
18. Farronato, G., Grillo, M. E., Giannini, L., Farronato, D., & Maspero, C. (2009). Long-term results of early condylar fracture correction: case report. *Dental Traumatology*, 25(3), e37-e42.

19. Ferreira, P. C., Amarante, J. M., Silva, A. C., Pereira, J. M., Cardoso, M. A., & Rodrigues, J. M. (2004). Etiology and patterns of pediatric mandibular fractures in Portugal: a retrospective study of 10 years. *Journal of Craniofacial Surgery*, 15(3), 384-391.
20. Gianni, E., Bruno, E., Farronato, G., & Gianni, A. (1990). The Temporomandibular Joint: Diagnostic-Functional Aspects *Pathophysiology of Head and Neck Musculoskeletal Disorders* (Vol. 7, pp. 38-45): Karger Publishers.
21. Gilhuus-Moe, O. (1969). *Fractures of the mandibular condyle in the growth period*: Universitetsforlaget.
22. Gussack, G. S., Luterman, A., Powell, R. W., Rodgers, K., & Ramenofsky, M. L. (1987). Pediatric maxillofacial trauma: unique features in diagnosis and treatment. *The Laryngoscope*, 97(8), 925-930.
23. Güven, O., & Keskin, A. (2001). Remodelling following condylar fractures in children. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 29(4), 232-237.
24. Hariharan, V., & Nandlal, B. (2012). Esthetic Splint-A Novel Concept for the Management of Bilateral Condylar fracture. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 37(1), 19-24.
25. Hegab, A. (2012). Management of mandibular fractures in children with a split acrylic splint: a case series. *British journal of oral and maxillofacial surgery*, 50(6), e93-e95.
26. Holland, A. J., Broome, C., Steinberg, A., & Cass, D. (2001). Facial fractures in children. *Pediatric emergency care*, 17(3), 157-160.
27. Hovinga, J., Boering, G., & Stegenga, B. (1999). Long-term results of nonsurgical management of condylar fractures in children. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 28(6), 429-440.
28. Iida, S., & Matsuya, T. (2002). Paediatric maxillofacial fractures: their aetiological characters and fracture patterns. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 30(4), 237-241.
29. Imahara, S. D., Hopper, R. A., Wang, J., Rivara, F. P., & Klein, M. B. (2008). Patterns and outcomes of pediatric facial fractures in the United States: a survey of the National Trauma Data Bank. *Journal of the American College of Surgeons*, 207(5), 710-716.
30. Jaber, M. A., & Porter, S. R. (1997). Maxillofacial injuries in 209 Libyan children under 13 years of age. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 7(1), 39-40.
31. Jamerson, R., & White, J. (1990). Management of pediatric mandibular fractures. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*, 142(3), 11-13.
32. Kaban, L. B. (1993). Diagnosis and treatment of fractures of the facial bones in children 1943-1993. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 51(7), 722-729.
33. Kahl-Nieke, B., Fischbach, R., & Gerlach, K. (1994). CT analysis of temporomandibular joint state in children 5 years after functional treatment of condylar fractures. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 23(6), 332-337.
34. Kalia, V., & Singh, A. (2008). Greenstick fracture of the mandible: A case report. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 26(1), 32.
35. Kim, S. H., Lee, S. H., & Cho, P. D. (2012). Analysis of 809 facial bone fractures in a pediatric and adolescent population. *Archives of plastic surgery*, 39(6), 606.
36. Lallier, M., Bouchard, S., St-Vil, D., Dupont, J., & Tucci, M. (1999). Falls from heights among children: a retrospective review. *Journal of pediatric surgery*, 34(7), 1060-1063.
37. Li, Z., Zhang, W., Li, Z. B., & Li, J. R. (2010). Mechanism in favorable prognosis of pediatric condylar fractures managed by closed procedures: an experimental study in growing rats. *Dental Traumatology*, 26(3), 228-235.

38. Lloyd, T., Nightingale, C., & Edler, R. (2001). The use of vacuum-formed splints for temporary intermaxillary fixation in the management of unilateral condylar fractures. *British journal of oral and maxillofacial surgery*, 39(4), 301-303.
39. Magennis, P., & Craven, P. (1990). Modification of orthodontic brackets for use in intermaxillary fixation. *British journal of oral and maxillofacial surgery*, 28(2), 136-137.
40. McGraw, B. L., & Cole, R. R. (1990). Pediatric maxillofacial trauma: age-related variations in injury. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 116(1), 41-45.
41. Miller, R. I., & McDonald, D. K. (1986). Remodeling of bilateral condylar fractures in a child. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 44(12), 1008-1010.
42. Montgomery, W., & Brown, M. (1996). Facial Fractures. *Surgery of the Upper Respiratory System, 3rd Edition*. Baltimore: Williams & Wilkins, 371-441.
43. Munante-Cárdenas, J. L., Olate, S., Asprino, L., de Albergaria Barbosa, J. R., de Moraes, M., & Moreira, R. W. (2011). Pattern and treatment of facial trauma in pediatric and adolescent patients. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22(4), 1251-1255.
44. Posnick, J. C., Wells, M., & Pron, G. E. (1993). Pediatric facial fractures: Evolving patterns of treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 51(8), 836-844.
45. Ramba, J. (1985). Fractures of facial bones in children. *International journal of oral surgery*, 14(6), 472-478.
46. Rowe, N. (1969). Fractures of the jaw in children. *J. oral Surg.*, 27, 497-507.
47. Rowe, N. L., & Williams, J. L. (1985). *Maxillofacial injuries*: Churchill Livingstone.
48. Sahn, G., & Witt, E. (1989). Long-term results after childhood condylar fractures. A computer-tomographic study. *The European Journal of Orthodontics*, 11(2), 154-160.
49. Singh, D. J., & Bartlett, S. P. (2004). Pediatric craniofacial fractures: long-term consequences. *Clinics in plastic surgery*, 31(3), 499-518.
50. Smartt Jr, J. M., Low, D. W., & Bartlett, S. P. (2005). The pediatric mandible: I. A primer on growth and development. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 116(1), 14e-23e.
51. Stacey, D. H., Doyle, J. F., Mount, D. L., Snyder, M. C., & Gutowski, K. A. (2006). Management of mandible fractures. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(3), 48e-60e.
52. Strobl, H., Emshoff, R., & Röthler, G. (1999). Conservative treatment of unilateral condylar fractures in children: a long-term clinical and radiologic follow-up of 55 patients. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 28(2), 95-98.
53. Stylogianni, L., Arsenopoulos, A., & Patrikiou, A. (1991). Fractures of the facial skeleton in children. *British journal of oral and maxillofacial surgery*, 29(1), 9-11.
54. Takenoshita, Y., Ishibashi, H., & Oka, M. (1990). Comparison of functional recovery after nonsurgical and surgical treatment of condylar fractures. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 48(11), 1191-1195.
55. Tanaka, N., Uchide, N., Suzuki, K., Tashiro, T., Tomitsuka, K., Kimijima, Y., & Amagasa, T. (1993). Maxillofacial fractures in children. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 21(7), 289-293.
56. Thaller, S. R., & Huang, V. (1992). Midfacial fractures in the pediatric population. *Annals of Plastic Surgery*, 29(4), 348-352.
57. Thorén, H., Iso-Kungas, P., Iizuka, T., Lindqvist, C., & Törnwall, J. (2009). Changing trends in causes and patterns of facial fractures in children. *Oral*

- Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107(3), 318-324.
58. Troulis, M. J., & Kaban, L. B. (2001). Endoscopic approach to the ramus/condyle unit: clinical applications. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 59(5), 503-509.
59. Wu, Y., Long, X., Fang, W., Li, B., Cheng, Y., Deng, M., . . . Gong, Z. (2012). Management of paediatric mandibular condylar fractures with screw-based semi-rigid intermaxillary fixation. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 41(1), 55-60.
60. Wymann, N. M. E., Hölzle, A., Zachariou, Z., & Iizuka, T. (2008). Pediatric craniofacial trauma. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 66(1), 58-64.
61. Zachariades, N., Papavassiliou, D., & Koumoura, F. (1990). Fractures of the facial skeleton in children. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 18(4), 151-153.
62. Zimmermann, C., Troulis, M., & Kaban, L. (2005). Pediatric facial fractures: recent advances in prevention, diagnosis and management. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 34(8), 823-833.

RADYASYON PNÖMONİSİ

Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR ¹



¹ Dr. Öğretim Üyesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ad.

Radyasyon pnömonisi (RP) toraks veya üst batin bölge yerleşimli tümörlerin radyoterapi (RT) ile tedavisi sonrasında gelişen önemli bir toksisitedir. Akciğer kanseri başta olmak üzere, gastro-özefajial tümörler, lenfoma, meme kanseri, tüm vücut ışınlamaları (TBI), mediasten yerleşimli tümörlere RT uygulaması sonrasında akciğerde pnömoni veya fibrozis gibi hasar oluşabilir. Tedavi süresince veya tedaviden sonraki erken veya geç dönemde gözlenebilmektedir. Sıklıkla 2-6.ay arasında görüldüğü bildirilmekle birlikte bu süre 18. aya kadar da uzayabilmektedir.ⁱ Nefes darlığı, kuru öksürük, subfebril ateş en sık görülen semptomlar arasında yer almaktadır. Başta enfeksiyonlar olmak üzere, kronik akciğer hastalıkları, kardiyak problemlerle de karışabilmektedir.

Akciğer radyosensitif bir organdır. Radyasyona maruz kalan akciğer dokusunda, yanıt olarak geçici inflamatuvar olaylar görülür. Bunlar, ödem, epitel dejenerasyonu ve rejenerasyonu, alveollerin bronşiyal epitel tarafından istila edilmesi, endotelin dökülmesi, mikrovasküler hasar ve atelektazi şeklindedir.ⁱⁱ Direkt veya indirekt olarak serbest radikaller aracılığı ile gerçekleşir.ⁱⁱⁱ TGFβ1, TNF-α, IL-1 ve IL-6 RP gelişiminden sorumlu tutulan faktörlerdir.^{iv,v} Bazen bu hasar tamir edilemez ve ileri derecede akciğer hasarı ile sonuçlanabilir. Borst ve arkadaşları, RT sonrası 3 ay gibi kısa bir sürede ilk olarak FEV1'de ekspiratuvar hacimde azalma olduğunu ve sonrasında bu azalmanın 18-36 ay' a kadar devam ettiğini tespit etmişlerdir.^{vi} Bu azalmayı da ortalama akciğer dozu ve KOAH gibi alta yatan bir akciğer hastalığı ile ilişkilendirmişlerdir. RP'den etkilenen bir diğer önemli parametre akciğerlerin difüzyon kapasitesidir (DLCO). Işınlanan normal akciğer volümünün her %1'lik artışında total akciğer kapasitesinde %0.8, DLCO'da %1.3 kayıp oluşturmaktadır. Solunum fonksiyonunda gelişen bu değişiklikler, tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir.^{vii}

Akciğerde oluşan hasar sadece radyolojik tetkiklerde sınırlı kalıp asemptomatik seyredebileceği gibi ileri derecede olup ölüme bile sonlanabilmektedir. Tablo 1'de RTOG/EORTC tarafından geliştirilen pnömoni toksisite skorlaması yer almaktadır.^{viii}

Tablo 1: RTOG/EORTC- Radyasyon Pnömonisi Toksisite Kriterleri

1	Asemptomatik/kuru öksürük/Radyografik bulgular
2	Orta derecede semptomatik/ciddi öksürük/ateş
3	Ciddi derecede semptomatik
4	Ciddi respiratuvar yetmezlik/sürekli oksijen-ventilasyon ihtiyacı
5	Ölüm

RP oluşum zamanı ve ciddiyeti, hastaya (yaş, performans, sigara, kronik obstruktif akciğer hastalığı, interstiyel akciğer hastalığı) ve tedaviye (RT dozu, volümü, kemoterapi, hormonoterapi) bağlı bazı faktörlerle değişmektedir. Alan hacmi $\geq 200\text{cm}^2$ olan hastalarda pnömoni riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış tesbit edilmiştir.^{ix} Alt lob yerleşimli tümörlerde de tedavi edilen AC hacminin daha büyük olması nedeniyle

pnömoni riskinin oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. Meme kanseri tanısıyla RT alan hastalarda lenfatik ışınlama ile RP riski %1'den %4'e yükselmektedir.^x Genellikle, RT tamamlandıktan sonra 4-9 ayda ortaya çıkmaktadır. TBI' da majör doz sınırlayıcı toksisite akciğer hasarıdır. Toplam doz, fraksiyonasyon, doz oranı ve koruyucu blok kullanımı gibi faktörler akciğerde hasar gelişiminde önemlidir. Erken dönemde RP, geç dönemde daha çok fibrozis şeklinde kendini gösterir. Tek fraksiyon TBI uygulamalarında, fraksiyone şemalara göre riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (%26, %15)^{xi}

Pnömoni gelişimi ile bazı dozimetrik parametreler arasında korelasyon olduğu bilinmektedir. Graham ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmalarında, 20 Gy'den fazla doz alan AC hacminin (V20) radyasyon pnömonisi gelişim riskini değerlendirmede yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.^{xii} Sonraki yıllarda Rodrigues ve arkadaşları da, ortalama AC dozu (MLD) ve V20 başta olmak üzere, V5, V13, V25, V30'u pnömoni riski açısından önemini vurgulamışlardır.^{xiii}

Ardışık veya eş zamanlı kemoterapi uygulamaları RP riskini arttıran bir başka faktördür. Kemoradyoterapi (CRT) sonrası RP gelişim riski %15-40 civarındadır.^{9,13} Fatal pnömoni riski ise yaklaşık olarak sadece RT ile %2, CRT ile %5 'dir.^{xiv,xv} Marks ve arkadaşlarının bir çalışmasında, V20≤30-35, MLD≤20-23 olması halinde semptomatik RP gelişim riskinin %20 veya daha az olacağı ifade edilmiştir.^{xvi} Önceden radyolojik interstisyel AC hastalığının varlığı ve sigara kullanım öyküsü grade 3 ve üzeri RP riskini arttırmaktadır.^{xvii} Literatürde, toksisiteyi azaltarak hedef volümde iyi bir doz dağılımı sağlamak amacıyla IMRT ve 3DCRT tekniklerini karşılaştıran pek çok çalışma yer almaktadır. Chun ve arkadaşları, IMRT tekniği ile grade 3 ve üzeri RP gelişim riskinin %7.9'dan %3.5'a düştüğünü belirtmişlerdir.^{xviii} Özellikle tedavi hacmi median 460ml'den fazla olan tümörlerde bu etki daha belirgindi. Günümüzde AC kanserinde SBRT (Stereotactic body radiation therapy) kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Çalışmalarda, SBRT sonrası tedavi gerektiren RP riski %9-28 olarak bildirilmektedir.^{xix,xx} Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde AC kanseri tanısıyla SBRT uygulanan hastalarda PTV>145cm³, MLD≥4.7Gy, V5≥26.8, V10>12, V20≥5.8 ise RP riskinin arttığı belirtilmektedir. Özellikle de V5, V20 değerleri majör risk faktörü olarak gösterilmektedir. SBRT' nin, interstisyel akciğer hastalığı varlığında ileri derecede RP için yüksek risk oluşturduğu ve endikasyon koyarken çok dikkatli karar verilmesi gerektiği vurgulanmıştır.^{xxi} Ancak, KOAH varlığında böyle bir risk artışı olmadığı belirtilmiştir.

RP genellikle asemptomatik (Grade 1) olup tedavi gerektirmez. Semptomatik olması halinde 40-60mg/gün oral kortikosteroid ve/veya bronkodilatör ajanlar, oksijen desteği, antitusif, dekonjestan ajanlar, ventilasyon desteği gerekebilir.

Rutinde, klinik uygulamamızda semptomatik pnömoniyi oldukça az görmekteyiz. Özellikle gelişmiş teknolojik cihazlar sayesinde daha küçük tedavi volümü, nefes adaptasyon teknikleri ile akciğeri daha iyi kontrol altına alabilmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Perez, Brady. Principles and practice of radiation oncology. Sixth Edition. Lippincott Williams 2013.
2. Trott, K.R.; Herrmann, T.; Kasper, M. Target cells in radiation pneumopathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 58, 463-469.
3. Wade, M.; Li, Y.-C.; Wahl, G.M. MDM, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 2013, 13, 83-96.
4. Wang J, Qiao XY, Lu FH, Zhou ZG, Song YZ, Huo JJ, Liu X. TGF-beta1 in serum and induced sputum for predicting radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer after radiotherapy. *Chin J Cancer* 2010; 29: 325-29.
5. Rube CE, Wilfert F, Palm J, König J, Burdak-Rothkamm S, Liu L, et al. Irradiation induces a biphasic expression of pro-inflammatory cytokines in the lung. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 442-8.
7. Borst, G.R.; De Jaeger, K.; Belderbos, J.S.A.; Burgers, S.A.; Lebesque, J. V Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 62, 639-644.
8. De Jaeger, K.; Seppenwoolde, Y.; Boersma, L.J.; Muller, S.H.; Baas, P.; Belderbos, J.S.A.; Lebesque, J.V. Pulmonary function following high-dose radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 55, 1331-1340.
9. Cox, J.D.; Stetz, J.; Pajak, T.F. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, 31, 1341-1346
10. Yamada M, Kudoh S, Hirata K, Nakajima T, Yoshikawa J. Risk factors of pneumonitis following chemoradiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer.* 1998 Jan;34(1):71-5.
11. Rothwell RI, Kelly SA, Joslin CA Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer. *Radiother Oncol.* 1985 Aug;4(1):9-14
12. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Appelbaum FR, Clift RA, Doney K, Sanders JE, Witherspoon RP, Thomas ED. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 1986 Dec;1(2):151-7
13. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep 1;45(2):323-9.
14. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer--a systematic review. *Radiother Oncol.* 2004; 71:127-138.
15. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:444-50.
17. Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, et al. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7:177-82.
18. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl):S70-6.
19. Li F, Zhou Z, Wu A, Cai Y, Wu H, Chen M, Liang S. Preexisting radiological interstitial lung abnormalities are a risk factor for severe radiation

- pneumonitis in patients with small-cell lung cancer after thoracic radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2018 May 2;13(1):82.
20. Chun, S.G.; Hu, C.; Choy, H.; Komaki, R.U.; Timmerman, R.D.; Schild, S.E.; Bogart, J.A.; Dobelbower, M.C.; Bosch, W.; Galvin, J.M.; et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 56–62.
 21. Ong CL, Palma D, Verbakel WF, et al. Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): planning considerations and early toxicity. *Radiother Oncol* 2010;97:431-6.
 22. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, et al. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. *World J Radiol* 2014;6:708-15.
 23. Doi H, Nakamatsu K, Nishimura Y. Stereotactic body radiotherapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and interstitial pneumonia: a review. *Int J Clin Oncol.* 2019 Apr 1.

NEDEN KANSER OLMUYORLAR?

Emine YAĞCI ¹, Cansu ÖZBAYER ², Hülyam KURT ³



¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi.
³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Dünyada her yıl 14 milyon insana kanser teşhisi koyulmakta ve her yıl 8.8 milyon insan kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bunun anlamı şudur: saat başı yaklaşık 1000 insan kanser sebebiyle yaşamını yitirmektedir. Öngörülere göre 2030 yılına kadar her yıl 22 milyondan fazla kişiye kanser tanısı konacak ve 14 milyon insan kanser nedeni ile hayatını kaybedecektir (Stewart & Wild, 2017).

Kanser hücreleri; sürekli proliferatif sinyallere sahip, büyüme baskılayıcılardan kaçabilen, hücre ölümüne direnen, replikatif ölümsüzlüğü sağlayan, anjiyogenezi indükleyebilen ayrıca invazyon ve metastaz yeteneğine sahip ölümsüz hücrelerdir (Hanahan & Weinberg, 2011).

Günümüz kanser araştırmaları temel olarak normal bir hücrenin nasıl malign hale geldiğini araştırmaya, tedavi edici ya da önleyici stratejilerin geliştirilmesine odaklanmıştır. Peki ya hiç kanser olmasaydık? Kanser direncine sahip canlılar var mı? Var ise bunu hangi mekanizma ile gerçekleştiriyorlar?

Karşılaştırmalı biyoloji, uzun ömür ve kansere direnç mekanizmalarını anlamak için güçlü bir araç sağlar. Bu doğrultuda vahşi hayvanlarda kanser hakkında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, birkaç türün aşırı derecede kansere dirençli olduğu rapor edilmiştir. Bu türler; çıplak kör fare, fil ve Grönland balinasıdır (Seluanov, Gladyshev, Vijg, & Gorbunova, 2018).

Kansere dirençli farklı türler, farklı anti-kanser mekanizmalar geliştirmiştir ve tüm genom sekansındaki son gelişmeler, olağanüstü uzun ömürlü hayvanlarda uzun ömür ve kanser direncinden sorumlu olan genleri ve yolları tanımlamak için yeni yollar açmaktadır (Gorbunova, Seluanov, Zhang, Gladyshev, & Vijg, 2014).

Fillerdeki anti-kanser mekanizma nedir?

Filler insanlardan çok daha fazla hücre sayısına ve çok daha uzun bir ömre sahiptirler. Bununla birlikte kansere yakalanma oranı insanlara göre oldukça düşüktür. Fil popülasyonunun yalnızca %5'i kanser nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Her beş insandan birinin kanser nedeniyle hayatını kaybettiği düşünüldüğünde bu son derece azdır. Yapılan araştırmalarda fillerin kansere karşı direnme mekanizmasının fil genomlarında yer alan çok sayıda "kansere karşı direnç mekanizması" nedeniyle olduğu bildirilmiştir.

2016 yılında Chicago ve Nottingham Üniversitesinde yapılan bir çalışmada fil, goril, maymun, fare, tavşan, domuz, köpek, panda, armadillo, opossum türlerinde evrimci bir yaklaşımla p53 kopyaları araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda araştırılan tüm hayvanlarda en az bir p53 kopyası olduğu ve birkaçında p53 retrojeni olarak bilinen ekstra kopyaların bulunduğu belirlenmiştir. Yaşayan en büyük kara memelisi olan Afrika Fillerinin genomunda p53 genine ait 19-20 kopya saptanmış ve fillerdeki p53 retrojenlerinin birçoğunun da transkribe olduğu, böylece de hücre DNA'sı hasar aldığı anda p53 sinyal yolağı ile apoptozun indüklenmesi aracılığıyla

kansere karşı direncin sağlandığı görüşü doğrulanmıştır. Bu çalışmada kopya sayısındaki artış ile vücut büyüklüğü de ilişkilendirilmiş olup bu süreç genotoksik strese karşı evrimsel bir süreç olarak değerlendirilmiştir. İnsan genomunda bir p53 geni olduğu düşünüldüğünde fil populasyonunun kansere direncinin insan ırkına göre bu denli düşük olması p53 kopyaları ile açıklanmıştır (Sulak et al., 2016).

Yaşayan en büyük canlılar: Balinalarda durum ne?

Filler gibi balinalar da oldukça büyük beden kitlesine sahip hayvanlardır. Büyük gövdeli ve/veya uzun ömürlü hayvan türleri, fazla sayıda hücreyi koordine etmek için ek tümör baskılayıcı mekanizmalar geliştirmiştir. Ayrıca, birçok büyük hayvan da uzun ömürlüdür ve bu nedenle ömürleri boyunca kansere karşı ek korumaya ihtiyaç duyar. Ancak, vücut kitleleri filler ve balinalar gibi 5-10 kg'dan bin kat daha büyük olan hayvanlarda hangi ilave tümör baskılayıcılar geliştiği henüz bilinmemektedir (Seluanov et al., 2018).

İlginç bir şekilde, en uzun ömürlü balina olan Grönland balinası da dahil olmak üzere birçok balina geninin sekanslanıp tanımlanması, fillerde olduğu gibi tümör protein p53 (TP53)'ün benzer kopyalarını ortaya çıkarmamıştır. Bu nedenle balinaların, fillerde veya insanlarda bulunmayan yeni antikanser adaptasyonlarını geliştirdiği düşünülmektedir (Seluanov et al., 2018).

Grönland balinası (*Balaena mysticetus*), maksimum yaşam süresinin 211 yıla ulaştığı yeryüzündeki en uzun ömürlü memelidir. Karşılaştırmalı genomik bir analizde, diğer kısa ömürlü balinalarla karşılaştırıldığında, Grönland balinasının genomunda, nükleotid eksizyon onarım genlerinden olan ERCC1, ERCC3 ve proliferatif hücre nüklear antijenleri (PCNA) gibi DNA onarım genlerinde benzersiz sekans değişikliklerini tanımlanmıştır (Gorbunova et al., 2014; Tian, Seluanov, & Gorbunova, 2017).

Hem ERCC1 hem de PCNA, DNA onarımında rol oynadığından, bu proteinler, mutasyon oranlarını düşürerek kanserden koruyabilir; bu nedenle balinalar, TP53'ün ek kopyalarına ihtiyaç duymayabilir, çünkü hücreleri kansere neden olan mutasyonlar biriktirmez ve pre-neoplastik bir aşamaya ulaşmaz (Seluanov et al., 2018).

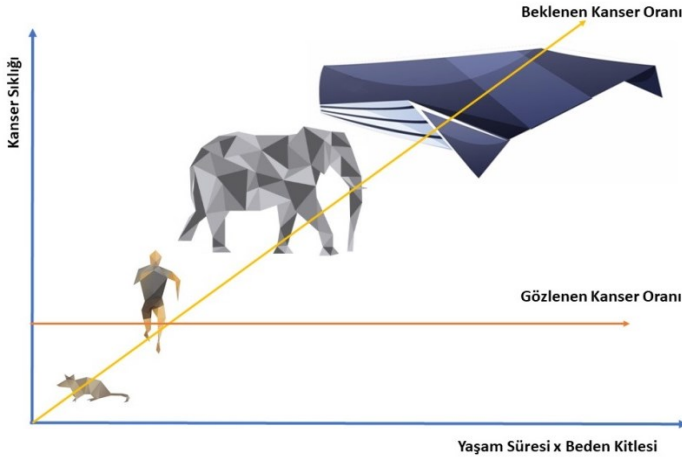
Vücut büyüklüğü ve kanser arasındaki muamma: Peto paradoksu

Çok hücreli bir organizmada, hücrelerin büyüme ve bölünmeyi içeren bir hücre döngüsünden geçmesi gerekir. Bir insan hücresi her bölündüğünde altı milyar baz DNA çiftini kopyalamalıdır ve kaçınılmaz olarak bazı hatalar meydana gelebilir. Bu hatalara somatik mutasyonlar denir. Bazı somatik mutasyonlar, hücre proliferasyonunu, DNA onarımını, apoptozu, telomer erozyonunu ve yeni kan damarlarının büyümesini kontrol eden ve karsinogenez üzerindeki normal kontrolleri bozan, genetik yollarda meydana gelebilir (Tollis, Boddy, & Maley, 2017).

Her bir hücre diğerleri ile benzer şekilde her hücre bölünmesinde mutajenlere maruz kaldığı için, bir hayvanın sahip olduğu hücre sayısı ile orantılı olarak kanser sıklığının arttığı varsayılmaktadır. Bu durumda daha büyük hayvanlarda daha fazla hücre bölünmesi olacağından ve daha fazla mutajene maruz kalacaklarından daha yüksek kanser sıklığına sahip olması beklenir (Dang, 2015).

Ancak sanılanın aksine mevcut veriler daha büyük hayvanların daha küçük olanlara göre kanserden daha fazla etkilenmediğini göstermekteydi. Vücut büyüklüğü (ve yaşam süresi) ile kanser riski arasında beklenmedik bir korelasyon eksikliği (ters orantı) vardır (Maciak & Michalak, 2015) (**Şekil 1**).

Vücut büyüklüğü ile kanser riski arasındaki bu korelasyon eksikliği, Peto'nun paradoksu olarak isimlendirildi. İnsanlardan 1000 kat daha fazla hücreye sahip olan hayvanlar artmış bir kanser riski sergilememekte, bu da doğal mekanizmaların insan hücrelerine göre 1000 kat daha etkili bir şekilde kanseri baskılayabildiğini düşündürmektedir (Caulin & Maley, 2011).



Şekil 1: Peto Paradoksu. Büyük gövdeli hayvanlar, modellerin öngördüğünden çok daha düşük kanser oranlarına sahiptir. Şekil, referans literatürlerden uyarlanarak tarafımızdan çizilmiştir (Gaughran, Pless, & Stearns, 2016; Tollis et al., 2017).

Filleri bu denli popüler yapan ekstra p53 kopyaları insanlar için bir umut olabilir mi?

2002 yılında yapılan bir araştırmada farelere birden fazla p53 geni aktarıldı. Kansere karşı direnç kazansalar da çok hızlı yaşlanmaya ve erken yaşta infertiliteye sahip olmaya başladılar. İç organlarından bazıları da

önemli oranda küçüktü. 2007 yılında devam eden aynı araştırmada bu kez tek p53 kopyası aktarıldı. Bu da daha önce gözlenen yan etkiler olmaksızın daha uzun bir yaşam süresi sağladı (García-Cao et al., 2002). Bu çalışmalar ile birlikte nutlin adı verilen anti-kanser ilaç çalışmaları hız kazandı.

P53 ve Nutlinler

Günümüze kadar oldukça fazla sayıda makalede, tümör baskılayıcı gen p53'ü insan kanserinde en önemli moleküllerden biri olduğu ortaya koyulmuştur. P53'ün ana işlevi, hücrelerin malign dönüşümüne karşı hücre savunmasını organize etmektir. Bu karmaşık rolde, p53, onkojenik stresin sonuçlarını en aza indirmek için çalışan bir sinyal iletim ağını, yani p53 yolağını koordine eder. P53, çeşitli hücresel stres faktörlerine yanıt olarak, hücre döngüsünün durmasını, apoptozu veya yaşlanmanın indüklenmesine yol açan güçlü bir transkripsiyon faktörüdür (Vassilev, 2007).

Mouse double minute 2 homolog (MDM2), p53'ü kendine bağlayarak ve bir ubikuitin E3 ligaz olarak çalışarak, p53 yolağını düzenler. Dolayısıyla MDM2'nin aşırı ekspresyonu, p53'ün hücre döngüsünü durdurma ve apoptozu indüklemeye kabiliyetini ortadan kaldırır. Bu nedendir ki, insan osteojenik sarkomlarının ve yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık % 30'unda, MDM2 geninin aşırı ekspresyonu olduğu bilinmektedir (Hu, Gilkes, Farooqi, Sebt, & Chen, 2006).

Nutlinler ise MDM2-p53 bağlantısından yola çıkarak MDM2'nin p53 bağlanmasını önleyen anti-kanser ilaçlardır (Hu et al., 2006; Vassilev et al., 2004). İlk kez Vassilev ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ve cisimidazolin analogları formundadır. Nutlin-1, nutlin-2 ve nutlin-3 olmak üzere üç formu bulunan nutlinler içinde Nutlin-3, anti-kanser çalışmalarında en çok kullanılan bileşiktir. Nutlinlerin temel etki mekanizması p53 ile MDM2 arasındaki etkileşimin bozulmasıdır. Normalde MDM2 p53'e bağlanarak p53'ün proteozomlara yönlendirilmesine ve orada parçalanmasına neden olur. Nutlinler ise MDM2 proteinlerine bağlanır, MDM2'nin p53'ü yıkıma neden olmasını önler ve p53'ün aktif kalmasını sağlar (Teoh, 2011; Vassilev et al., 2004).

Tarihin en amansız hastalığı ve okyanusun korkulu rüyaları: Köpek balıkları ve kanser

Hemen hemen tüm köpekbalıkları türlerinin, tümör oluşumu ve enfeksiyonlara karşı olağanüstü bir direnci olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalar köpekbalıklarında kansere yakalanma oranının çok düşük olduğunu, hatta köpekbalıklarında hiçbir kanser vakası kaydedilmediğini rapor etse de köpekbalıklarında bulunan katı tümörlerin tanımlandığı çalışmalar bulunmaktadır (Iannitti & Palmieri, 2010).

Köpekbalıklarındaki düşük kanser riski ve köpekbalığı ürünlerinin anti kanserojenik etki göstermeleri ile ilgili yaygın görüş sahip oldukları alkilgliseroller ile ilişkilendirilmiştir. Köpekbalığı karaciğerinin yanında

kemik iliği, kan plazması ve anne sütünde de bulunan alkilgliserollerin yalnızca antikanserijenik değil aynı zamanda radyasyona bağlı yan etkilerin tedavisi ve bağışıklık sistemini güçlendirme, yara iyileşmesi, solunum ve sindirim sistemi tedavisi üzerine de olumlu etkileri rapor edilmiştir.

Birkaç deneysel çalışmada, terapötik ilaçların merkezi sinir sistemine erişimini kolaylaştırmak için alkilgliserollerin kan beyin bariyerini açabilme yeteneğini göstermiştir.

1950'lerin başında Brohult ve ekibi lösemili çocuklar ile yaptıkları bir çalışmada dana kemik iliği ekstrelerinin beyaz kan hücrelerinin üretimini uyardığını gözlemledi. Bu bulguyu alkilgliseroller ile ilişkilendiren Brohult ve ark. alkilgliseroller ile ilgili bir dizi çalışma yaptı ve alkilgliserol uygulamasının radyasyon tedavisi sırasındaki ortaya çıkan beyaz hücreleri ve trombositlerdeki azalmanın şiddetini hafiflettiği ayrıca radyasyon tedavisinin ardından oluşan yaralanma insidansını da anlamlı olarak azalttığını belirledi (Brohult, 1963; Brohult, Brohult, Brohult, & Joelsson, 1977; Iannitti & Palmieri, 2010).

Alkilgliserollerin akciğer kanseri üzerine etkilerinin incelendiği deneysel bir çalışmada, alkilgliserol uygulanan farelerde metastaz %64 oranında azalmış ayrıca alkilgliserollerin anti-anjiogenik etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Pedrono et al., 2004). Sarkomalı farelerde yapılan bir diğer çalışmada yine alkilgliserollerin anti-anjiogenik etkileri vurgulanmıştır (Skopińska-Rózewska et al., 2003).

Konu ile ilgili yapılan çalışmalar köpekbalığı kıkırdağının memeliler ile karşılaştırıldığında 100 kat daha yüksek anti anjiyogenik etki gösterdiği ve bu etkinin yeni damar oluşumunu önleyerek tümör büyümesini baskılanmasını sağlayacağı belirtilmiştir.

Her ne kadar Norveç ve İsveç'in batı kıyılarında geleneksel olarak köpekbalığı karaciğeri yara iyileşmesi, solunum ve sindirim sistemi tedavisi için kullanılsa da, alkilgliserolün insanlar üzerindeki etkileri için kesin kanıt yoktur.

Uzun ömürlü buruşuk fareler: Çıplak kör fare (*Heterocephalus glaber*)

Heterocephalus glaber, çıplak kör fare adıyla da anılır. Doğu Afrika'nın Etiyopya, Kenya, Somali gibi kurak bölgelerinde yaşayan bir kemirici türüdür. Otlaklarda ve Doğu Afrika'nın savanlarındaki yeraltı tünellerinde yaşar (Jarvis & Sherman, 2002). Ciltleri çıplak veya tüsüzdür ve deri üzerinde çok kısa, hassas, saçak benzeri kıllar bulunur ve buruşuktur (Hetling et al., 2005; Kim et al., 2011; Sherman, Jarvis, & Alexander, 2017). Çıplak kör fareler, diğer kemirici türlerinden yaklaşık olarak dokuz kat daha uzun yaşarlar. Çıplak kör farelerin 30 yaşına kadar ulaştığı bilinmektedir ve bu bir kemirgen için bildirilen en uzun ömürdür (Buffenstein, 2008).

Çıplak kör fare kolonilerinin çok yıllık gözlemlerinde tek bir kanser insidansı bile tespit edilmemiştir. Yapılan bir çalışmada bu türde kanser

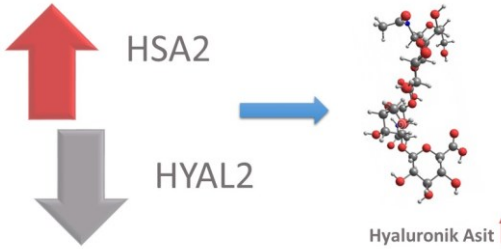
direncinden sorumlu bir mekanizma belirlenmiştir. Çıplak kör fare fibroblastları, insan ve fare hyaluronik asitinden 5 kat fazla miktarda hyaluronan salgılamaktadır (Tian et al., 2013).

Neden fazladan hyaluronan salgılamaktadırlar?

Yeraltı tünellerinde yaşayan bu canlılar gerekli cilt esnekliğini sağlamak için derilerinde yüksek oranda hyaluronan bulundurur. Deri üzerinde tüylere sahip olmadıkları için yeraltında tünel kazarken derileri yüksek miktarda strese maruz kalır. Bu sebeple esnek bir deriye sahip olmasalardı kendilerini yaralamadan hayatta kalmaları mümkün olmazdı. Bu evrimsel seçim sebebiyle daha fazla ve uzun hyaluronan üretenler seçilerek hayatta kaldı ve bu da nesiller içinde türe kanser direnci ve uzun ömür avantajı sağlamıştır.

Peki hangi mekanizma ile daha fazla hyaluronan salgılamaktadırlar?

Çıplak kör fare türünde hyaluronik asit indirgeyici enzimlerin (HYAL2) azalması ve hyaluronan sentazın (HSA2) enziminin artmış aktivitesi nedeniyle bol miktarda hyaluronan bulunur. Hyaluronik asit miktarına, HSA inaktif hale getirilerek ya da HYAL2 aşırı aktive edilerek etki edilecek olursa çıplak kör fare hücreleri de malignant tümörlere transformasyon olabilir ve kolayca tümör oluşturulabilir (Tian et al., 2013).



Şekil 2: Çıplak kör farelerde fazla hyaluronik asit salgılanması 2 parametre ile kontrol edilir. 1) Hyalüronik asit indirgeyici enziminin (HYAL2) azalmış aktivitesi, 2) Hyaluronan sentazın enziminin (HSA2) artmış aktivitesi

Başka bir çalışmada çıplak kör farelerde erken kontakt inhibisyon (ECI) olarak adlandırılan bir antikanser mekanizma tespit edilmiştir. Kontakt inhibisyon; hücreler birbirleriyle ve hücre dışı matrisle temasa geçtiklerinde

hücre çoğalmasını durduran bir süreçtir. Bu özellik kanser hücrelerinde yitirilen güçlü bir antikanser mekanizmadır.

Yürütülen çalışmada, çıplak kör fare fibroblast kültüründe kültür ortamının çok yapışkan olduğu tespit edildi. Viskozite ölçümlerinde çıplak kör fare kültür ortamının insan, kobay ve farelerin kültür ortamından daha yapışkan olduğunu gösterildi. Bunun sonucunda çıplak kör fareler tarafından salgılanan viskoz bir madde saptandı. ECI göstermeyen çıplak kör farelerin embriyonik fibroblastlarında kültür ortamının viskozitesinin artmadığı gösterildi (Seluanov et al., 2009; Tian et al., 2013).

ECI'da yüksek moleküler ağırlıklı hyaluronik asitin rolünü belirlemek için çıplak kör fare fibroblastları hyaluronik asiti sindiren HAAz enzimi varlığında kültüre edildi. Yüksek moleküler ağırlıklı hyaluronik asitin enzimatik sindiriminin ECI fenotipini ortadan kaldırdığı gözlemlendi. Daha sonra ortamdan HAAz çıkarıldığında hücrelerin bir kısmı apoptoza girerken geri kalanının da tekrar ECI fenotipi gösterdiği belirlendi (Seluanov et al., 2009; Tian et al., 2013).

Hyaluronik asit (hyaluronan) diğer canlılarda da bulunur, ancak kör farelerdeki hyaluronan uzun zincirler halinde üretilir ve yüksek molekül ağırlıklıdır. Bu zincirler hücreler etrafında kafesler oluşturur ve hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına engel olur. ECI mekanizmasını da yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit tetiklemektedir (Seluanov et al., 2009; Tian et al., 2013).

Omurgalılarda hyaluronik asiti sentezleyen 3 enzim bulunur. Bunlar; HSA 1, 2 ve 3. Çıplak kör fare fibroblastları HSA2'yi aşırı ekspres eder. HSA1 VE HSA3 seviyeleri kör fare, insan ve farede aynıdır. Hyaluronan sentazlar omurgalılarda çok korunmuştur. HSA2 proteini insan ve farede %98.7 özdeşliğe ve benzerliğe sahiptir. Çıplak kör fareden alınan örnekte HSA2 komplementer DNA'sı (cDNA) kodlanıp dizilendiğinde memeliler arasında korunan iki asparajin yerine çıplak kör fareden iki serin gelmiştir. Bu dizilim başka hiçbir memelide, çıplak kör farenin en yakın akrabası kobay (guinea pig) da dahil, görülmez (Tian et al., 2013).

Sonuç

Örneklerden de anlaşılacağı üzere her canlının kansere karşı direnç mekanizması benzersiz ve kendi türünde çok etkilidir. Günümüzde üzerinde durulan en önemli konu insan türünün kansere yakalanmamasıdır. Tüm bu gelişmeler umut verici görünse de kanserin tamamen önlenmesi umuduna kapılmak için henüz erken. Asıl soru bu türlerde faydalı olan mekanizmaların insana uygun olup-olmadığı çünkü bir canlı türünde mucizevi görünen mekanizmalar başka bir türle uyumlu olmayabilir. Ancak yine de uygun moleküllerin uygun dozda kombinasyonu için daha fazla çalışma ile bu sorunlar giderilebilir. Kancersiz yaşamak ve yaşlanmak dileği ile...

Kaynaklar

1. Brohult, A. (1963). Alkoxyglycerols and their use in radiation treatment. An experimental and clinical study. *Acta Radiologica, Supplementum (Sweden)*, 223.
2. Brohult, A., Brohult, J., Brohult, S., & Joelsson, I. (1977). Effect of alkoxyglycerols on the frequency of injuries following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 56(4), 441-448.
3. Buffenstein, R. (2008). Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species. *Journal of Comparative Physiology B*, 178(4), 439-445.
4. Caulin, A. F., & Maley, C. C. (2011). Peto's Paradox: evolution's prescription for cancer prevention. *Trends in ecology & evolution*, 26(4), 175-182.
5. Dang, C. V. (2015). A metabolic perspective of Peto's paradox and cancer. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370(1673), 20140223.
6. García-Cao, I., García-Cao, M., Martín-Caballero, J., Criado, L. M., Klatt, P., Flores, J. M., . . . Serrano, M. (2002). 'Super p53' mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally. *The EMBO journal*, 21(22), 6225-6235.
7. Gaughran, S. J., Pless, E., & Stearns, S. C. (2016). Evolutionary Biology: How elephants beat cancer. *Elife*, 5, e21864.
8. Gorbunova, V., Seluanov, A., Zhang, Z., Gladyshev, V. N., & Vijg, J. (2014). Comparative genetics of longevity and cancer: insights from long-lived rodents. *Nature Reviews Genetics*, 15(8), 531.
9. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
10. Hetling, J. R., Baig-Silva, M. S., Comer, C. M., Pardue, M. T., Samaan, D. Y., Qtaishat, N. M., . . . Park, T. J. (2005). Features of visual function in the naked mole-rat *Heterocephalus glaber*. *Journal of Comparative Physiology A*, 191(4), 317-330.
11. Hu, B., Gilkes, D. M., Farooqi, B., Sebt, S. M., & Chen, J. (2006). MDMX overexpression prevents p53 activation by the MDM2 inhibitor Nutlin. *Journal of Biological Chemistry*, 281(44), 33030-33035.
12. Iannitti, T., & Palmieri, B. (2010). An update on the therapeutic role of alkylglycerols. *Marine drugs*, 8(8), 2267-2300.
13. Jarvis, J. U., & Sherman, P. W. (2002). *Heterocephalus glaber*. *Mammalian species*, 1-9.
14. Kim, E. B., Fang, X., Fushan, A. A., Huang, Z., Lobanov, A. V., Han, L., . . . Yang, P. (2011). Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature*, 479(7372), 223.
15. Maciak, S., & Michalak, P. (2015). Cell size and cancer: a new solution to Peto's paradox? *Evolutionary applications*, 8(1), 2-8.
16. Pedrono, F., Martin, B., Leduc, C., Le Lan, J., Saiag, B., Legrand, P., . . . Legrand, A. B. (2004). Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice. *Nutrition and cancer*, 48(1), 64-69.
17. Seluanov, A., Gladyshev, V. N., Vijg, J., & Gorbunova, V. (2018). Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals. *Nature Reviews Cancer*, 1.
18. Seluanov, A., Hine, C., Azpurua, J., Feigenson, M., Bozzella, M., Mao, Z., . . . Gorbunova, V. (2009). Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(46), 19352-19357.
19. Sherman, P. W., Jarvis, J. U., & Alexander, R. D. (2017). *The biology of the naked mole-rat*: Princeton University Press.

20. Skopińska-Różewska, E., Chorostowska-Wynimko, J., Krotkiewski, M., Rogala, E., Sommer, E., Demkow, U., & Skurzak, H. (2003). Inhibitory effect of Greenland shark liver oil combined with squalen and arctic birch ashes on angiogenesis and L-1 sarcoma growth in Balb/c mice. *Polish journal of veterinary sciences*, 6(3 Suppl), 54-56.
21. Stewart, B., & Wild, C. P. (2017). World cancer report 2014. *Health*.
22. Sulak, M., Fong, L., Mika, K., Chigurupati, S., Yon, L., Mongan, N. P., . . . Lynch, V. J. (2016). TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *Elife*, 5.
23. Teoh, N. C. (2011). Much ado about Nutlin. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26(2), 213-215.
24. Tian, X., Azpurua, J., Hine, C., Vaidya, A., Myakishev-Rempel, M., Ablueva, J., . . . Seluanov, A. (2013). High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature*, 499(7458), 346.
25. Tian, X., Seluanov, A., & Gorbunova, V. (2017). Molecular mechanisms determining lifespan in short-and long-lived species. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(10), 722-734.
26. Tollis, M., Boddy, A. M., & Maley, C. C. (2017). Peto's Paradox: how has evolution solved the problem of cancer prevention? *BMC biology*, 15(1), 60.
27. Vassilev, L. T. (2007). MDM2 inhibitors for cancer therapy. *Trends in molecular medicine*, 13(1), 23-31.
28. Vassilev, L. T., Vu, B. T., Graves, B., Carvajal, D., Podlaski, F., Filipovic, Z., . . . Klein, C. (2004). In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*, 303(5659), 844-848.

YAŞLILARIN GÖZ SAĞLIĞI VE EN SIK GÖRÜLEN GÖZ HASTALIKLARI

Cüneyt KARAARSLAN¹



YAŞLILIK TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü biyolojik yaşlanma sürecine kronolojik bir sınıflandırma getirmiştir. Buna göre, yaşlılık 65 yaşında başlar ve 65-74 yaş **Genç Yaşlılık**, 75-84 yaş **İleri Yaşlılık**, 85 yaş ve üstü ise **Çok İleri Yaşlılık** olarak adlandırılır (Jonas et al., 2017).

GİRİŞ

Bugün için biyolojik yaşlanmayı durdurmak her ne kadar mümkün değilse de, koruyucu ve destekleyici önlemler ile yaşlanmanın fiziksel ve sosyal beceri kayıplarını hafifletebilmek hatta geciktirebilmek mümkün olabilmektedir. Modern tıp uygulamaları sonucunda son 20-25 yılda her iki cinsiyet için de ömür yaklaşık olarak 12-18 yıl artmıştır. Buna bağlı olarak dünyadaki yaşlı bireylerin sayısı artmakta ve dolayısı ile yaşa bağlı hastalıklarda da belirgin bir artış saptanmaktadır. Yaşlanmaya bağlı sistemik progresif kısıtlılıklar ve hastalıklar nasıl koruyucu, önleyici hekimlik ile en aza indirilebilirse yaşla artan veya ortaya çıkan birçok göz hastalığının da bu şekilde önlenmesi ve tedavisi mümkün olacaktır.

BULGU VE BELİRTİLER

GÖZDE YAŞLANMA İLE OLUŞAN ANATOMİK VE FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanma ile birlikte gözün tümünde birtakım değişiklikler olur, ancak özellikle kornea, trabeküler ağ, lens, uvea, Bruch membranı, retina, vitreus, sklera ve optik sinirdeki değişiklikler çok daha belirgindir (Grossniklaus et al., 2013).

KORNEA

Yaşlandıkça düzleşir. Bowman tabakasının kalınlığı tüm yaşam boyunca aynıdır (8-10 mikron). Ancak, yaşlandıkça üzerinde kalsiyum ve lipid birikintileri oluşabilir. Bu birikintilerin limbus hattında görülmesi Arcus Senilis olarak bilinir. Yaşlanan korneada Desement kalınlaşır ve endotel hücre sayısı azalır.

TRABEKULER AĞ

Zamanla kalınlaşır ve arası hücresel artıklarla dolar. Aköz sıvı dolaşımı zorlaşır ve göz içi

Basıncı artma eğilimi gösterir. Bu arada siliyer cisimcik de öne ve içe yer değiştirme ve atrofi görülür.

LENS

Ağırlığı artar ve protein oksidasyonu sonucu rengi saydımlıktan opaklaşmaya dönüşür.

Önce hidrasyon ile şişerek miyopi daha ilerde skleroz ile ön arka ekvatoryal mesafe azalarak hipermetropi gelişir. Çok daha ileride de epinükleer likefaksiyon ve lizis ile Morgagnian katarakt diye bilinen neredeyse koyu kahverengi sert, kapsül içinde yüzer gibi hareketli bir hale dönüşür.

RETİNA

Nöral element, nöron ve nöronal aktivite de azalma glial dokuda artma ve internal limiting membranda kalınlaşma söz konusudur. Retinal damarlarda arteriosklerotik değişiklikler ve foveal beslenme bozuklukları gelişir. Perifer retinada bu durum kistoid dejenerasyonlara ve retinal deliklere yol açabilir.

RETİNA PİGMENT EPİTELYUMU VE BRUCH MEMBRANI

Retinal pigment epitel (RPE) hücreleri genişler, sayıları azalır ve şekilleri bozulur. Vakuolizasyon, lipofussin epoksid akümüasyonu sonucu yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) ortaya çıkabilir. Bu histopatolojik değişiklikler RPE altında druzen denilen hyaloid birikimlere de sebep olabilir. Druzenlerin sert ve yumuşak iki büyük çeşidi vardır ki ikincisi AMD ile doğrudan ilişkilidir. Bu arada Bruch membranı kalınlaşır kalsiyum, lipid, kolesterol birikimleri ile fiziksel ve fonksiyonel özellikleri bozulur.

KOROİD

Başlangıçta patolojik bir koryokapiller artışı olsa da zamanla koryokapiller ağ ve koroid volümünde belirgin bir azalma gerçekleşir.

VİTREUS

Vitreus ile retina arasındaki bağdaki azalma ve zayıflama sonucu ayrılan retina ile vitreus arasına likefiye vitreus sızarak arka vitreus dekolmanı gelişir (PVD). Popülasyonda 65 yaş üstü bireylerde PVD sıklığı nerede ise %40'ın üzerindedir. Bu oran 70 yaştan sonra da %65'lere kadar çıkar. PVD de nadiren de olsa vitreus kontraksiyonu sonucu traksiyonel retina yırtıkları gelişebilir. Artan yaşla çoğalan vitreus likefaksiyonu ve kollapsı sayesinde tedavi amaçlı yapılan intravitreal ilaç uygulamaları ancak bu şekilde vitreal bariyer ortadan kalktıktan posterior retinaya ulaşabilir.

SKLERA

Sklera yaşlandıkça dehidratasyon ve kalsifikasyon ile sertleşir ve elastikiyeti iyice azalır.

OPTİK SINİR

Optik sinir başı, optik disk, optik sinir lifleri, optik sinir yolu ve santral sinir sisteminin bir kısmında veya tamamında nöron kaybı ile birlikte hücreler arası artık materyal birikimi ve damarsal skleroza bağlı olarak azalan bir nöron aktivitesi söz konusudur (Follberg, 1996).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Dünya nüfusunun yaşlandığı bilinen bir gerçektir. Yaşlı bireylerin kendini idare edebilmesi ve toplumdan soyutlanmaması için göz sağlığı ve görme çok önemlidir. 65 yaş üstü her üç kişiden birinde görme kaybına sebep olan bir göz hastalığı bulunmaktadır.

Yaşlılarda görme kaybına neden olan en sık göz hastalıkları sırası ile;

1. AMD: Santral görmeyi, düz görmeyi
2. Glukom: Periferel görmeyi, loş ışıktta görmeyi
3. Katarakt: Net görmeyi, parlak ışıktta görmeyi
4. Diyabetik retinopati: Keskin görmeyi, gece görmeyi ve renkli görmeyi etkiler.

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU (AMD)

AMD, 65 yaş üstü bireylerde en sık görme kaybı nedenidir. Santral retina yani makula, fovea (sarı nokta)'nın dejenerasyonudur ve merkezi görme alanı kaybı (skotom) iledir.

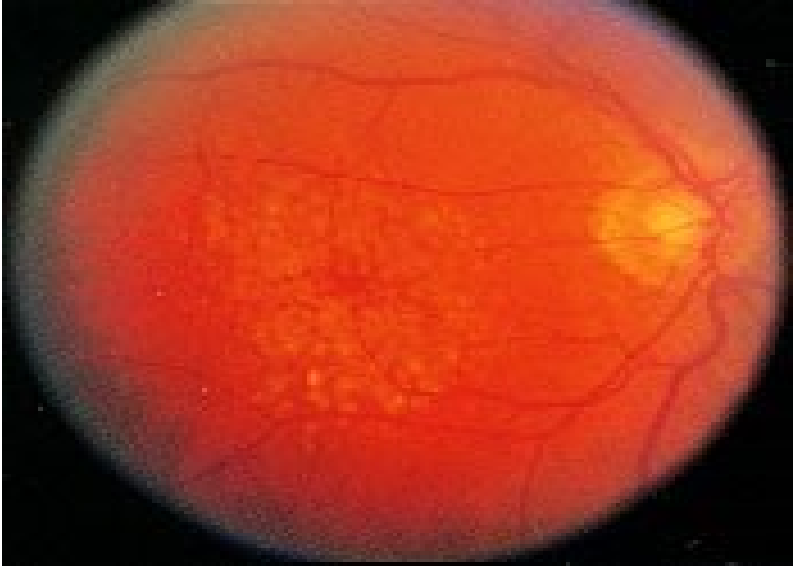
Risk faktörleri;

1. İleri yaş
2. Aile hikayesi
3. Hipertansiyon, arterioskleroz, yüksek kan lipid ve kolesterolü, sigara tüketimi gibi sistemik ve kardiyovasküler hastalıklar
4. Irk (Özellikle Kafkas ırkı)

İki klinik tipi vardır.

1. Kuru (non-eksudatif) tip: AMD'lerin %90'ı bu tiptir. Nadiren ciddi görme kaybına yol açar. Druzen ve jeografik atrofi şeklinde görülür.

(i) Druzen: Makular bölgede sarımsı beyaz depozitler şeklinde her iki gözde çoğunlukla simetrik olarak görülür. Genellikle görmeyi etkilemez. Nadiren distorsiyon ve bulanık görmeye neden olur.



Fundus fotoğrafı: Noneksudatif AMD-Druzen

(ii) Jeografik atrofi: Noneksudatif AMD'nin görmeyi ciddi etkileyen tipidir (kırık ya da torsiyyone görme gibi). Oval ya da yuvarlak, zamanla birleşmeye eğilimli, retinayı, retina pigment epitelini ve koroidi etkileyen yamacıklar şeklindeki atrofik lezyonlardır. Genellikle bilateral olsa da asimimetriktir. Hastalar özellikle okurken ve araba sürerken sorun yaşarlar.



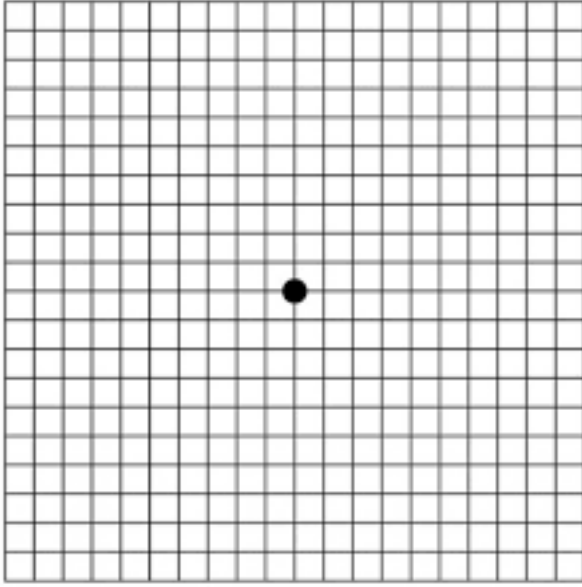
Fundus fotoğrafı: Noneksudatif AMD-Jeografik Atrofi

2. Yaş (eksudatif) tip: AMD'nin en semptomatik, rahatsız edici ve belirgin olarak kalıcı görme kaybına yol açan tipidir. Koroidal sirkülasyondan subretinal alana doğru gelişmiş anormal damarsal oluşumlar ve membranlar iledir. Bu koroidal neovaskularizasyon ve membranlardan (CNVM) özellikle makular subretinal alana sızıntı ile progresif bir eksudasyon söz konusudur. Başlangıç döneminde farkına varılıp önlem alınmazsa birkaç ay, birkaç yıl gibi kısa sürede artan ödem, çekilip fibrotik atrofi ile yer değiştirerek kalıcı makula skarına ve ciddi görme kaybına neden olabilir.

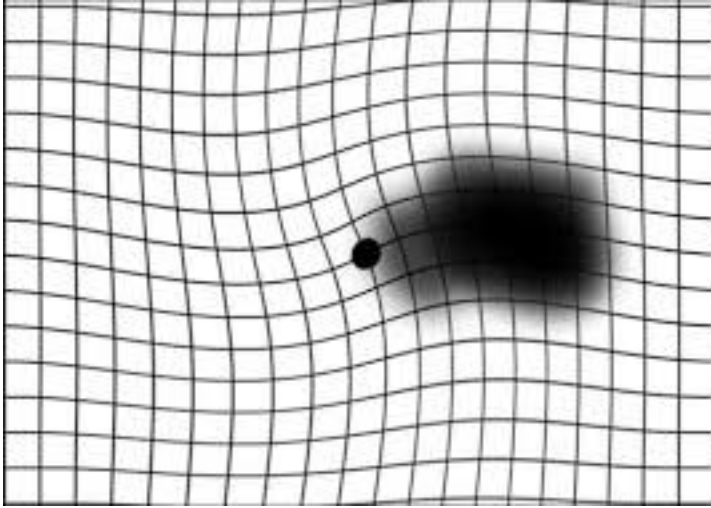


Fundus Fotoğrafi: Eksudatif AMD

Özellikle 65 yaş civarında herhangi bir görme şikayeti olmayan hastada dahi asemptomatik AMD akılda bulundurulmalıdır. Hastanın kendi başına zaman zaman görmesini, her bir göz için ayrı ayrı olacak şekilde diğerini kapatarak kontrol etmesi ve hatta Amsler grid denilen oldukça faydalı ve kolay bulunur. Uygulanabilir bir test ile değişiklik varsa fark etmesi sağlanabilir.



Amsler Grid-Normal



Amsler Grid-Patolojik (AMD'li)

Yaşlı hastalarda tüm göz muayenelerinde basit druzenden, jeografik atrofiye ve daha sonra da eksudatif son evreye progresyon riski unutulmamalı ve mutlaka sikloplejili muayene yapılmalı ve hatta gerekirse Fundus Fotografi ve OCT-Makula tetkikleri alınmalıdır. 65 yaş üstü bulanık görme, özellikle görme alanı merkezinde distorsiyonel görme ve skotom tarif eden hastalarda daha da dikkatli olunmalı ve daha sık ve yakın periyodlarla izlenmelidir. Yaşlı bireylerin beslenme alışkanlıkları ve genel sağlık sorunları düzeltilmeli, özellikle lutein ve zeaksantin gibi retinaya faydalı olabilecek antioksidan karotenoidlerden yararlanması önerilmelidir.

Risk faktörleri olan kardiyovasküler sistem hastalıkları, sigara alışkanlığı, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile mücadelesi desteklenmelidir. Eksudatif AMD geliştikten sonra tedavide Lazer fotokoagülasyon sınırlı da olsa hastalığın ilerlemesini durdurmak için olumlu katkıda bulunabilmektedir. Henüz tam ve kesin şifa sonuçları alınmamış olsa da tedavide antianjiyotik ilaçlar, düşük doz radyasyon tedavisi ve cerrahi olarak retinal transplantasyon ve translokasyon da uygulanan yöntemler arasındadır.

Ayrıca, hastalar günlük normal aktiviteleri için ve özellikle okumaya yardımcı olmak amacıyla basit bir el büyütecinden, gelişmiş çeşitli biyodijital araçlara kadar birçok Low Vision Aids (LVA) aygıtlardan destek alabilmektedir. AMD hastalarının en azından moral değerlerini yüksek tutabilmeleri için santral görme ne kadar bozulursa bozulsun ilerde tam bir körlük durumunun gelişmeyeceğini bilmeleri onlar için iyi olabilir çünkü salt AMD periferik görmeyi bozmaz (Sharma et al., 2016).

GLOKOM

Glokom, optik sinir başında ilerleyici atrofi, retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ve görme alanı kayıpları oluşturan; tedavi edilmediği zaman optik atrofi ile görme kaybına sebep olan, kronik bir optik nöropatidir. Multifaktöryel bir hastalıktır ve başlıca risk faktörü göz içi basıncı (GİB) artışıdır. Tanı ve takibinde uygulanan medikal veya cerrahi tedavinin etkinliğini değerlendirmede GİB'nin periyodik olarak takibi gereklidir.

Bugün yaklaşık 5 milyon kişinin glokom sebebi ile hali hazırda kör olduğu ve bu sayının 2020 yılına kadar yaşlı nüfus artmasının da etkisiyle 11 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bugün glokom 65 yaş üstü bireylerde önlenebilir kalıcı görme kayıplarının en sık ikinci sebebidir.

En sık görülen klinik tipi Primer Açık Açılı Glokomdur (Lichter, 2002).

Glokom Tipleri

Etiyoloji, anatomi veya yaşa göre farklı sınıflamalar yapılabilir. En güncel sınıflandırma Avrupa Glokom Topluluğunun yaptığı sınıflandırmadır (Tablo 1).

Tablo 1: Glokom sınıflandırması

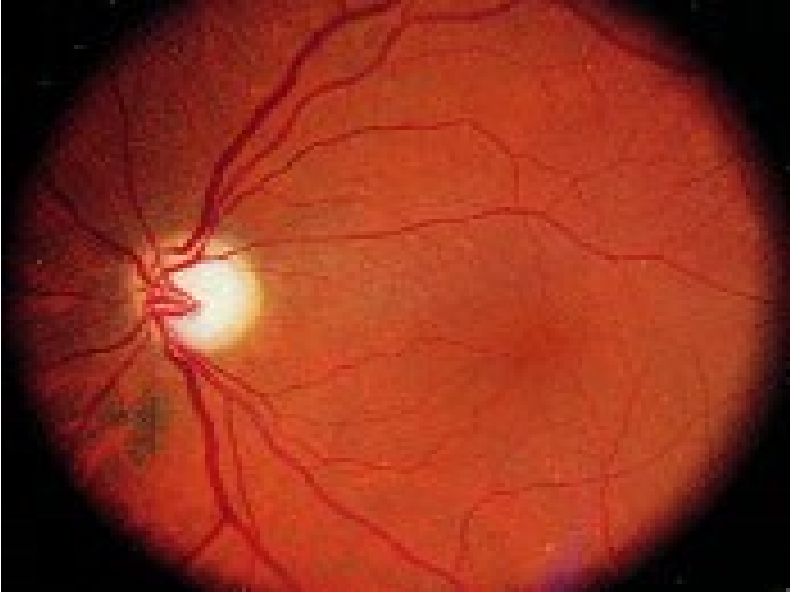
Açık Açılı Glokom		Açı Kapanması Glokomu	
Primer	Sekonder	Primer	Sekonder
	Eksfoliyasyon glokomu Pigmenter glokom Fakolitik glokom Hemorajik glokom Üveitik glokom Tümör ilişkili glokom Dekolman ilişkili glokom	Akut İntermitan Kronik	Pupiller blok Çekme mekanizmalı İtme mekanizmalı

Glokom çeşitlerinin arasında, yaş ile birlikte sinsi ilerleyen (kronik yavaş progresif) ve özellikle periferik görme alanı kaybı ile ciddi görme sorunlarına yol açan primer açık açılı glokom (PAAG) yaşa bağlı önlenebilir körlükler açısından en önemli olanıdır.

PAAG için Risk Faktörleri:

1. Aile hikayesi
2. İleri yaş grubu
3. Yüksek miyopi
4. Hipertansiyon
5. Diyabet

PAAG çoğunlukla bilateraldir, ancak görme alanı kaybı ve şiddeti asimetric olabilir. Tedavi için GİB kritik değeri 21 mmHg'dır. Fundus fotografide optik çukurda özellikle temporalde artış ve zamanla oluşan optik atrofi dikkat çekicidir.



Fundus Fotografi: PAAG-Optik Atrofi

Ayrıca, Bilgisayarlı Görme Alanı (BGA), Heidelberg Retina Tomografi (HRT), Optik Coherence Tomografi-Retinal Nerve Fiber Layer (OCT-RNFL) gibi tetkikler de glokom tanısında ve uygulanan tedavinin başarısının izleminde kullanılır. Göz içi basıncını azaltmak için medikal tedavi, lazer tedavisi ve cerrahi tedavi olarak, 3 çeşit tedavi vardır. (Leske et al., 2004). Hastaların çoğunluğunu oluşturan primer açık açılı glokomda genellikle ilk tedavi seçeneği medikal tedavidir. Medikal tedavinin başarısız olması halinde ise lazer tedavisi ve/veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Kullanılan ilaçlar aköz humor salınımını azaltarak ya da trabekuler ağdan emilimini artırarak veya her ikisini kombine bir şekilde sağlayarak GİB'ni düşürmeyi amaçlar. Burada bilinmesi gerekir ki, glokom tedavisinde kullanılan birçok topikal göz damlasının uzun sürede ciddi sistemik yan etkilerinin de olduğudur. Bu nedenle medikal tedaviye dirençli kronik olgularda zamanı gelince argon lazer trabekuloplasti ya da cerrahi olarak trabekülektomi en sık tercih edilen yöntemlerdir.

Glokom başlangıçta periferik görme alanını daraltıp çevresel görmeyi etkiler fakat ileri ve tedavi edilmeyen hastalarda optik atrofi ile sonuçlanıp santral görmenin de kaybolması ile tam bir körlüğe sebep olabilir (Heijl et al., 2009).

KATARAKT

Aslında yaşlılıkta yakını görememe (presbiyopi) sorunundan sonra görmeyi en sık

Etkileyen göz hastalığıdır. Ancak, günümüzde etkili ve güvenilir bir şekilde cerrahi olarak tam tedavisi mümkün olduğundan kalıcı görme kaybı gibi bir sona neden olmamaktadır.

Genellikle yavaş ilerler, bulanık görmeye sıklıkla göz kamaşması eşlik eder.

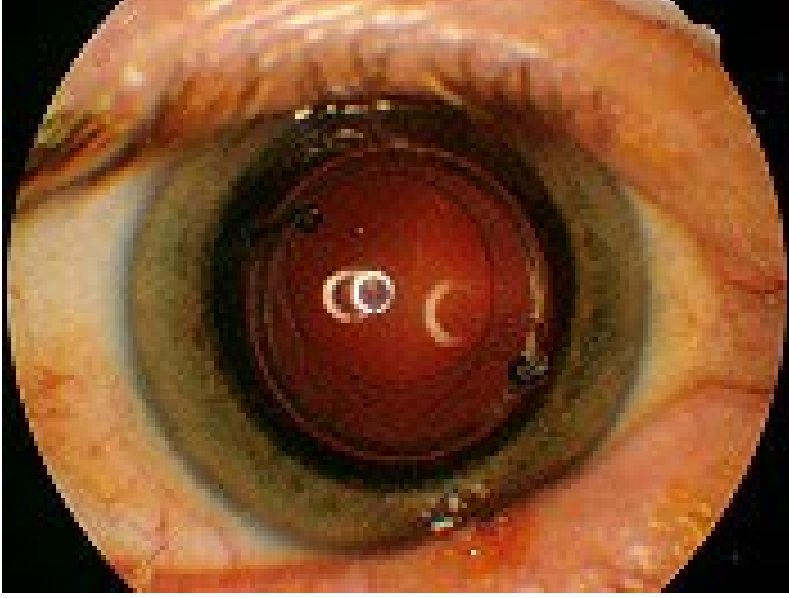
Risk Faktörleri:

1. Artan yaş
2. Aile hikayesi
3. Ultraviyole ve radyasyona anlık yoğun ya da çok uzun süreli maruz kalma
4. Travma
5. Diyabet ve diğer bazı metabolik hastalıklar (Behndig et al., 2011).



KATARAKT

Saydamlığını kaybedip bulanıklaşan lens artık katarakt adını alır ve yalnızca cerrahi olarak temizlenebilir. Katarakt ameliyatları günümüzde en sık yapılan cerrahi işlemlerden birisidir ve yine günümüzde en sık kullanılan yöntem fakoemulsifikasyon + GİL (göz içi lens) ameliyatıdır.



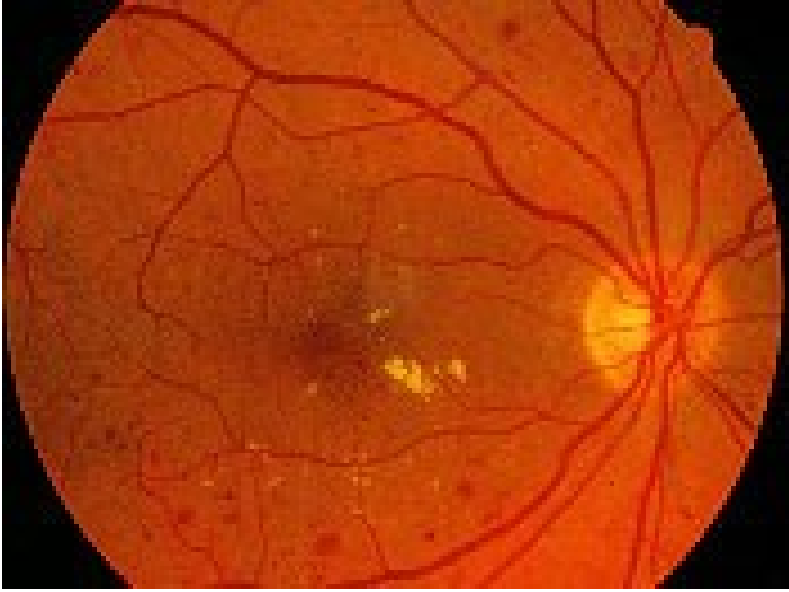
Katarakt ameliyatı sonrası GİL (göz içi lens)

DIYABETİK RETİNOPATI

Diyabetin süresi ile doğru orantılı olarak, retina damar ve sinirlerinde artan dejenerasyon sonucu oluşur. Özellikle ileri yaşlarda kalıcı görme hasarına yol açabilir. İki tipi vardır.

1. Non-proliferatif
2. Proliferatif

1. Non-proliferatif tipte görme daha çok makular ödem nedeni ile bozulur. Bunun dışında daha öncesinde tipik olarak retinal vasküler yatakta düzensizlik, lipid (sert) eksuda, mikroanevrizmalar, retinal kalınlaşma, retinal ödem ve cotton wool (yumuşak) eksudalar görülebilir.



Fundus Fotografi: Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

2. Proliferatif tipte yaygın retinal iskemi sonucunda retinal neovaskularizasyon temel patolojidir ve yineleyen intravitreal hemorajiler ile fibrovasküler traksiyonel retina dekolmanı gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonlar söz konusudur.



Fundus Fotoğrafi: Proliferatif Diyabetik Retinopati

Diyabetik Retinopatide kan şekerinin regüle edilmesi, eşlik edebilecek hipertansiyon ve benzeri sistemik hastalıkların kontrolü ve düzeltilmesi gibi sistemik önlemler mutlaka alınmalıdır (Yau et al., 2012). Tedavide non-proliferatif evrede Lazer Fotokoagulasyon için ana kriter makula ödemi ve varsa erkenden uygulanmalıdır. Proliferatif evrede ise fotokoagülatif tedavi şarttır. İlerde gelişebilecek komplikasyonlara yönelik cerrahi teknikler ise vitrektomi başta olmak üzere retina dekolman cerrahisidir. Diyabetik retinopatide tanı ve tedavinin izlenmesinde anjiyografik radyolojik yöntemlerden de yararlanılır ve en yaygını Fundus Fleurosein Anjiyografi (FFA)'dir (Gupta & Arevalo, 2013).

SONUÇ

Yakın geçmişe göre sayıca artmakta olan yaşlı nüfusun her bir bireyinin kendine göre özel bir takım biyolojik ve fizyolojik değişikliklerle karşı karşıya olduğu bilinen bir gerçektir. Geriatri ve gerontoloji tüm bu değişiklikleri ve bunların rehabilitasyonunu araştıran ayrı bir bilim dalıdır. Fakat yaşlı göz hastalıkları ayrı ve özel bir oftalmolojik öneme sahiptir. nk, yaşlılıkta yukarıda sözü geçen çok önemli dört hastalık grubu önlenebilir yaşlı körlüklerinin en sık sebepleridir ve göz hastalıkları kliniklerinin nerede ise en yüksek sayıdaki hasta grubunu oluşturur.

Bu göz hastalıklarının bilinmesi, mümkünse oluşmadan önce önlenmesi ve zamanında tedavisi hem halk sağlığı açısından ve hem de maddi/manevi önemli bireysel ve toplumsal kayıpların ortadan kaldırılması açısından çok büyük önem taşır.

KAYNAKLAR

1. J.B. Jonas, C.M.G. Cheung, S. Panda-Jonas, "Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degenerations," *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 6(6):493-497, 2017.
2. H.E. Grossniklaus, J.M. Nickerson, H.F. Edelhauser, L.A. Bergman, L. Berglin, "Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 13;54(14):ORSF23-7, 2013.
3. R. Folberg, "Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook, The eye," In: W.H. Spencer, editor. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, Co, Chapter 1, 1-37, 1996.
4. S. Sharma, C.A. Toth, E. Daniel, J.E. Grunwald, M.G. Maguire, G.S. Ying, J. Huang, D.F. Martin, G.J. Jaffe; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group, "Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age Related Macular Degeneration Treatments Trials," *Ophthalmology*, 123(4):865-875, 2016.
5. P.R. Lichter, "Impact of intraocular pressure reduction on glaucoma progression," *JAMA*, 288(20):2607-2608, 2002.
7. M.C. Leske, A. Heijl, L. Hyman, B. Bengtsson, E. Komaroff, "Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial," *Curr Opin Ophthalmol*, 15(2):102-106, 2004.
8. A. Heijl, B. Bengtsson, L. Hyman, M.C. Leske; Early Manifest Glaucoma Trial Group, "Natural history of open-angle glaucoma," *Ophthalmol*, 116(12):2271-2276, 2009.
9. A. Behndig, P. Montan, U. Stenevi, M. Kugelberg, M. Lundström, "One million cataract surgeries: Swedish National Cataract Register 1992-2009," *J Cataract Refract Surg*, 37(8):1539-1545, 2011.
10. J.W. Yau, S.L. Rogers, R. Kawasaki, E.L. Lamoureux, J.W. Kowalski, T. Bek, S.J. Chen, J.M. Dekker, A. Fletcher, J. Grauslund, S. Haffner, R.F. Hamman, M.K. Ikram, T. Kayama, B.E. Klein, R. Klein, S. Krishnaiah, K. Mayurasakorn, J.P. O'Hare, T.J. Orchard, M. Porta, M. Rema, M.S. Roy, T. Sharma, J. Shaw, H. Taylor, J.M. Tielsch, R. Varma, J.J. Wang, N. Wang, S. West, L. Xu, M. Yasuda, X. Zhang, P. Mitchell, T.Y. Wong; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group, "Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy," *Diabetes Care*, 35(3):556-564, 2012.
11. V. Gupta, J.F. Arevalo, "Surgical Management of Diabetic Retinopathy," *Middle East Afr J Ophthalmol*, 20(4):283-292, 2013.

GIDA KAYNAKLI PATOJENLERİN TEK SAĞLIK PERSFEKTİFİNDEKİ YERİ

Yasin AKKEMİK¹



¹ Selçuk Üniversitesi, Karapınar Aydoğanlar Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Konya-Türkiye.

GİRİŞ

Son yıllarda gıda üretimi ve ticaretinin hızlı bir şekilde artması ve küreselleşmesi, gıdaların kontamine olma olasılığını arttırmıştır. Bir zamanlar küçük bir topluluk içinde yer alan birçok gıda kaynaklı hastalık salgını şimdi küresel boyutlarda gerçekleşebilir. Gıda kaynaklı hastalıkların küresel insidansını tahmin etmek zordur. Ancak 2008 yılında yaklaşık 2.1 milyon kişinin ishalleri hastalıklardan öldüğü bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu, gıda ve içme suyunun kontamine olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, ishal, bebeklerde ve çocuklarda yetersiz beslenmenin temel nedenidir (Hassanain NA et al., 2013).

Gelişmekte olan ülkeler, paraziter kontaminasyonlar da dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklar nedeniyle gıda kaynaklı enfeksiyonlardan etkilenmektedirler. Sanayileşmiş ülkelerde ise, nüfusun %30'unun her yıl gıda kaynaklı hastalıklardan muzdarip olduğu bildirilmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık 325.000 hastaneye yatış ve bunlardan 5.000'inin ölümlerine sonucunda yaklaşık 76 milyon gıda kaynaklı hastalık vakası olduğu tahmin edilmektedir (Hassanain NA et al., 2013). ABD Gıda ve İlaç İdaresi [FDA] ithal edilen gıdaların ABD'de üretilen gıdalarla aynı güvenlik standartlarını karşılamasını sağlamaya yardımcı olmak için iki kural yayınlamıştır. Bu kurallar, 21. yüzyıl için gıda güvenliği sisteminin modernizasyonuna yönelik Gıda Güvenliği Değişiklik Yasası [FSMA] yaklaşımının bir parçasıdır. FSMA, öncelikle güvenlik sorunlarına cevap vermekten ziyade, gıda güvenliği sorunlarını meydana gelmeden önce önlemeye odaklanmaktadır (Hassanain NA et al., 2013).

Mikroorganizmalar çeşitli nedenlerden dolayı halk sağlığını tehdit etmektedirler. Çünkü mikroorganizmalar çevreye kolayca yayılabilir ve yeni mikroorganizmalar gelişebilirler. Ayrıca ekolojinin ve gıda üretimi uygulamaları ile tüketim alışkanlıklarının değişiyor olması da bu tehditi tetiklemektedir.

Gıda kaynaklı hastalıklar, toplumlarda sosyal ve ekonomik sorunlar oluşturmaktadır. 2007'de ABD'de pastörize edilmemiş süttten yapılan peynir tüketiminden kaynaklanan *Campylobacter jejuni* salgını gerçekleşmiştir (Hassanain NA et al., 2013). 2009 yılında da yine ABD'de, kontamine et ürünleri nedeniyle ilaca dirençli *Salmonella Typhimurium*'un neden olduğu bir salmonelloz salgını ortaya çıkmıştır (Laufer et al., 2015). ABD'de gıda kontaminasyonlarının oluşması tıbbi maliyetlerde yıllık olarak 35 milyar ABD dolarına mal olduğu ve verimliliği azalttığı tahmin edilmektedir (Roper et al., 2006).

Gıda kaynaklı hastalıkların halk sağlığı noktasında önemi genellikle göz ardı edilmektedir. Çünkü vakalarının değerlendirilmesi zordur. Ayrıca sağlık ve ekonomik etkilerinin ciddiyeti genellikle tam olarak anlaşılmamaktadır. Bununla birlikte, Akdeniz Bölgesi'nde bulunan birçok ülkede insan ve hayvan popülasyonları arasında, enfeksiyonların yaygınlığı ile ilgili güvenilir bilgi azdır. Bunun nedeni ise birçok ülkede gıda güvenliğine ayrılan bütçenin sınırlı olmasıdır (Charisis & Vassola, 2004). Bu nedenle, bu makale ile gıda

kaynaklı patojenlerin halk sağlığı açısından öneminin vurgulanması amaçlamaktadır.

Gıda Kaynaklı Hastalıklar: Gıda kaynaklı hastalıklar, patojenik bakteri, virüs ya da parazit ile kontamine olmuş gıdaların ya da kimyasal veya zehirli mantarlar gibi doğal toksinler üreten gıdaların tüketilmesi sonucu oluşur. 250'den fazla farklı gıda kaynaklı hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıkların çoğu, çeşitli bakteri, virüs ve parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlardır.

Özellikle hayvansal kökenli çiğ gıdalar patojen mikroorganizmaları sıklıkla bulundurlar. Örneğin kesim sırasında et kontamine olabilir. Süt, zoonotik patojenler için (Örn; *S. Aureus*, *E. coli* vb.) bir aracı olabilir. Ayrıca balık ve diğer deniz ürünleri de satıcılar tarafında kontaminasyona maruz kalabilir (Hassanain et al., 2013).

Çiğ tüketilen sebze ve meyveler de halk sağlığı için tehlike oluşturabilir. Yıkama işlemi kontaminasyonu azaltabilir ama tam anlamıyla ortadan kaldıramaz. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kötü hijyenik koşullarda işlenen taze sebze ve meyvelerden kaynaklı bazı salgınların olduğu bildirilmiştir (Pönka et al., 2009). Gıda teknolojisinde kirli suyun kullanımı sebze ve meyvelerin kontaminasyonuna sebep olabilir. Ayrıca gübre kullanımı da kontaminasyona sebep olabilir (Hassanain et al., 2013).

Fast food, çabuk hazırlanıp servis edilebilen yiyecekler için kullanılan bir terimdir. Bu tarz yiyeceklerde de ciddi manada gıda kaynaklı patojenlere rastlanılmıştır (Super, 2002). Ayrıca kalori alımını artırır, kilo alımını teşvik ederek diyabet ve obezite oluşum riskini arttırmaktadır (Ludwig, 2007).

Gıda kaynaklı Patojenler (GKP): En yaygın olarak bilinen GKP'ler, bakteriler (Örn; *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *Shigella*, *C. botulinum*, *C. perfringens*, *S. aureus*, *B. cereus*); virüsler (Örn; *Norovirüs*, *Hepatit A virüsü*, *Rotavirüs*); parazitler (Örn; *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Echinococcus*, *Trichinella spiralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Fasciola*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*); mikotoksinler ve deniz biyotoksinleridir (CDC, 2005).

Bakteriyel Patojenler: Bakteriyel enfeksiyonlara ilişkin semptomlar, bakterilerin inkübasyonu için zamana ihtiyaç duyulduğundan, kontamine gıdanın alınımından itibaren 17-72 saat ya da daha uzun sürede ortaya çıkar (Fratamico, & Bayles, 2005).

Bakteriyel Enfeksiyonların Sebep Olduğu Hastalıklar: İnsanlar kontamine gıdanın (Örn; tavuk eti) yenilmesi ile *Campylobacter* (*Campylobacteriosis*) ile enfekte olurlar. *C. jejuni*'nin çoğu suşu, hücrelerin bölünmesini engelleyen toksin üretirler. *Campylobacteriosis*'ten ileri gelen doku zedelenmesi bölgeleri arasında jejunum, ileum ve kolon bulunur (Moore et al., 2005). İltihap üretir, bazen kanlı ishal, dizanteri, çoğunlukla kramp, ateş ve ağrı gibi semptomlara neden olur *C. jejuni* sekonder Guillain-Barré sendromuna yol açabilir (Humphrey, O'Brien, & Madsen, 2007).

Gıda kaynaklı salmonelloz çoğunlukla *S. typhimurium* ve *S. enteritidis* tarafından kaynaklanır. Genellikle yanlış pişmiş et (kümes hayvanları, domuz eti ve sığır eti), enfekte yumurta ve süt, süringenler, evcil kemirgenler ve kusurlu meyveler ve sebzeler gibi kaynaklardan bulaşır. Salmonella ile enfekte olmuş çoğu kişide enfeksiyondan 12 ila 72 saat sonra ishal, ateş, kusma ve karın krampları görülür (Hassanain et al., 2013).

Enterohemorajik *E. coli* O157: H7, Shiga benzeri toksinler üretebilir (Karch, Tarr, & Bielaszewska, 2005). *E. coli* O157: H7'nin bulaşması genellikle fekal-oral yolla gerçekleşir. En önemli enfeksiyon kaynağı az pişmiş kıymadır. Diğer kaynaklar ise pastörize edilmemiş süt ve meyve suyu, marul ve salamdır (Hassanain et al., 2013). *E. coli* O157: H7'nin neden olduğu hastalık, hamburger yeme ile olan ilişkisi nedeniyle "hamburger hastalığı" olarak da bilinir (Riley et al., 1983). *E. coli* O157: H7 enfeksiyonu genellikle şiddetli, akut kanlı ishale (kanlı olmayan ishal de olabilir) ve karın kramplarına neden olur. Bazı insanlarda, özellikle 5 yaşın altındaki çocuklar ve yaşlılarda enfeksiyon, kırmızı kan hücrelerinin tahrip edildiği ve böbrek yetmezliğine sebep olan hemolitik üremik sendroma (HÜS) neden olabilir (Corrigan & Boineau, 2001).

L. monocytogenes, çiğ süt, peynir, dondurma, çiğ sebzeler, çiğ ve pişmiş kümes hayvanları, çiğ etler ile çiğ ve tütsülenmiş balık gibi gıdalarla bulunabilen bir mikroorganizmadır (Fleming et al., 1985). *L. monocytogenes*'in 0°C'ye kadar düşük sıcaklıklarda çoğalabilmesi, buzdolabındaki gıdalarda da çoğalmasına izin verir (Dykes & Dworaczek, 2002). *L. monocytogenes*, yüksek ölüm oranlarına sebep olan listeriyazise neden olur. Listeriyozun semptomları arasında septisemi, menenjit (veya meningo-ensefalit), ensefalit, kornea ülseri zatürre ve hamile kadınlarda spontan düşük (2. / 3. trimester) veya ölü doğum ile sonuçlanabilecek intrauterin veya servikal enfeksiyonları vardır (Gray & Killinger, 1966)

Vibrio vulnificus, deniz ürünleri, özellikle istiridye yedikten sonra sıklıkla ortaya çıkan bir enfeksiyona neden olur. Semptomlar arasında kusma, ishal, karın ağrısı ve kabarcıklı bir dermatit vardır (Oliver, & Kaper, 2007). Tedavi gören hastalarda toplam mortalite %33 civarındadır (Liu et al., 2006).

M. bovis yavaş büyüyen, aerobik bir bakteridir ve sığırlarda tüberkülozun etken maddesidir. *M. bovis* insanlara da bulaşarak tüberküloza neden olabilir (Grange, Yates, & De Kantor). *M. bovis* kaynaklı insan tüberkülozu vakalarının çoğu genç bireylerde görülür ve kontamine sütün içilmesi veya kullanılmasından kaynaklanır (Hassanain, Hassanain, Soliman, Ghazy, & Ghazy, 2009). Sonuç olarak, servikal lenfadenopati, bağırsak lezyonları, kronik cilt tüberkülozu (lupus vulgaris) ve diğer akciğer dışı formları görülür (Thoen, LoBue, & de Kantor, 2006).

Botulizm, çift görme, bulanık görme, sarkık göz kapakları, düz konuşma, yutma zorluğu, ağız kuruluğu ve kas güçsüzlüğü gibi kas felcine neden olan botulinum nörotoksinini (yeşil fasulye, bal, mısır şurubu gibi konserve sebzeler) içeren gıdaları yemekten kaynaklanır. Eğer tedavi edilmezse, bu semptomlar kolların, bacakların, gövde ve solunum kaslarının felç olmasına

neden olabilir. Belirtiler genellikle kontamine gıdaları yedikten 18 ila 36 saat sonra başlar. Ancak 6 saat ile 10 gün kadar sonrasında da ortaya çıkabilir (Varma et al., 2004)

Clostridium perfringens intoksikasyonu kontamine gıda alımından 6 ila 24 saat sonra ortaya çıkmaktadır.. Belirtiler tipik olarak abdominal kramp ve ishali şeklindedir. Kusma ve ateş olağandışıdır. Çok nadir durumlarda, ölümcül clostridial nekrotizan enterit vakalarının mikroorganizmanın "Tip C" suşlarını içerdiği ve potansiyel olarak ülseratif bir toksin ürettiği bilinmektedir (Wells & Wilkins, 1996).

S. aureus, kısa inkübasyon süresi (1-8 saat) olan, gıda zehirlenmesine yol açan, şiddetli mide bulantısı, kusma ve ishal semptomları ile karakterize enterotoksin üreten bir mikroorganizmadır. Ateş yoktur. Bulaşma kaynakları ise, yüksek protein açısından pişmiş yiyecekler, süt ürünleri, salatalar ve oda sıcaklığında çok uzun süre tutulan unlu mamüllerdir (Argudín, Mendoza, & Rodicio, 2010).

Bacillus cereus, gıdalar uygun şekilde pişirildiği zaman bakteriyel endosporların hayatta kalması nedeniyle oluşur. Bu sorun, gıdalar daha sonra uygun şekilde soğutulmadığında, endosporların çimlenmesine izin verecek şekilde daha da artmaktadır. Bakteriyel büyüme, enterotoksin üretimi ile sonuçlanır, yenilmesi ile birlikte ishal tipi ve emetik form olarak iki tür hastalığa yol açar (Hoton, Andrup, Swiecicka, & Mahillon, 2005).

Mikotoksinler: Aflatoksinler, *Aspergillus parasiticus* ve *Aspergillus flavus* kaynaklıdır. Bu mikroorganizmalar fındık, yer fıstığı, mısır ve pamuk tohumu dahil diğer yağlı tohumlarda bulunur. Aflatoksinler, karaciğerde nekroz, siroz ve karsinomaya neden olurlar (Hassanain et al., 2013).

Alternaria spp kaynaklı altertoksinler, buğday ve domateslerde bulunabilirler (Taylor & Hefle, 2002). Ayrıca toksinler, tahıl ürünleri arasında kolayca çapraz bulaşma ile yayılabilirler. Bu da tahıl ürünlerinin üretimi ve depolanmasının kritik bir öneme sahip olduğunu gösterir (Hassanain et al., 2013).

Fusarium moniliforme kaynaklı Fumonisin toksini mısırdaki görülebilir. Fumonisin B1 insanlarda özefagus kanserine neden olduğu bildirilmiştir (Taylor & Hefle, 2002).

Okratoksin A, B ve C *Penicillium* ve *Aspergillus* türleri tarafından üretilen bir toksindir. *Aspergillus ochraceus*, bira ve şarap gibi içeceklerin başlıca kontaminantı arasında yer alır. *Aspergillus carbonarius*, meyve suyunda bulunan ve meyve suyu üretimi sırasında toksin salgılayan bir türdür. Okratoksin A, böbreklere zarar verir ve kanserojendir. Ayrıca insanlarda idrar yolu tümörlerine de neden olur (Shephard, 2008)

Mantarlar, insanlar tarafından tüketilen gıdalar arasında yer almaktadır. Fakat birkaç mantar türü dışında kalan gurup oldukça toksik özelliğe sahiptir (Abramson, 1998). *Amanita phalloides*, kuru maddede 2-3 mg/gr amatoksin içerir. Tek bir mantar yetişkin bir insanı öldürebilir. Amatoksinler, protein

sentezinin inhibisyonuna yol açan RNA polimerazının inhibisyonuna neden olur ve intestinal epitel ve karaciğer dokusunda hücre ölümüne ve karaciğer yetmezliğini neden olurlar (Chu, 2002). Amatoksin içeren mantarın yutulması, kusma, bulantı, karın ağrısı ve 6-24 saat içinde gelişen kanlı ishal ile sonuçlanır. 3-4 gün içinde hastalar ikter (sarılık), hipoglisemi, kanama, böbrek yetmezliği ve sepsis (bakteriyel enfeksiyonlar) gelişir. İnsanlarda ölüm oranı% 10-40'tır (Taylor & Hefle, 2002). *Amanita muscaria*, otonom sinir sistemini etkileyen muskarin toksini salgılayan bir mantar türüdür. Bu toksinleri içeren mantar tüketiminden birkaç dakika ila birkaç saat sonrasında terleme, salivasyon ve lakrimasyon, bulanık görme, karın krampları, sulu ishal, gözbebeklerinde küçülme, hipotansiyon ve yavaşlayan nabız semptomları görülür (Taylor & Hefle, 2002).

Viral Patojenler: Gelişmiş ülkelerdeki gıda zehirlenmesi vakalarının üçte birini oluştururlar. ABD'de, vakaların %50'sinden fazlası viraldir. Norovirüsler, 2004'te salgınların %57'sine neden olmuşlardır. Viral enfeksiyonlar genellikle 1-3 gün gibi biri inkübasyon süresine sahiptirler (Hassanain et al., 2013)

Kabuklu deniz ürünleri ve salata bileşenleri Norovirüs ile kontamine olabilen gıdalardandır (Parashar & Monroe, 2001). FoodNet Mısır'da, Japonya'dan ithal edilen istiridyeler ile ilişkili bir Norovirüs salgını bildirmiştir (Hassanain et al., 2013). Hastalarda mide bulantısı, kusma, ishal ve karın ağrısı semptomları görülür. Genel bir uyuşukluk hali, halsizlik, kas ağrıları, baş ağrısı ve düşük ateş vardır (Goodgame, 2006)

Hepatit A virüsü (HAV) akut karaciğer enfeksiyonuna sebep olan ve genellikle fekal-oral yolla kontamine olmuş gıda ve içme suları ile bulaşan bir mikroorganizmadır (Ryan & Ray, 2004). Kontamine sularla yetiştirilen kabuklu deniz hayvanları enfeksiyonun yayılmasında risk kaynağıdır (Lees, 2000). Mısır'ın farklı bölgelerindeki et ürünleri (Örn; kıyılmış et, burger, sosis) ve süt ürünleri (Örn; dondurma, süzme peynir) ile ilişkili salgınlar bildirilmiştir (Zaher, Ahmed, Syame, & El-Hewairy, 2008). Hastalık, aşilar ile önlenabilir. HAV aşısının dünya genelindeki salgınları kontrol etmede etkili olduğu kanıtlanmıştır (Connor, 2005)

Hepatit E, "kendi kendini sınırlayan" bir hastalıktır. Fakat zaman zaman akut karaciğer hastalığına dönüşür. Tüm vakaların yaklaşık %2'sinde ölümcüldür. Hastalık hamile kadınlarda daha sık görülür ve %20 civarında ölüm oranı olan "fulminan hepatik yetmezlik" adı verilen klinik bir sendrom meydana getirir. Esas olarak su kaynaklarının veya gıdaların fekal kontaminasyonu ile yayılır. Kişiden kişiye bulaşma nadir görülür (Satou & Nishiura, 2007).

Rotavirüs, mide gribi olarak bilinen, griple hiçbir ilişkisi olmamasına rağmen, genellikle enfeksiyonlara neden olan virüslerden birisidir. Fekal-oral yolla bulaşır. İnce bağırsaklara hücrelerini enfekte eder ve gastroenteriti indükleyen enterotoksin üretir. Sonucunda ağır ishal ve bazen dehidrasyon nedeniyle ölüm görülebilir (Butz, Fosarelli, Dick, Cusack, & Yolken, 1993).

Paraziter Patojenler: Helmintler, sestodlar ve parazitler insanlara gıda ve su aracılığıyla dünyanın birçok yerinde bulaşılır. İnsan dışı konaklar, bu parazitlerin birçoğunun yaşam döngüsünde hayati bir rol oynamaktadır. Gıdalar pişirilerek güvenli hale getirilebilir.

Diphyllobothrium latum, plerocercoid larvaları veya sparganum içeren çiğ veya az pişmiş tatlı olan su balıklarının tüketilmesi ile insanlarda diphyllobothriasis'e sebep olan bir sestodtur (Lou et al., 1989). Diphyllobothriasis semptomları hafif seyredir. İshal, karın ağrısı, kusma, kilo kaybı, yorgunluk, kabızlık, huzursuzluk görülür. Az sayıdaki vakalarda B₁₂ vitamini eksikliği görülmüştür. Bunun nedeni sestodun B₁₂ vitamininin %80 ve daha fazlasını absorbe etmesidir. Anemi şekillenir. Anemi ise spinal kordun subakut kombine dejenerasyonuna neden olabilir. B12 eksikliğinden ileri gelen nörolojik semptomların oluşabilmesi için hastaların, enfekte şekilde, uzun süre yaşaması gerekir (Llaguno et al., 2008).

İnsanlar genellikle kesin konakçı olarak bilinse de, enfekte olmuş etlerin tüketilmesi, bağırsak sisteminde *Tania solium*un gelişmesine ve dışkı ile birlikte yumurtaların dışarı atılmasına sebep olarak insanlarda cysticercus ("mesane solucanı" olarak bilinir) oluşumuna neden olur. Bu durum insanları ara konakmış gibi gösterir. Cysticerci genellikle merkezi sinir sisteminde görülür. Epilepsi ve hatta ölüm gibi büyük nörolojik sorunlara neden olabilir. Kişinin vücudunda cysticerci bulunmasının şartına cysticercosis denir (Schmidt, 2005).

T. saginata, hem sığırlarda hem de insanlarda olabilen bir parazitidir. *T. saginata*, sığırların kötü hijyen sağlayan enfeksiyonlu insanlar tarafından yetiştirildiği, insan dışkısının uygun olmayan şekilde bertaraf edildiği, et hijyen programlarının zayıf olduğu ve etin uygun pişirme olmadan tüketildiği yerlerde meydana gelir (Schmidt, 2005).

Echinococcus spp'nin son konakçısı köpekler, tilkiler ve diğer canidae ailesi üyeleridir. Ara konakçıları ise koyun, keçi, domuz, at ve sığırlardır. İnsanlar kontamine su veya çiğ kontamine sebzelerde *Echinococcus spp* yumurtalarını tüketirlerse ara konak görevi görebilirler. Larvaları karaciğerde, akciğerlerde ve diğer organlarda sıvı dolu kistler (hidatik kistler) oluştururlar. Doku hasarı bazı durumlarda ciddi boyutlara ulaşabilir (Torgerson & Budke, 2003).

Anisakis, balık ve deniz memelilerini içeren bir yaşam döngüsü olan parazitik bir nematod cinsidir. *Anisakis spp.* (*A. Simplex*) ile enfekte olmuş balıkların tüketilmesi ile insanlarda Anisakiasis'e neden olurlar. İmmünooglobulin E'ye karşı duyarlı insanlarda anafilaktik reaksiyon oluştururlar (Smith, 1983). İnfektif larvaları içeren balık tüketiminden sonraki saatler içerisinde şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma görülebilir. Larvalar bağırsak duvarlarına taşabilir ve enfeksiyondan 1 ila 2 hafta sonra ortaya çıkabilecek ciddi eozinofilik granüloamatöz yanıt üretebilir ve Crohn hastalığını taklit eden semptomlara neden olabilirler (Akbar & Ghosh, 2005).

Trichinellosis, *T. Spiralis* larvaları ile enfekte olmuş çiğ veya az pişmiş hayvan av hayvanlarının etlerinin tüketilmesinden sonra ortaya çıkan paraziter bir hastalıktır. Sadece üç *Trichinella* türünün (*T. spiralis*, *T. nativa* ve *T. Britovi*) trichinellosis'e neden olduğu bilinmektedir; (Campbell, 1983). Trichinellosis enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğu semptom yoktur yada çok azdır. Trichinellosis başlangıçta bağırsaklarda bulunur. 1-2 gün içerisinde yayılır ve bulantı, mide ekşimesi, sindirim güçlüğü ve ishal gibi semptomlar görülebilir. Daha sonra, solucanlar insan vücudunun farklı kısımlarında yer aldıkça, baş ağrısı, ateş, üşüme, öksürük, göz şişmesi, eklem ağrısı ve kas ağrısı, peteşi ve kaşıntı gibi diğer hastalık belirtileri görülebilir. En tehlikeli durum merkezi sinir sistemine giren solucanlardır. Burada hayatta kalamazlar. Fakat ciddi nörolojik bozukluklar (ataksi veya solunum felci gibi) ve hatta ölüme sebep olabilecek hasarlara neden olabilirler (John & Petri, 2006).

Trematodlar: *Fasciola hepatica* ve *F. gigantica* insan ve otçul hayvanların safra kanallarında yaşarlar. Yumurtaların yaşam döngüsünü tamamlayabilmesi ve enfeksiyöz evreye geçebilmesi için tatlı su kaynaklarına geçiş yapması gerekir. İnsanlarda enfeksiyon, kontamine çiğ sebzeler veya suyun tüketilmesiyle oluşur. Hastalık belirtileri ateş, karın ağrısı, kilo kaybı ve büyümüş karaciğerdir. Bazı bulgular parazitin ağır veya kronik enfeksiyonlarının karaciğer tümörleri ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (Hughes, Spithill, Smith, Boutlis, & Johnson, 2003).

Protozoa: *Cryptosporidium*, *Phylum apicomplexa*'nın cryptosporidiosis adı verilen ishalleri bir hastalığa neden olan protozoan bir patojendir. *C. parvum*, *C. hominis*, *C. canis*, *C. felis*, *C. meleagridis* ve *C. muris* insanlarda hastalığa neden olabilirler (Abrahamsen et al., 2004). Enfeksiyon, enfekte olmuş bir bireyin veya hayvanın dışkıyla kontamine olmuş su, pişmemiş veya çapraz kontamine gıda gibi ürünlerden bulaşır. En önemli zoonotik kaynakları sığır, koyun ve keçidir. Parazit, bir kez yutulduğunda, ince barsakta eksternal olan mikrobiyal kistler (oositler) tarafından bulaşır ve bağırsak epitel dokusunun enfeksiyonu ile sonuçlanır (Ryan & Ray, 2004). *Cryptosporidiosis* asemptomatik olabilir veya birkaç hafta sürebilen akut diyare veya inatçı diyareye neden olabilir. İshal, genellikle mukusludur. İshalde kan veya lökosit bulunması çok nadirdir (Chen, Harp, & Harmsen, 2003).

E. histolytica, insanları ve primatları enfekte eden anaerobik bir parazitik protozoandır. *E. histolytica*'nın dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanı enfekte ettiği tahmin edilmektedir (Hassanain et al., 2013). Kistler yutulduğunda, sindirim kanalında trofozoit aşaması serbest kalarak bağırsak sistemini enfekte ederler. İnsandaki *E. histolytica* enfeksiyonu, amipli dizanteriye veya amipli karaciğer apsesine yol açabilir. Belirtiler arasında, kanlı ishal, kilo kaybı, yorgunluk ve karın ağrısını vardır. Amip bağırsak duvarına delerek lezyonlara ve bağırsak semptomlarına neden olabilir, kan dolaşımına ulaşabilir. Oradan, genellikle karaciğer ve insan vücudunun farklı hayati organlarına ulaşabilir ve tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanabilen karaciğer apsesine neden olabilir (Stanley, 2003)

T. gondii, Toxoplasma cinsindeki bir parazitik protozoa türüdür. *T. gondii*'nin kesin konakçısı kedidir, ancak parazit bilinen tüm memeliler tarafından taşınabilir. İnsan enfeksiyonu (toksoplazmoz), enfektif evre oookistlerinin (Örn; yıkanmamış sebzeler yiyerek) veya yanlış pişirilmiş ette doku kistlerinin alınması ile gerçekleşir. Toksoplazmoz belirtileri grip benzeridir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, toksoplazmozun en belirgin semptomu, ölümcül olabilen ensefalittir. *T. gondii* ile enfeksiyon ilk kez hamilelik sırasında meydana gelirse, parazit plasentadan geçebilir, spontan düşük veya intrauterin ölüm olasılığı ile birlikte hidrosefali veya mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon ve koryoretinite yol açabilir (Ryan & Ray, 2004).

Prion ve Creutzfeldt-Jakob Hastalığı: Deli dana hastalığı olarak bilinen Sığırların Spongiform Ensefalomyeliti (BSE), sığırların beyinde ve omuriliğinde süngerimsi bir dejenerasyona neden olan ölümcül, nörodejeneratif bir hastalıktır. BSE, genellikle dört ila beş yaş yetişkin sığırları etkileyen, yaklaşık 4 yıllık kuluçka süresine sahiptir. Tüm ırklar eşit derecede hassastır (Hassanain et al., 2013). Hastalığın, enfekte olmuş sığırların beyini veya omuriliğini yiyen insanlara bulaşabileceğine inanılmaktadır (FDA/FSAN, 2005). İnsanlarda Creutzfeldt-Jakob hastalığı olarak bilinir. 2009'da İngiltere'de 164, diğer ülkelerde de 42 kişinin ölümüne neden olmuştur (NCJDSU, 2009). BSE hakkında İngiltere'de yapılan bir araştırmada, salgının, normalde otçul olan sığırların, enfekte hayvanlardan elde edilen et-kemik unu ile beslenmesi neticesinde kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (DEFRA, 2007). Hastalığın kökeni bilinmemektedir. Enfeksiyöz ajanın prion adı verilen spesifik bir hatalı katlanmış protein türü olduğuna inanılmaktadır. BSE hastalığının, Prion Protein Gen adlı bir gen içindeki genetik mutasyondan kaynaklandığı öne sürülmüştür (FSIS, 2005).

Kontrol Önlemleri: Salgın hastalıklar araştırmalarının temel amacı, devam eden ve gelecekte olabilecek olan salgınları kontrol etmektir. Kontrol önlemleri, devam eden salgın araştırmaları sonuçları tarafından belirlenir.

- Gıdaları geri çağırım: Şüpheli gıdayı üreten, toptan satışını yapan, dağıtan veya perakende satan herhangi bir işletme tarafından yapılabilir. Geri çağırılmadan önce, halk, ürünün adı, üretim alanının adresi, geri çağırma nedeni, ürünün satılabileceği yer konusunda bilgilendirilmelidir.
- Uygun olmayan gıdaların yakalanması: İşletmenin geri çağırılmaya uymaması durumunda otoritenin gıdayı piyasadan çektiği süreçtir.
- Gıda işletmelerinin kapatılması: Yerinde yapılan incelemelerde halk sağlığı açısından sürekli risk oluşturan bir durum ortaya çıkarsa, sorun çözülene kadar tesislerin kapatılması önerilebilir.

Gıda Kaynaklı Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü: Genel önleme stratejisi, kontaminasyon ve hastalık bulaşmasını önleyecek mekanizmaları anlamak ve uygulamaya koymaktır.

Hayvansal Gıdalarda Patojenlerin Kontrolü: Etilerde mikrobiyolojik kontaminasyonun azaltılması, gıda kaynaklı hastalıkların önlenmesi için bir önceliktir (Joshi, Maharjan, Johansen, Willingham, & Sharma, 2003).

- İyi organize edilmiş çevre hijyeni ve hijyenik taşımacılığın yanı sıra kesimhaneler ve et işleme tesisleri için sağlık standartları da dahil olmak üzere hayvancılık yönetimine dikkat edilmesi
- Hayvan yemi kalitesinin izlenmesi (Örn; ruminant yemlerinde et ve kemik olmaması) mutlaka yapılmalıdır. Yem katkı maddeleri ve yem ilaçları, diğer kimyasallarla, kemirgenlerle ve böceklerle kontaminasyondan kaçınılması gereken alanlarda depolanmalıdır.
- Kesimden önce ve sonra hayvanların antemortem ve postmortem muayeneleri yapılmalıdır.
- Eğitim programları düzenlenmeli. Bu programlar ile üreticilerin, et işleyicilerin ve tüketicilerin, etin güvenli kullanımı konusundaki farkındalık seviyelerinin artırılması sağlanmalıdır.
- Üreticiler ve veteriner hekimler, tehlike analizi ve diğer risk azaltma faaliyetlerinin bilincinde olmalıdırlar.
- Pastörizasyon, sütün içinde bulunan tüm patojenik mikroorganizmaları tahrip etmeyebilir. Fakat zararlı mikroorganizmaların sayısını, önemli bir sağlık tehlikesi teşkil etmeyen bir seviyeye düşürür. Bu nedenle uygulanmalıdır.
- Kolayca bozulabilen su ürünlerinin uygun şekilde temizlenmesi, işlenmesi, depolanması, taşınması, pazarlanması ve pişirilmesi potansiyel güvenlik tehlikelerini en aza indirebilir.

Veteriner İlaçlarının Azaltılması: Antibiyotik direncinin gelişimini sınırlamak için, veteriner ilaçların kullanımı sınırlandırılmalı ve sadece veteriner hekimler tarafından verilen reçeteler ile ilaçlar satın alınmalıdır. Hayvansal kökenli gıdalardaki veteriner ilaç kalıntılarının seviyeleri izlenmeli ve sonuçları kamuoyuna açıklanmalıdır (FDA/FSAN, 2006).

Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (HACCP): HACCP, tehlikelerin tanımlanması, değerlendirilmesi ve kontrolüne yönelik yapılan sistematik bir yaklaşımdır. Çok basittir. Çünkü üretim sürecinde oluşabilecek problemleri tanımlar, nasıl ve nerede kontrol edilip, önlenebileceklerini belirler. Bu nedenle, HACCP bir gıda kaynaklı hastalıkları önleme sistemidir ve gıda güvenliğine düşük maliyetli bir yaklaşım sunmaktadır (Charisis & Vassola, 2004).

Toplu Yemek Hizmeti Veren İşletmelerdeki Gıda Kaynaklı Hastalıkların Önlenmesinde Önemli Kurallar [13]:

- Kişisel hijyen
- Gıdaların hijyenik kullanımı
- Tesislerde ve mutfak eşyalarında hijyenik önlemler

Gıda İşleyen Personelin Gıda ile Çalışmaya Elverişli Olmalarını: Numunelerin tıbbi veya mikrobiyolojik kontrolleri pahalı ve sadece numune alındığı zamanla sınırlı olması nedeniyle, gıda işleme tesislerinde düzenli bir

uygulama olarak tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte, gıda güvenliğinin sağlanması ve gıda kaynaklı hastalıkların görülme sıklığının azaltılması için araştırma ve önleme yöntemlerinin gerekli olduğu da açıktır (CDC, 2003)

Gıda İşleyen Personelin Rutin Tıbbi veya Laboratuvar Kontrolleri (Portör Muayeneleri): Bazı ülkeler, ilgili mevzuatlar ile kontrollerin aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içermesi gerektiğini belirtmişlerdir;

- Yetkili kişiler tarafından yapılan fiziki muayene
- Kısa bir anket vb. uygulama ile personelin tıbbi geçmişinin alınması
- Parazit muayenesi
- Akciğer grafisi

Gıda Kaynaklı Hastalıkların Tedavisi: Sebep oldukları semptomlara bağlı olarak birçok tedavi yöntemi uygulanabilir. İshal veya kusma olan hastalıklar dehidrasyona neden olabilir. Kayıp sıvıları ve elektrolitleri dengelemek ve sıvı alımını sağlamak önemlidir. İshal bir günden fazla sürerse, evde hazırlanabilen sıvı karışımlar oral yolla içilebilir. İshal 3 günden fazla sürerse ve/veya çok sık sulu bağırsak hareketleri, dışkıda kan, tekrarlayan kusma veya ateş varsa tıbbi yardım tavsiye edilir. Tıbbi yardım bulunmadığında (5 gün süre ile) trimetoprim / sülfametoksazol (yetişkinler için, 160mg trimetoprim ve 800 mg sulfametoksazol 5 gün boyunca günde iki kez, çocuklar için: 5mg trimetoprim ve 25mg sülfametoksazol vücut ağırlığının kg'ı başına) alınabilir. Bizmut subsalisilat'ın (Örn; Pepto-Bismol) antidiarreal preparatları, basit ishalin süresini ve ciddiyetini azaltabilir (CDC, 2005).

SONUÇ VE TAVSİYELER

Yapılan araştırmalar ışığında, her gün milyonlarca insanın hastalandığı ve binlerce kişinin, önlenemez gıda kaynaklı hastalıklar nedeni ile öldüğü söylenebilir. Dünya genelinde gıda kirliliği, yılda milyarlarca dolar maliyete ve verimlilik kaybına yol açtığı tahmin edilmektedir. Gıda kaynaklı hastalıkların önlenmesi, basit ve evrensel çözümler olmadan, çok yönlü bir süreçtir. Çoğu gıda kaynaklı hastalıklar için aşı bulunmamaktadır. Temelde ise tüketici eğitimi, kendi başına yetersiz kalmaktadır. Gıdalar, tüketiciye uzun endüstriyel üretim zincirleriyle ulaşırlar. Bu zincirde kontaminasyon her aşamada oluşabilir. Yeni stratejiler geliştirerek halk sağlığı ve gıda güvenliği altyapısının geliştirilmesi gerekmektedir. Antimikrobiyal direnci sınırlamak için hayvan ve insan tıbbında ihtiyatlı antibiyotik kullanımını teşvik edilmelidir. Gıda kaynaklı hastalıklara neden olan mikroorganizmalar, gıdalarımızı kontamine edecek, sporadik vaka ve salgınlara neden olacak mekanizmalar hakkında temel ve uygulamalı araştırmalara devam edilmelidir. Ayrıca;

- Gıda güvenliğini sağlamak ve endüstriyel üretim zinciri boyunca güvenli olmasını sağlamak için hükümet ve endüstrinin işbirliği içerisinde olmalıdır.
- Gelişmekte olan ülkelerde son ürün muayenesinin yerine HACCP olarak bilinen genel stratejinin uygulanmalıdır.

- Kesimhanelerde ve gıda işleme tesislerinde yüksek riski önlemek için özel ekipmanların kullanılmalıdır.
- Kanatlılarda *C. jejuni* enfeksiyonlarının kontrolünün sağlanmalıdır.
- Gıda kaynaklı hastalıkların kontrolünde, sağlıklı görünen hayvanlar da dahil olmak üzere, hayvanların ne şekilde beslendikleri kontrol edilmelidir.
- Gıda kaynaklı hastalıkların tanı, klinik yönetimi ve tedavisini geliştirmek ve patojenlerin patogenezi hakkında anlayışımızı geliştirmek için araştırmalar yapılmalıdır
- Gıda işleyen kişilere; kişisel hijyen, gıdaların hijyenik kullanımı, tesislerin ve mutfak eşyalarının hijyeni konusunda düzenli eğitimler verilmeli.
- Portör muayenelerinin düzenli olarak yapılması gerekmektedir.
- Gıda güvenliğinin temel ilkeleri hakkında tüketicilerin de eğitimine önem verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abrahamsen, M. S., Templeton, T. J., Enomoto, S., Abrahante, J. E., Zhu, G., Lancto, C. A., ... Kapur, V. (2004). Complete Genome Sequence of the Apicomplexan, *Cryptosporidium parvum*. *Science*, *304*(5669), 441-445. <https://doi.org/10.1126/science.1094786>
2. Abramson, D. (1998). Mycotoxin formation and environmental factors. In K. Sinha & D. Bhatnagar (Eds.), *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety*. (pp. 255-270). New York.
3. Akbar, A., & Ghosh, S. (2005). Anisakiasis—a neglected diagnosis in the West. *Digestive and Liver Disease*, *37*(1), 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2004.09.011>
4. Andrew J. Hughes, Terry Spithill, Rebecca E. Smith, Craig S. Boutlis, & Paul D.R. Johnson. (2003). Human fasciolosis acquired in an Australian urban setting. *Medical Journal of Australia*, *178*(5), 244-245. Retrieved from <https://researchoutput.csu.edu.au/en/publications/human-fasciolosis-acquired-in-an-australian-urban-setting>
5. Argudín, M. Á., Mendoza, M. C., & Rodicio, M. R. (2010). Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Toxins*, *2*(7), 1751-1773. <https://doi.org/10.3390/toxins2071751>
6. Butz, A. M., Fosarelli, P., Dick, J., Cusack, T., & Yolken, R. (1993). Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities. *Pediatrics*, *92*(2), 202-205. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8393172>
7. Campbell, W. C. (1983). Historical Introduction. In *Trichinella and Trichinosis* (pp. 1-30). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3578-8_1
8. CDC. (2003). *Estimating the incidence of typhoid fever and other febrile illnesses in developing countries*. Atlanta, USA.
9. CDC. (2005). *Foodborne Illness "Frequently Asked Questions"*. Atlanta, USA.
10. Charisis, N. S., & Vassola, M. . (2004). *Foodborne Diseases & a brief introduction into HACCP systems*.
11. Chen, W., Harp, J. A., & Harmsen, A. G. (n.d.). *Cryptosporidium parvum* Infection in Gene-Targeted B Cell-Deficient Mice. *The Journal of Parasitology*. Allen Press/The American Society of Parasitologists. <https://doi.org/10.2307/3285969>
12. Chu, F. . (2002). Mycotoxins. In D. O. Cliver & H. . Riemann (Eds.), *Foodborne Diseases*. (2nd ed., pp. 271-303). London: Academic Press.
13. Connor, B. A. (2005). Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler. *The American Journal of Medicine*, *118*(10), 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.018>
14. Corrigan, J. J., & Boineau, F. G. (2001). Hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics in Review*, *22*(11), 365-369. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11691946>
15. DEFRA. (2007). *BSE: Disease control & eradication - Causes of BSE*.
16. Dykes, G. A., & Dworaczek, M. (2002). Influence of interactions between temperature, ferric ammonium citrate and glycine betaine on the growth of *Listeria monocytogenes* in a defined medium. *Letters in Applied Microbiology*, *35*(6), 538-542. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460440>
17. FDA/FSAN. (2005). *Commonly Asked Questions about BSE in Products Regulated by Food and Drug Administration's Center for Food Safety and Applied Nutrition*.
18. FDA/FSAN. (2006). *Managing Food Safety: A Manual for the Voluntary Use of HACCP Principles for Operators of Food Service and Retail Establishments*.

19. Fleming, D. W., Cochi, S. L., MacDonald, K. L., Brondum, J., Hayes, P. S., Plikaytis, B. D., ... Reingold, A. L. (1985). Pasteurized Milk as a Vehicle of Infection in an Outbreak of Listeriosis. *New England Journal of Medicine*, 312(7), 404–407. <https://doi.org/10.1056/NEJM198502143120704>
20. Fratamico, P. ., & Bayles, D. . (2005). Molecular Approaches for Detection, Identification, and Analysis of Foodborne Pathogens. In Fratamico P.M, A. . Bgunia, & J. . Smith (Eds.), *Foodborne Pathogens: Microbiology and Molecular Biology*. Norfolk: Caister Academic Pres. Retrieved from https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=-HNvPPs-JoC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Fratamico,+P.M.,+2005.+Foodborne+Pathogens:+Microbiology+and+Molecular+Biologi.+Caister+Academic+Press.&ots=_HJYadYMly&sig=Z0SwsIAP4YXxL0ZsTFj3FKEUDzI&redir_esc=y#v=onepage&q&f=FSIS. (2005). *Bovine Spongiform Encephalopathy - "Mad Cow Disease. Fact Sheets*.
22. Goodgame, R. (2006). Norovirus gastroenteritis. *Current Gastroenterology Reports*, 8(5), 401–408. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968608>
23. Grange, J., Yates, M., & De Kantor, I. (n.d.). *WHO/EMC/ZOO/96.4 Guidelines for speciation within the Mycobacterium tuberculosis complex. Second edition*. Retrieved from <http://www.who.int/emc>
24. Gray, M. L., & Killinger, A. H. (1966). Listeria monocytogenes and listeric infections. *Bacteriological Reviews*, 30(2), 309–382. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4956900>
25. Hassanain, N. A., Hassanain, M. A., Soliman, Y. A., Ghazy, A. A., & Ghazy, Y. A. (2009). Bovine tuberculosis in a dairy cattle farm as a threat to public health. *African Journal of Microbiology Research*, 3(8), 446–450. Retrieved from <http://www.academicjournals.org/ajmr>
26. Hassanain NA, MA, H., WM, A., Shapaan RM, A.M., B., & H.A.M., E. F. (2013). Public health importance of foodborne pathogens. *World Journal of Medical Sciences*, 9(4), 208–222. <https://doi.org/10.5829/idosi.wjms.2013.9.4.8177>
27. Hoton, F. M., Andrup, L., Swiecicka, I., & Mahillon, J. (2005). The cereulide genetic determinants of emetic *Bacillus cereus* are plasmid-borne. *Microbiology*, 151(7), 2121–2124. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28069-0>
28. Humphrey, T., O'Brien, S., & Madsen, M. (2007). Campylobacters as zoonotic pathogens: A food production perspective. *International Journal of Food Microbiology*, 117(3), 237–257. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.01.006>
29. John, D.T., Petri, W.A., Markell, E.K. and Voge, M., John, D. T., Petri, W. A., Markell, E. K., Voge, M., & Markell, E. K. (2006). *Markell and Voge's medical parasitology. Elsevier Health Sciences*. Retrieved from [https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=-QSZD783cdsC&oi=fnd&pg=PA1&dq=\(Markell+et+al.,+2006&ots=6RrDlGnivf&sig=hJRpHijMxV9HeJ0eCOI2m0Elfw4#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=-QSZD783cdsC&oi=fnd&pg=PA1&dq=(Markell+et+al.,+2006&ots=6RrDlGnivf&sig=hJRpHijMxV9HeJ0eCOI2m0Elfw4#v=onepage&q&f=false)
30. Joshi, D. D., Maharjan, M., Johansen, M. V., Willingham, A. L., & Sharma, M. (2003). Improving meat inspection and control in resource-poor communities: the Nepal example. *Acta Tropica*, 87(1), 119–127. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781386>
31. Karch, H., Tarr, P. I., & Bielaszewska, M. (2005). Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. *International Journal of Medical Microbiology*, 295(6–7), 405–418. <https://doi.org/10.1016/J.IJMM.2005.06.009>
32. Laufer, A. S., Grass, J., Holt, K., Whichard, J. M., Griffin, P. M., & Gould, L. H. (2015). Outbreaks of Salmonella infections attributed to beef – United States,

- 1973–2011. *Epidemiology and Infection*, 143(9), 2003–2013. <https://doi.org/10.1017/S0950268814003112>
33. Lees, D. (2000). Viruses and bivalve shellfish. *International Journal of Food Microbiology*, 59(1–2), 81–116. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10946842>
34. Liu, J.-W., Lee, I.-K., Tang, H.-J., Ko, W.-C., Lee, H.-C., Liu, Y.-C., ... Chuang, Y.-C. (2006). Prognostic Factors and Antibiotics in *Vibrio vulnificus* Septicemia. *Archives of Internal Medicine*, 166(19), 2117. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.19.2117>
35. Llaguno, M. M., Cortez-Escalante, J., Waikagul, J., Faleiros, A. C. G., Chagas, F. das, & Castro, C. (n.d.). *Diphyllobothrium latum* infection in a non-endemic country: case report. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41(3), 301–303. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18719813>
36. Lou, Y. S., Koga, M., Higo, H., Fujino, T., Yamane, Y., Abe, K., Koshiwagi, S. (1989). [A human infection of the cestode, *Diphyllobothrium nihonkaiense* Yamane et al., 1986]. *Fukuoka Igaku Zasshi = Hukuoka Acta Medica*, 80(9), 446–450. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2807129>
37. Ludwig, D. S. (2007). Childhood Obesity — The Shape of Things to Come. *New England Journal of Medicine*, 357(23), 2325–2327. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0706538>
38. Moore, J. E., Corcoran, D., Dooley, J. S. G., Fanning, S., Lucey, B., Matsuda, M., Whyte, P. (2005). *Campylobacter*. *Veterinary Research*, 36(3), 351–382. <https://doi.org/10.1051/vetres:2005012>
39. NCJDSU. (2009). *Variant Creutzfeld-Jakob Disease, Current Data*.
40. Oliver, J. ., & Kaper, J. . (2007). *Vibrio* Species. In M. . Doyle & L. . Beuchat (Eds.), *Food Microbiology Fundamentals and Frontiers* (3rd ed., pp. 343–380). Washington, D.C: ASM Press. Retrieved from <http://www.thanutswu.com/images/FSN321/FMB1.pdf>
41. Parashar, U. D., & Monroe, S. S. (n.d.). Norwalk-like viruses; as a cause of foodborne disease outbreaks. *Reviews in Medical Virology*, 11(4), 243–252. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479930>
42. Pönkä, A., Kotilainen, H., Rimhanen-Finne, R., Hokkanen, P., Hänninen, M. L., Kaarna, A., Kuusi, M. (2009). A foodborne outbreak due to *Cryptosporidium parvum* in Helsinki, November 2008. *Eurosurveillance*, 14(28), 19269. <https://doi.org/10.2807/ese.14.28.19269-en>
43. Riley, L. W., Remis, R. S., Helgerson, S. D., McGee, H. B., Wells, J. G., Davis, B. R., ... Cohen, M. L. (1983). Hemorrhagic Colitis Associated with a Rare *Escherichia coli* Serotype. *New England Journal of Medicine*, 308(12), 681–685. <https://doi.org/10.1056/NEJM198303243081203>
44. Roper, W. L., Hamburg, M. A., King Holmes, D. K., Deborah Holtzman, W., John Iglehart, G. K., Maki, D. G., ... Mast, E. E. (2006). *Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention Editorial and Production Staff*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss5510.pdf>
45. Ryan, K., & Ray, C. (Eds.). (2004). *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.). McGraw Hill Companies, Inc.
46. Satou, K., & Nishiura, H. (2007). Transmission dynamics of hepatitis E among swine: potential impact upon human infection. *BMC Veterinary Research*, 3(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-3-9>
47. Schmidt, G. D. (2005). *Foundations of Parasitology*. New York: McGraw-Hill Companies Inc.
48. Shephard, G. S. (2008). Determination of mycotoxins in human foods. *Chemical Society Reviews*, 37(11), 2468. <https://doi.org/10.1039/b713084h>

49. Smith, J. W. (1983). *Anisakis simplex* (Rudolphi, 1809, det. Krabbe, 1878) (Nematoda: Ascaridoidea): Morphology and morphometry of larvae from euphausiids and fish, and a review of the life-history and ecology. *Journal of Helminthology*, 57(3), 205. <https://doi.org/10.1017/S0022149X00009512>
50. Stanley, S. L. (2003). Amoebiasis. *The Lancet*, 361(9362), 1025-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12830-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12830-9)
51. Super, J. C. (2002). Food and History. *Journal of Social History*, 36(1), 165-178. <https://doi.org/10.1353/jsh.2002.0110>
52. Taylor, S. L., & Hefle, S. L. (2002). Naturally occurring toxicants in foods. In D. Cliver & H. Riemann (Eds.), *Foodborne Diseases*, (2nd ed., pp. 193-210). London: Academic Press.
53. Thoen, C., LoBue, P., & de Kantor, I. (2006). The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Veterinary Microbiology*, 112(2-4), 339-345. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.11.047>
54. Torgerson, P. R., & Budke, C. M. (2003). Echinococcosis--an international public health challenge. *Research in Veterinary Science*, 74(3), 191-202. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12726737>
55. Varma, J. K., Katsitadze, G., Moiscrafshvili, M., Zardiashvili, T., Chokheli, M., Tarkhashvili, N., ... Sobel, J. (2004). Foodborne Botulism in the Republic of Georgia. *Emerging Infectious Diseases*, 10(9), 1601-1605. <https://doi.org/10.3201/eid1009.030806>
56. Wells, C. L., & Wilkins, T. D. (1996). Clostridia: Sporeforming Anaerobic Bacilli. In *Medical Microbiology*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413315>
57. Zaher, K. S., Ahmed, W. W. M., Syame, S. M., & El-Hewairy, H. M. (2008). Detection of health hazard - food born viruses in animal products anticipated for human consumption. *Global Veterinaria*, 2(4), 192-197. Retrieved from [http://www.idosi.org/gv/gv2\(4\)08/8.pdf](http://www.idosi.org/gv/gv2(4)08/8.pdf)

SIĞIRLARDA BAZI TEMEL VE SOSYAL DAVRANIŞLAR

Onur ERZURUM ¹



¹ Selçuk Üniversitesi Karapınar Aydoğanlar Meslek Yüksekokulu/Veterinerlik Bölümü, Konya.

GİRİŞ

Hayvan Davranışları

Hayvan davranışı, hayvanların aynı türdeki diğer hayvanlara, diğer varlıklara ve çevreye nasıl tepki verdiğini ifade eden bir terimdir. Ayrıca, çeşitli iç ve dış koşullara uyum sağlama ya da uyum sağlama konusundaki genel tepkilerle de ilgilenmektedir.

Hayvan davranışları araştırmaları, konu çiftlik hayvanları olduğunda daha karmaşık bir hal alır. Çünkü hayvancılık işletmelerinin bu çalışmalarını etkin ve ekonomik bir şekilde etik yönleri de düşünerek yürütmesi için gereklidir.

Çiftlik hayvanlarında davranış çalışmaları beslenme davranışı büyüme, üretim ve gelir üzerine doğrudan etkisi olduğu için önemli bir konudur. Ayrıca, çiftlik hayvanlarının üreme davranışları işletmeler için büyük önem taşımaktadır çünkü hayvanların üretimi ve sürüden çıkarılmasında kilit rol oynamaktadır.

Hayvanların sosyal davranış bilgisi, sürüdeki hayvanların yönetimini kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Kavga, yaralanma, korku, yem tüketimi veya ölüm gibi sorunların azalmasını sağlayabilir.

Sığırların davranışları genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Davranışın izlenebilirliğini etkileyebilecek faktörler cinsiyet, ırklar arasındaki farklılıklar ve aynı zamanda sürüde yapılan bazı iyileştirmeler ve örneğin kısırlaştırma, boynuzsuzlaştırma gibi çeşitli faktörlerin etkisi altındadır.

Bazı Temel Davranışlar

1) Beslenme

Beslenme, sığırların beslenme sürecindeki davranışsal yönlerini ifade eder. Doğada ve çiftlikte yaşayan hayvanların beslenme davranışları arasında fark vardır. Vahşi doğada, beslenme davranışına yiyecek arama davranışının eşlik etmesinin yanı sıra, beslenen hayvanların besin seçimleri de ahırlarda yetiştiriciliği yapılanlara göre daha fazla gelişmiştir. Sığırlar yaşamları için gereken enerjiyi karbonhidrat, protein ve yağ içeren besinlerin alımı sayesinde karşılarlar. Sığırları beslenme davranışı için motive eden iç ve dış faktörler vardır. Besinlerin kokusu, diğer hayvanları yem yerlerken görmeleri ve diğer hayvanların yem yerken çıkarmış oldukları sesler dış etkenlere örnektir. (Mephram, 1995)

Sığırlar ruminant herbivor hayvanlardır ve vahşi doğada günlük olarak yaklaşık 8-9 saat kadar oturlar (Phillips, 1985). Çoğunlukla alacakaranlık olan vakitlerde yani gün doğumu ile gün batımında günün diğer zamanlarına göre daha aktiflerdir (Albright, 1997).

Beslenme davranışı iklim, rekabet ve yiyecek kalitesi gibi birçok faktör yönünden etkilenebilir. Genel olarak yem tüketimi ile sıcaklık arasında ters bir ilişkisi vardır. Normal koşullar altında bulunan hayvanlarda ortam sıcaklığındaki artış yem tüketimde düşüşe neden olur (Kilgour, 1984).

Sığırlar bitki yapraklarını daha fazla tercih ederler. Otlama sırasında çimlerin üst katmanını severek tüketirler. Sığırlar dilin yardımıyla bir miktar otu toplarlar ve ön alt dişleri ile üst damak arasında otları sıkıştırırlar. Daha sonra boyun hareketi ile otları kopararak alırlar. Bir dakika içinde yaklaşık 70 kez bu hareketi yapabilirler (Phillips, 1993). Sığırlar 1 cm'den daha kısa olan otları kavrayamadıkları için otlayamazlar ve bu yüzden seçici canlılar değildir.

Ahır koşullarında sığırların göstermiş oldukları beslenme davranışları, ahır yoğunluğu nedeniyle besine ulaşmak için rekabet etmeleri gerekmedikçe, benzerlik gösterir. Ayrıca yiyecek arama davranışına kısmen daha az süre harcadıkları için yatma davranışına daha fazla vakit ayırırlar (Phillips, 1993).

Beslenme, sığır yetiştiriciliğinin neredeyse tüm yönleriyle doğrudan ilişkilidir. Yetiştiricilik maliyetinin büyük bir kısmını oluşturduğu için üretimin kalitesini ve miktarını etkiler. Sığırlara yeterli ve dengeli bir rasyon sunulması sağlık sorunlarını ve stresi azaltarak refah seviyelerini artırır.

2) Su Tüketimi

Su, canlıların hayatta kalması ve refahları için vazgeçilemez bir faktördür. Ruminantların vücudunda yaklaşık % 50-60 oranında su vardır. Sütte yaklaşık % 87 oranında su bulunduğu için sağmal inekler için su daha da önemlidir. Yüksek verimli süt ineklerinin metabolizmaları büyük miktarda atık üretir. Oluşan bazı atıkların vücuttan atılması için yine suya ihtiyaç vardır.

Otlayan ineklere göre doğal içme davranışları, yaklaşık 60 derecelik açı ile ağızlarını 3-4 cm suya batırmaktır. Burun delikleri her zaman suyun üzerindedir ve inek başını kaldırmadan suyu yutar (Hafez, 1969).

Su tüketimini etkileyen faktörler kuru madde alımı (Holster, 1992), süt verimi (Meyer, 2004), sıcaklık, yağış, nem, güneş ışığı (Murphy, 1983) ve su sıcaklığıdır (Andersson, 1984). Ayrıca, su alımını, sodyum alımı gibi daha az oranda etkileyen başka faktörler de vardır (Meyer, 2004).

Sığırlar genellikle gündüz vakitlerinde su içerler. Genellikle süt sığırlarında beslenme ve sağlık olaylarına bağlı olarak su alımı gerçekleşir. Su alımı ritmi, yem tüketimi ile tamamen aynıdır ve yemleme sırasında veya yemlemeden kısa bir süre sonra gerçekleşir (Cardot, 2007).

3) Ruminasyon

Ruminasyon ruminantlar için doğal bir davranıştır ve yemin sindirim kanalından geçmesini sağlamak için parçalanmasını içerir.

Ruminasyondaki değişiklikler, hayvanların akut strese karşı tepkilerini değerlendirmek için kullanılabilmektedir. Ayrıca, yine bu değişiklikler bir hastalığın belirtisi de olabilir.

Sığırlar normal olarak bir günde, 45'er dakikadan oluşan periyotlar halinde toplamda 6-7 saat ruminasyon yaparlar. Ruminasyon esnasında sığırlar uyusuk hale gelir ve çevreye karşı duyarlılıkları azalır. Ayrıca ayakta durma, yürüme, kazıma, idrar yapma, dışkılama ve emzirme gibi başka aktiviteler yaparken de uzanabilir veya ruminasyon yapabilirler (Fraser, 1997; Beauchemin, 1991). Ruminasyon beslenme nedenlerinden, örneğin yem kalitesinden, yemin sindirilebilirliğinden ve NDF alımından etkilenebilir (Beauchemin, 1991).

4)Dinlenme ve Yatma

Vahşi doğada anne, yeni doğan buzağıyı aralarındaki bağı kuvvetlendirmek için ilk 3-4 gün boyunca sürü üyelerinden uzak tutar. Bu dönem boyunca buzağı günün yaklaşık % 75'inde dinlenir (Lidfors 1994). Gruba katıldıktan sonra ise buzağular belirli dinlenme alanlarında ve diğer buzağulara yakın yerlerde durma eğilimi gösterirler (Bouissou, 2001). Buzağular ilk 6 aylık dönemde günün % 80'ine kadar dinlenme eğilimindedirler ve bu oran vahşi doğada % 50'ye kadar düşer (Le-Neindre 1993). Sığırlar günün % 1-2'sini yavrularının yanlarında dinlenerek geçirirler.

Sığırların uyku evreleri istirahat halindeki vücut pozisyonları ve göz hareketleri dikkate alınarak tanımlanabilir (De Wilt, 1985). Yetişkin sığırlar günde yaklaşık 4 saat uyurlar ancak 8 saate kadar dinlenme halinde olabilirler (Ruckebush, 1972). Sığırlar uzanırken uyuyan hayvanlardır. Bununla birlikte NREM (NON Rapid Eye Movement) uykuda, sığırların uzanıp dinlenmeleri imkansızdır. NREM uyku evresinde gerçekleşen ruminasyon olayı, REM (Rapid Eye Movement) evresinde mümkün değildir. (Hannien, 2008)

Süt ineklerinde, özellikle sağımdan sonra ayakta durma ve yatma davranış şekilleri, meme içi enfeksiyon riskini azaltabilir. Fransa'da yapılan bir araştırma (Barnouin, 2004), sağım sonrası yatma olasılığı olmadan beslenme alanına kilitlenen ineklerin çok düşük Somatik Hücre Sayımına sahip olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada, Peeler (2000), hem sabah hem de öğleden sonra sağımdan sonra taze yem verilen sürüde Mastitis olayının daha düşük olduğunu bildirmiştir.

5)Hareket

Hareket sadece yer değişikliğini ifade etmez, aynı zamanda vücut bölümlerinin değişikliklerini de içine alan bir kavramdır. Sığırlar ileriye doğru hareket eder, ancak korku ve/veya fiziksel kısıtlama anında yana veya geriye doğru da hareket edebilirler (Grandin, 1997).

Bazı çalışmalarda ineklerin meralarda serbest ahırlarda bulunanlardan daha fazla zaman harcadıkları ifade edilmiştir (Schofield, 1991). Bu davranışsal farklılıklar, ineklerin ahırda karşılaşabilecekleri zorluklara göre değişiklik gösterebilir. Bu zorluklar arasında biriken dışkı/ıdrar, zemin yüzeyinin pürüzsüz ve kaygan olması ile uygun olmayan ahır bölümlendirilmesi sayılabilir.

Yürümek sığırlar için hareket etmenin en yaygın yoludur ve genellikle hayvanlar yiyecek veya su ararken yürürler. Yürüme sırasında yürüme hareketlerinin ve bacak konumlarının gözlenmesi, ayak hastalıklarının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Topallık sık karşılaşılan olgulardandır ve ciddi anlamda davranış değişikliğine neden olur (Arnold, 1978).

Sosyal Davranışlar

Sığırlar sürü halinde yaşamayı seven hayvanlardır ve davranışları sürünün diğer üyelerine bağlı olarak şekillenir. Bir ineğin sürü üyelerinin yaklaşık 50-70 bireyini tanıyabildiğine inanılmaktadır (Fraser, 1997). Sığırlarda veya diğer sürü hayvanlarında sosyal davranışların önemi, hayvan sahipleri sürülerini yönetmeyi hedeflediğinde net bir şekilde ortaya çıkar. Örneğin, hayvanlar işletme içinde bir yerden başka bir yere taşınacağına, onların birbirleriyle nasıl iletişim kurduğunun ve bu esnada oluşabilecek riskleri azaltmak amacıyla onlarla nasıl iletişim kurulacağına bilinmesi önemlidir.

Günümüzde, yabani sığır sürüleri nadirdir ve hayvanların gösterdiği davranışlar çoğunlukla arazi şartlarından etkilenir. Erkekler ve dişiler hayvancılık işletmelerinde ayrı barındırıldıkları için kendi bölgelerini koruma ihtiyacı hissetmezler ancak nadiren bölgesel savunma gösterebilirler. Çiftlik koşullarında bu ihtiyaç genellikle yiyecek ve su alımı için rekabet sağlanması ile gerçekleşir.

1)Bireysel Alan

Bireysel alan, diğer hayvanlara ya da insanlara müdahale etmekten kaçınan hayvanların etrafındaki alanı ifade eder. Bir hayvanın veya bir insanın sığırların kaçış alanına girmesi durumunda, hayvan uzaklaşacak veya sosyal rütbesine göre saldırgan davranışlar gösterecektir. Bireysel alan hayvandan hayvana farklılık gösteren bir durumdur. Hayvan sahipleri, hayvanların kaçış bölgelerine uygun taraftan girerek hayvanları hareket etmeleri için kolaylıkla uyarabilir ve hayvanları kovalamak için harcanan zamanı azaltabilir. Daha önemlisi olası saldırganlığı veya yaralanmayı azaltabilir (Grandin, 1995).

2)Hiyerarşi

Bir sürünün hiyerarşisi düz bir çizgi gibi çok basit olabilir. İnekler baskındır veya sürüye katılmanın önceliği, yaşı ve sağım seviyesine göre çeşitli faktörlere göre birbirlerine bağlılık gösterirler. Bu durumda, ahıra ilk

giren inek, daha sonra girene baskın gelir ve bu sistem tüm grup tarafından takip edilir. Öte yandan, karmaşık bir hiyerarşi sistemi, bir ineğin başka bir ineğe bağımlılık gösterdiğini, ancak birinciden daha yüksek dereceli olan bir bireye egemen olduğunu gösterecek şekilde yerleşebilir.

Sürüdeki hiyerarşi normal olarak hayvanın seçili bir gruba maruz kaldığı ilk saatlerde oluşur. Besin kaynaklarının kısıtlı olması veya yer yetersizliği durumunda, saldırganlık görülebilir (Berstain, 1981).

3) Dominantlık

Dominantlık bireyin, başka bir bireyin veya hayvan grubunun sürüdeki davranışını bastırma yeteneğini ifade eder. Erken yaşlarda yaşanan deneyimlerin, vücut büyüklüğünün, kalıtımın, yaşın, cinsiyetin ve canlının duygusal durumunun birlikte oluşturduğu bir durumdur (Albright, 1997).

Dominantlık davranışını etkileyen unsurlar çok fazla değişkenlik gösterir. Dominantlık genellikle genç yaşlarda elde edilir, ancak araştırmalar sonucu tüm bireylerde aynı etkinin olmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca baskınlık üzerindeki hormonal ve genetik etkiyi değerlendirmek zordur. Sürüde yapılacak yeniden gruplandırma işlemi ile yaş faktörünün etkisi değiştirilebilir, bu nedenle diğerlerine hükmeden her zaman en yaşlı olan olmayabilir. Boyut, ağırlık ve renk gibi faktörler dominantlık için güçlü faktörler değildir. Bunun yanında bazı çalışmalarda bahsedilen diğer faktörlerde (annenin sosyal durumu, cinsiyet ve mizaç) dominantlıkta etkili olabilir (Le Neindre & Sourd, 1984).

Doğal yaşamlarında baskın olan hayvanlar, gruplarını diğer vahşi hayvanların saldırılarından korumak, aynı zamanda gruba yiyecek ve su gibi kaynakları bulmada yardımcı olmak için etkin bir role sahiptir. Bu faktörler diğer hayvanları grupta kalmaya teşvik eder, çünkü gruptaki hiyerarşi zaman içinde değişebilir ve alt hayvan, gelecekte baskın bir hayvan olabilir (Lindberg, 2001). Çiftlikte yetiştirilen hayvanlarda hiyerarşi sistemi, doğal koşullara göre çok değişkendir. Düşük dereceli ineklerin gruptan ayrılma şansı yoktur ve bu durum saldırgan davranışların ortaya çıkmasına neden olur (Keeling, 2001). Ayrıca, vahşi hayvanların saldırması gibi bir tehdit yoktur, bu yüzden grup içindeki hiyerarşinin değişme şansı zayıftır. Bu nedenle yem, su ve dinlenme yerlerine daha rahat erişim gibi faktörleri eklersek, dominant ineklerin alt ineklere göre daha iyi bir refaha sahip olduğu söylenebilir (Phillips, 2002). Gruptaki hiyerarşik düzen, çiftlik yönetiminde ekonomik etkilere sahip olabilir, çünkü yüksek dereceli inekler genellikle daha fazla süt üretir ve özellikle yeme ulaşımları kısıtlandığında daha fazla yem tüketirler (Albright, 1997). Düşük dereceli inekler beslenme durumlarını yem için rekabetin yüksek olduğu zamanlarda, yüksek derecelilere göre daha fazla düzeltmiştir (Olofsson, 1999). İnekler normalde gece boyunca daha az aktif olup çoğunlukla yatıyor olsalar da, düşük dereceli inekler ahırların kalabalık olması durumunda ahırda daha az zaman geçirirler (Wierenga, 1990).

Tartışma ve Sonuç

Meralar sığırlar için doğal ortamlarına benzer, kısıtlanmadan doğal davranışlarını sergileyebilecekleri bir ortam sağlar. Sadece mera koşullarında mümkün olan doğal davranışa örnek olarak, sığırlara rahat bir yatma alanı sunma ve bu alanda gerilmiş pozisyonlarda yatma imkanı sağlaması verilebilir (Krohn, 1993).

Yemin dağıtım yöntemleri ve yem türü, sığırların beslenme davranışları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Sığır merada otlamaktan daha fazla zaman geçirirler. Tipik olarak, bir ahırda yem tüketimine günde 4-6 saat harcarlarken, merada bu süre 6-10 saati bulabiliyor. Sığır yetiştiriciliğinin amacı da, beslenme davranışı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin süt sığırları merada ahırlara göre daha uyumlu bir beslenme davranışına sahiptir. Ayrıca geceleri merada daha az yerler (Tucker, 2008). Meralarda otlar geniş bir alana yayılmıştır ve hayvanlar bir arada aynı anda yem yeme imkanına sahiptir. Ancak, ahır koşullarında yem sadece yemliklerdedir ve yapılan alan sınırlamalar ile sığırların aynı anda yemek yemesi imkansız hale gelir. Bu durum saldırgan davranışların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Meralardaki sığırlar genellikle günde 8-12 saat yatarak vakit geçirirler. Ayrıca gündüzleri otlamayı ve gece boyunca uzanmayı tercih ederler (Tucker, 2008). Ahırlardaki sığırlar ise, hem gündüz hem de gece boyunca beslenme ve yatma davranışı sergileme eğilimindedir.

Mera koşullarındaki sığırlar, ılık mevsimlerde gölgeyi tercih ederler. Bu, ayakta dururken daha az ısı emmeleri nedeniyledir, çünkü hava vücutlarını serinletir. Ayrıca, ılık havalarda süt inekleri, sıcaktan kaçarak gölgede durmak için, geceleri ise otlamak için daha fazla zaman harcarlar (Kendall, 2006).

KAYNAKLAR

1. Albright, J.L. & Arave, C.W. 1997. *The Behaviour of Cattle*, CAB International, Wallingford, UK.
2. Andersson, M. 1984. Drinking water supply to house dairy cows, Influence on performance and behaviour of flow rate, water temperature, number of bowls, restriction in availability and social rank. Dissertation, Rep. 130, Department of Animal Nutrition and Management, Swedish University of Agricultural Science, Uppsala, Sweden.
3. Arnold, G.W. & Dudzinski, M.L. 1978. *Ethology of free ranging domestic animals*. Elsevier, Shers, Amsterdam.
4. Barnouin, J., et al. 2004. Management Practices from Questionnaire Surveys in Herds with Very Low Somatic Cell Score Through a National Mastitis Program in France, *Journal of Dairy Science*. 87 (11), 3989-99.
5. Beauchemin, K.A. 1991. Ingestion and mastication of feed by dairy cattle. *Vet. Cli. North Am. Food Anim. Pract.* pp. 439-462.
6. Cardot, V., Le Roux, Y. & Jurjanz, S. 2007. Drinking behaviour of lactating dairy cows and prediction of their water intake. *Diary Sci.* 91:2257-2264.
7. Berstein, T.S. 1981. Dominance: the baby and the bathwater. *Behav. Brain Sci.* 4:419-457.
8. Bouissou, M.F., Boissy, A., Le-Neindre & P. Veissier, I. 2001. Social behaviour of farm animals. CABI International, Wallingford, UK, 113-145.
9. De Wilt, J.G. 1985. Behaviour and welfare of veal calves in relation to husbandry system. *Agri. Uni. of Wageningen*.1-137.
10. Fraser, A. F., Broom, D.M., 1997. *Farm Animal Behavior and Welfare*. 3rd edition, CAB International, Wallingford, UK.
11. Grandin, T., Deesing, M.J., Struthers, J.J, Swinker A.M., 1995. Cattle with hair whorl patterns above the eyes are more behaviourally agitated during restraints. *App. Anim. Behav. Sci.* 46: 117-123
12. Grandin, T., 1997. The design and construction of facilities for handling cattle. *Liv. Pro. Sci.* 49: 103-119.
13. Hafez, E.S.E., 1969. *The behaviour of domestic animal*. Bailliere. Tindall & Cassell, London.
14. Hanninen, L., Makela, J.P., Rushen, J., de Passille, A.M. & Saloniemi, H. 2008. Assessing sleep state in calves through electrophysiological and behavioural recordings. *App. Anim. Behav. Sci.* 111: 235-250.
15. Holster, J.B. & Urban, Jr. 1992. Water partitioning and intake prediction in dry and lactating Holstein cows, *Diary Sci.* 75:1472-1479.
16. Keeling, L. & Gonyon, H.W. 2001. *Social behaviour in farm animal*. CABI Publishing London.
17. Kendall, P.E., Nielsen, P.P., Webster, J.R., Verkerk, G.A., Littlejohn, R.P. & Matthews, L.R.2006. The effect of providing shade to lactating dairy cows in a temperate climate. *Liv. Sci.* 103: 148-157.
18. Kligour, R. & Dalton, C. 1984. *Livestock Behaviour, A Practical Guide*. Westview Press, Boulder, Colorado.
19. Krohn, C.C. & Munksgaard, L. 1993. Behaviour of dairy cows kept in extensive (Loose housing/Pasture) or intensive (tie stall) environments - Lying and Lying-down behaviour. *Appl. Anim: Behav. Sci.* 37: 1-16.
20. Le-Neindre, P. & Sourd, C. 1984. Influence of rearing condition on subsequent social behaviour of Fresian and Salers heifers from birth to six months of age. *App. Anim. Behav. Sci.* 23:117-127.
21. Le-Neindre, P. 1993. Evaluating housing system for veal calves. *Anim Sci.* 71: 1345-1354.

22. Lidfors, L.M., Morgan, D., Jung, J., Jensen, P. & Castren, H. 1994. Behaviour at calving and choice of calving place in cattle kept in different environments. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 42: 11-28.
23. Lindberg, A. Cecilia. 2001. Group life, eds L. J. Keeling and H. W. Gonyou. *Social behaviour in farm animals*. CABI Publishing. 37-58.
24. Mephram, T. B. and Forbes, J. M. 1995. Ethical aspects of the use of immunomodulation in farm animals. *Livestock Production Sc.* 42 (2-3), 265-72.
25. Meyer, U., Everinghoff, M., Gädeken, D. & Flachowsky, G. 2004. Investigation on the water intake of lactating dairy cows. *Liv. Pro. Sci.* 90: 117-121.
26. Murphy, M. R., Davis, C. L. & McCoy, G.C 1983. Factors affecting water consumption by Holstein cows in early lactation. *Diary Sci.* 66:35-38.
27. Olofsson, J. 1999. Competition for total mixed diets fed for ad libitum intake using one or four cows per feeding station. *Journal of Dairy Sci.* 82 (1), 69-79.
28. Peeler, E. J. 2000. Risk Factors Associated with Clinical Mastitis in Low Somatic Cell Count British Dairy Herds. *Journal of Dairy Sci.* 83 (11), 2464-72.
29. Phillips, C.J.C. & Leaver, J.D. 1985. Seasonal and diurnal variation in the grazing behaviour of dairy cows grazing. *BGS Occasional Symposium.* 19: 98-104.
30. Phillips, C.J.C. 1993. *Cattle Behaviour*. Farming Press, Ipswich.
31. Phillips, C. J. C. and Rind, M. I. 2002. The Effects of Social Dominance on the Production and Behavior of Grazing Dairy Cows Offered Forage Supplements *Journal of Dairy Sci.* 85 (1), 51-59.
32. Ruckebush, Y. 1972. The relevance of drowsiness in the circadian cycle of farm animal. *Anim. Behav.* 20: 637-643.
33. Schofield, S.A., Phillips, C.J.C. & Owens, A. R. 1991. Variation in the activity rate, milk production and electrical impedance of cervical mucus over the oestrous period of dairy cows. *Anim. Rep. Sci.* 24:231-248.
34. Tucker, C.B., Roger, A.R. & Schutz, K.E. 2008. Effect of solar radiation on dairy cattle behaviour, use of shade and body temperature in a pasture-based system. *App. Anim. Behav. Sci.* 109: 141-154.
35. Wierenga, H. K. and Hopster, H. 1990. The significance of cubicles for the behaviour of dairy cows. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 26 (4), 309-37.

OSTEOPOROZ

Esra YÜKSEL ¹



¹ Uzm. Dr. Burdur Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği.

Tarihçe ve Tanım

1829'da Jean Georges Lobstein tarafından 'gözeli kemik' (porous bone) olarak, 1948'de Albright tarafından 'kemik içinde çok az kemik' (toolittle bone in bone) gibi farklı osteoporoz adlandırmaları yapılmıştır. Osteoporoz (OP) terimi ilk defa 19. yüzyılda Alman ve Fransız hekimler tarafından kullanılmıştır (1).

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro yapısının bozulması ile karakterize ilerleyici bir metabolik kemik hastalığıdır (2).

Genel Bilgiler

OP her yaşta görülebilen bir hastalık olmakla birlikte yaşlılarda daha fazla görülmektedir. Günümüzde ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte OP en önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline gelmiştir (3). Kadınlar menapoz nedeniyle OP için daha risklidirler. Çünkü menopoz sonrası östrojen azalması ile osteoklast aktivitesi, kalsiyum atılımı, osteoblast yıkımı artar ve dolayısıyla kemik kaybı artar.

OP kırık riski yaratan bir hastalıktır ve özellikle yaşlılarda bu komplikasyon daha sık görülmektedir. Yaşla birlikte kalsiyum ve D vitamini bağırsaktan emilimi azalır. Kalsiyum seviyesinin azalması ile parathormon seviyesi yükselir ve kemik rezorpsiyonu artar (4).

OP dünyada yıllık 9 milyon kırığa sebep olmaktadır. 2011 yılında ülkemizde yapılan bir araştırmada 1118 osteoporotik kalça kırığı olan hastanın ortalama hastanede yatış süresi 11gün saptanmış ve hasta başına tıbbi maliyet 3119 dolar olarak bulunmuştur (5). OP sadece kırığa yol açmaz, fonksiyonel sınırlılık ve mortalite riskinde artış gibi birçok ciddi komplikasyonlara yol açarak kişiyi yatağa bağlı duruma getirebilmektedir (6). Dahası kanser ve kalp hastalığına bağlı ölümlerden sonra üçüncü sırada osteoporozla bağlı ölümler yer almaktadır (7).

Hayatın bir döneminde OP ilişkili kırık riski 50 yaş üstü kadınlarda %50, 50 yaş üstü erkeklerde ise %20'dir (8). En önemli iki kırık tipi kalça ve vertebra kırıklarıdır. Sakatlığa ve ölüme yol açabilir. Kalça kırığı emboli riskini 2,5 kat artırır (9). Kalça kırığı erkeklerde daha siktir. Vertebra kırığı ise genelde sessiz seyredir. Vertebra kırığı olan kadınlarda bir yıl içinde yeni bir kırık gelişme riskinin %20 olduğu gösterilmiştir (10).

Kemik dokusu devamlı olarak yenilenir. Bu yenilenme aynı zamanda kalsiyum ve fosfor gibi mineral dengesini de sağlamaktadır. Kemik kütlesini belirleyen birçok faktör vardır. Genetik başta olmak üzere cinsiyet, beslenme, fiziksel aktivite, mevcut hastalıklarla kemik kütlesi yakından ilişkilidir (11). Yapımdan daha fazla miktarda kayıp başladığı zaman OP oluşur. OP kırık oluşuncaya kadar sessiz ilerler.

Risk Değerlendirme

OP önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Kırık oluşmadan önce çoğunlukla semptom ve bulgu vermez, bu nedenle tanı genellikle gecikir. 50 yaş üstü erkeklerle ve menapoz sonrası tüm kadınlara risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (12). Risk faktörlerinin erken tanımlanması kırıkları ve oluşabilecek diğer komplikasyonları önlemek için oldukça önemlidir (13). Risk faktörleri kemik mineral yoğunluğunu azaltır ve düşme olasılığını artırır. Beslenme, alkol ve sigara kullanımı, genetik, yaş ve cinsiyet, östrojen eksikliği, sedanter yaşam önemli ve sık görülen risk faktörleridir (14).

Bu faktörlerden beslenme, sigara ve alkol kullanımı, sedanter yaşam, yeterli D vitamini alımı, obezite değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır (7). Değiştirilebilir risk faktörlerini ortadan kaldırma osteoporoz görülme oranını azaltmada oldukça önemlidir. Osteoporotik kırık gelişiminden önce riskli bireyleri belirleme önleme programlarını geliştirme sağlık bakım maliyetlerini önemli oranda azaltacaktır (15).

Tanısı

OP tanısı öykü ve fizik muayene sonrasında kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü veya minimal bir travma ile kırık (frajilite kırığı) oluşması ile konulur (12). Tanı için önerilen KMY ölçüm yöntemi dual X-ray absorpsiyometri (DXA) dir. DXA'da kemik alanına düşen mineral içeriği (gr/cm^2) raporlanır. DXA kırık riskini ortaya koymada, tedaviye başlama gereksinimini belirlemede ve aynı zamanda tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılır.

DXA yorumlanırken T ve Z skorları kullanılır (2). T skoru, 50 yaşından büyük erkekler ve menapoz sonrası kadınlar için kullanılmakta ve hastanın ölçümlerini cinsiyetindeki genç erişkinlerle kıyaslamaktadır. Z skoru ise, 50 yaşından küçük erkekler ve menapoz öncesi kadınlar için kullanılmakta ve hastanın ölçümlerini cinsiyetindeki aynı yaştaki erişkinlerle kıyaslamaktadır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü OP tanımı⁽¹⁾

T skor	Sınıflama
-1 ve üzeri	Normal
-1 ile -2,5 arası	Düşük kemik kütlesi (osteopeni)
-2,5 ya da altı	Osteoporoz
-2,5 ya da altı ve bir ya da daha fazla sayıda kırık	Ciddi ya da ilerlemiş osteoporoz

KMY ölçümü gerekli olan hastalara yapılmalıdır. Postmenopozal kadınlar, 50-69 yaş arası risk faktörü olan ya da 70 yaş üstü olan erkekler, kırığı olan 50 yaş üstü erişkinler, 3 aydan uzun süre 5 mg ve üstü prednizon kullananlar KMY ile taranmalıdır.

Sınıflama

Osteoporoz yaş, etyoloji, lokalizasyon, histolojik görünümü ve tutulan kemik dokuya göre sınıflandırılabilir (Tablo 2)(16).

Etyolojiye göre yapılan sınıflama yöntemi sık kullanılır. Primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır.

Primer osteoporoz kendi içinde de ikiye ayrılmaktadır;

1- Tip 1 OP (postmenopozal OP): Menopoz sonrası endojen östrojen eksikliğine sekonder özellikle trabeküler kemik rezorbsiyonu sonucu oluşur. Osteoklastik aktivitenin artmasıyla kemik kaybı görülür. İdrarla kalsiyum atılımı artar ve paratiroidhormon (PTH), kalsitriol seviyesi azalır. Klinik olarak özellikle düşük enerjili travma sonrası oluşan vertebra ve distalradius kırıkları görülebilir (17).

2- Tip 2 OP (senil OP): Yaşla birlikte her iki cinsiyette kortikal ve trabeküler kemik rezorbsiyonu sonucu oluşur. 70 yaş üstü erişkinlerde eşit olarak görülür. Sekonder hiperparatiroidi ve yaşla azalan osteoblastik aktivite kemik kaybına yol açar. Etyopatogenezinde büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü seviyesinde azalma ve hücresel yaşlanma rol oynamaktadır. Bu hastalarda pelvis, vertebra, proksimal femur ve tibia kırıkları sıktır (17).

Sekonder osteoporozun hastalıklar ve ilaçlar gibi birçok sebebi vardır (Tablo 3). Yapılan bir çalışmada erkeklerde %50 oranında menopoz sonrası kadınlarda ise yaklaşık %30 oranında sekonder OP nedenleri olduğu ortaya konulmuştur (18).

Bunun dışında osteoporozu juvenil, lokalize, premenopozal ve idiyopatik olarak da ayırabiliriz.

Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması

Yaşa göre	Lokalizasyona göre	Tutulan kemik dokuya göre	Etyolojiye göre	Histolojik görünümüne göre
Juvenil	Genel	Trabeküler	Primer	Hızlı döngülü
Erişkin	Bölgesel	Kortikal	Seconder	Yavaş döngülü
Senil				

Tablo 3. Sekonder OP nedenleri

Endokrin hastalıklar	Genetik hastalıklar	Romatolojik hastalıklar	Gastrointestinal hastalıklar
Cushing	Kistikfibrozis	Sistemik lupus	Çölyak
Diyabet	Osteogenezisimperfecta	Romatoidartrit	İnflamatuvar barsak has
Tirotoksikoz	Hemakromatozis		Primerbilier siroz
Hiperparatiroidi	Homosistinüri		
Hiperprolaktinemi			
Erken menopoz			
İlaç	Hematolojik hastalıklar	Yaşam tarzı	Diğer
Lityum	Myelom	Sigara	Böbrek yetmezliği
Glukokortikoid	Hemofili	İmmobilizasyon	Depresyon
Metotreksat	Lenfoma	Düşük kalsiyumlu diyet	Kalp yetmezliği
Proton pompa inhibitörleri		D vit eksikliği	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
SSRI		A vit fazlalığı	Amiloidoz
		Alkol	Sarkoidoz

Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri

Sigara serum östrojen düzeyini kısmen azaltır ve bu sebeple de kemik rezorpsiyonunu artırır. Sigara içimi kesilmelidir (19).

Alkol alımı günlük 24 gr ve üzerinde olduğunda kemik metabolizması olumsuz etkilenmektedir, bu nedenle alkol alımı sınırlandırılmalıdır (20).

Kafein, kalsiyum emilimini azaltarak kemik metabolizmasını olumsuz etkiler. Günlük kafein tüketimi 200 mg altında tutulmalıdır (21).

Egzersiz kemik kütleini koruyarak düşme ve kırık riskini azaltır. Tüm hastalara yaşları ve kardiyovasküler durumları göz önüne alınarak kendilerine uygun egzersiz önerilmelidir (22).

Obezite ile kemik kemik kütlesi arasında negatif yönde bir ilişki bulunmaktadır. Altında yatan birçok mekanizma olup, hormonal değişim ve kemik metabolizmasındaki değişimler, oksidatif stresin artması kemik sağlığını etkilemektedir. Obezitenin kemik metabolizmasında yol açtığı bazı değişimlere sekonder OP riskini arttırdığı ve obez kişilerin kırık riskinin arttığı bildirilmiştir (23). Ayrıca beden kitle indeksi arttıkça kırık riskinin de arttığı gösterilmiştir (24). Kadınlarda beden kitle indeksinden bağımsız olarak bel çevresinin artışının kırık riskini arttırdığı saptanmıştır (25). Alta

yatan mekanizma ise, abdominal obezite artışı ile inflamatuvar sitokinlerin artışı olarak açıklanmaktadır (26).

C vitamini yetersizliğinde osteoporoz riskinin arttığı bildirilmiştir (27). C vitamini antioksidan özelliindedir. Alkali etkisi nedeniyle kemik sağlığını olumlu yönde etkilemektedir. Günlük C vitamini gereksinimi 90 mg'dır (28).

Son yıllarda K vitamininin kemik metabolizmasında önemli bir rolü olduğuna dair veriler bulunmaktadır. K vitamini pıhtılaşma mekanizmasında temel rol almaktadır. Ancak K vitamini düzeyinin kemik kütlesi ile pozitif, kırık riski ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). K vitamininin günlük gereksinimi 90 mcg'dır (28).

Kalsiyum ve D vitamini diyetle yeterli miktarda alınmalıdır. Eğer diyetle yeterli miktarda alınmıyorsa replasman yapılmalıdır. Çünkü yeterli ve dengeli kalsiyum ve D vitamini alımı kırık riskini azaltmaktadır (30). Menapoz sonrası kadınlarda günde 30 dakikadan az ve 30-60 dakika arasında güneşe çıkanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, 30 dakikadan az güneşe çıkan kadınların 1,7 kat daha fazla OP riski olduğu gösterilmiştir (24). Kalsiyum ve D vitamininin fazla miktarda alınması ise nefrolitiazis, serebrovasküler olay, karviyovasküler hastalık riski gibi yan etkilere yol açabilir.

50 yaş altı erişkinlere 600-700 mg/gün kalsiyum, 50 yaş üstü kadınlara ve 70 yaş üstü erkeklerle 1200 mg/gün kalsiyum, 50-70 yaş arası erkeklerle ise 1000mg/gün kalsiyum önerilmektedir (31). D vitamini ise 800-1000 IU/gün önerilmektedir (18). 25 (OH) D vitamini düzeyi bakılmalı ve osteoporozu olanlarda seviyesi en az 30 ng/ml olarak tutulmalıdır. D vitamini eksikliği varsa 50.000 IU/hafta D vitamini tek seferde 8-12 haftada verilebilir.

Magnezyumun diyetle yüksek miktarda alımı osteoporozu karşı koruyucudur (32). Magnezyum vücutta birçok enzimatik reaksiyonda rol alan bir mineraldir ve inflamasyon ve oksidatif strese karşı koruyucudur. Günlük diyetle alınması gereken miktar 19-30 yaş arası kadınlarda 310 mg, 31-65 yaş arası kadınlarda 320 mg 'dır (28).

Günlük sodyum ihtiyacı yetişkinlerde 2400 mg'dır. Bu miktar ise 5-6 gr günlük tuz alımı ile karşılanabilir (28). Tuzun diyetle aşırı miktarda alınması kandaki iyonize kalsiyum miktarını artırır ve kemik metabolizmasını olumsuz etkiler.

Farmakolojik Tedavi

Bifosfanatlar (Alendronat, İbandronat, Risendronat, Zolendronik Asit)

Kemik döngüsünü osteoklast inhibisyonu yaparak azaltırlar ve aynı zamanda dolaylı olarak kalsiyum tutulumu yaparlar. Özellikle postmenopozal OP tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılırlar. Hem vertebral hem de nonvertebral kırıkları önlemede etkilidirler (21).Renal yol ile vücuttan

atılırlar (33). Glomerülerfiltrasyon hızı 35 ml/dk altında bifosfanat tedavisinden kaçınılmalıdır. Gebelik isteği olan fertil kadınlarda da kullanılmamalıdır. Gastrointestinal semptomlar en sık yan etkileridir. Yemekten yarım saat önce bol su ile oturur pozisyonda kullanımı gastrointestinal yan etkilerini azaltır.

Kalsitonin

Kalsitonin osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltan, tiroid C hücrelerinden sentezlenen bir peptittir. Sadece vertebral kırık riskini azaltır. Günlük dozu 200 IU olup subkutan olarak uygulanır (34).

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs)-Raloksifen

Kemikte östrojen benzeri etki göstererek kemik yıkımını azaltırlar, meme de ise östrojen karşıtı etki gösterirler. Posmenapozal OP olan kadınlarda invaziv meme kanseri riskini azaltırlar (35). Sadece vertebral kırık riskini azaltırlar (36).Venöz tromboemboli öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Paratiroid hormon (PTH)-Teriparatid

Parathormon anabolik bir hormondur ve kemik yapımını artırır. Başlıca hedef hücresi olgunlaşmamış osteoblastlardır. Tedavi öncesi PTH ve 25(OH) D vitamini düzeyi ölçülerek hiperparatiroidi ve osteomalazi dışlanmalıdır. Günlük 20mg olarak subkutan uygulanır. Maksimum 2 yıl tedavi sürdürülür (37).

Denosumab

İnsan kaynaklı IgG2 antikoru olup nükleer faktör kapp B üzerinden osteoklast inhibisyonu yapar ve osteoklastların yaşam süresini kısaltır. Diğer tedavilere yanıt vermemiş ya da diğer tedavileri tolere edememiş posmenopozal OP tedavisinde kullanılır (38). 6 ayda bir subkutan 60 mg olarak kullanılır (39).

Stronsiyum ranelat

Temel etki mekanizması net olmamakla birlikte kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu artırıp kemik yapımını arttırdığı, preosteoklastik farklılaşmayı inhibe ederek kemik yıkımını azalttığı öne sürülmüştür (40). FDA onayı bulunmamaktadır. EMA tarafından kullanımına izin verilmiş olup belli Avrupa ülkelerinde OP tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda pulmoner emboli ve derin ven trombozu riskini arttırdığı için kullanımı riskli hastalarda kısıtlanmıştır. Aynı zamanda son yayınlarda miyokart infarktüsü riskini arttırdığından bahsedilmiştir. Bu sebeple iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ya da serebrovasküler hastalığı olanlarda kontrendike kabul edilmiştir.

Takip

OP ve tedavisi takip gerektirir. Tedavi gerekmeyen hastalar tedavi gerekliliği açısından, tedavi alan hastalar ise tedavi rejimi ve yan etkileri açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Delmas PD, Chapurlat RD. Osteoporosis. In: DeGroot LJ, Jameson JL, ed. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p.1751-3.
2. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. *Osteoporosis Int* 2014; 25:2359-2381.
3. Adams, J.S. and Lee. G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication *Annals of Internal Medicine* 1997, 127:203-6
4. Uçan Ö, Taşçı S, Ovacı N. Osteoporozda risk faktörleri ve korunmanın önemi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007;2:73-86.
5. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Sarıdoğan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis Int*.2012;23:949-55.
6. Lin CH, Chen KH, Chen CM, et al. Low vegetable intake increases the risk of fall-related fragility fracture in postmenopausal Taiwanese women, a prospective pilot study in the community. *Biomedical Journal* 2016;39:214-22.
7. Abay H, Kaplan S, Pinar G, Akalın A. Çağın pandemisi: Osteoporoz ve güncel yaklaşımlar. *Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Hemşirelik e-dergisi* 2015;2:1-12.
8. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *The Lancet*. 2006;367:2010-18.
9. Irish Osteoporosis Society, *Osteoporosis Guidelines 2 for Health Professionals*, downloaded from www.irishosteoporosis.ie on 21st March 2013.
10. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285:320-3.
11. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N ENGL J MED*. 2006; 354:2250-2261.
12. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182:1864-73.
13. Yağmur Y. Genç kadınlara uygulanan osteoporozdan korunmaya yönelik sağlığı geliştirme programının etkinliğinin değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;3(4): 257-62.
14. Lunt M, Masaryk P. The effects of lifestyle, dietary dairy intake, and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS study. *Osteoporosis Int* 2001;12(8):688-98.
15. Meray J, Peker Ö. Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul: Gelanos Yayınevi; 2012. p.7-147.
16. Tüzün F. Osteoporozun Tanımı, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. *Osteoporoz Sempozyumu İstanbul*: 1999. p. 9-15
17. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Type 1/Type 2 Model for involutional osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, ed. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 2001. p.49-58.
18. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clinic Proc*. 2002;77:453-68.
19. Harinarayan CV, Marwah R, Sahay R, Babhulkar S. Clinical Practice Guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations. *Journal of Midlife Health* 2013; 4 107-126.
20. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. *Osteoporosis Int* 2014;doi 10.1007/s00198-014-2794-2.
21. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporosis Int*. 2006;17:1055-1064.

22. Aisenbrey JA. Exercise in the Prevention and Management of Osteoporosis. *PhysTher.* 1987;67:1100-04.
23. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutrition Research* 2017;39:1-13.
24. Cui L, Chen L, Xia W, Jiang Y, Huang W, Wang W, Ning Z. Vertebral fracture in postmenopausal Chinese women: a population-based study. *Osteoporosis Int* 2017;28:2583-90.
25. Meyer HE, Willett WC, Flint AJ, Feskanich D. Abdominal obesity and hip fracture: results from the Nurses' Health Study and the Health Professionals Follow-up Study. *Osteoporosis Int* 2016;27:2127-36.
26. Cauley JA. Osteoporosis: fracture epidemiology update 2016. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:150-6.
27. Kim DE, Cho SH, Park HM, Chang YK. Relationship between bone mineral density and dietary intake of β -carotene, vitamin C, zinc and vegetables in postmenopausal Korean women: a cross sectional study. *Journal of International Medical Research* 2016;44:1103-14.
28. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. http://www.bdb.hacettepe.edu.tr/TOBR_kitap.pdf (Erişim tarihi: 06.07.2018).
29. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism* 2017;70:57-71.
30. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:23-30.
31. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Palme, Italy. EFSA Journal.* 2012;10:2814.
32. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Dietary magnesium intake and fracture risk: Data from a large prospective study. *British Journal of Nutrition* 2017;117:1570-6.
33. Kennel AK, Drake MT. Adverse Effects Of Bisphosphonates: Implications For Osteoporosis Management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:632-38.
34. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al (PROOF Study Group). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures study. *Am J Med.* 2000;109:267-276.
35. Muchmore DB. Raloxifene: A Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) with Multiple Target System Effects. *The Oncologist.* 2000;5:388-92.
- 36.
37. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators). Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609-3617.
38. Cusano NE, Costa AG, Silva BC, Bilezikian JP. Therapy of Osteoporosis in Men with Teriparatide. *Journal of Osteoporosis.* 2011;20011:1-7.
39. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2014 Issue, Version 1, Release Date: April 1, 2014.
40. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al (FREEDOM Trial). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2009;361:1914]. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
41. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournarie F, Wattel A, Kamel S, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem.* 2009;284:575-84.

THE HIDDEN DANGER IN OUR FOOD: BISPHENOL A

Gülşah CANDAN ¹ , Mehmet Şükrü GÜLAY ^{2*}



¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology.

² Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology.

* Corresponding Author

1. GİRİŞ

Endüstrinin son yıllardaki baş döndürücü ilerlemesi insanın ve doğadaki bütün canlıların endokrin sistem bozucularıyla (EDC) karşı karşıya kalma riskini artırmıştır (Sharpe, 2010). EDC'ler dış kaynaklı kimyasallar olmasına rağmen normal hormonal aktiviteyi bozucu etkiye sahiptirler (Zoeller ve ark., 2012). Ticari ürünlerde en yaygın olarak kullanılan EDC'ler arasında olan BPA dünyadaki en yüksek üretim hacmine sahip kimyasallarından biridir (Rochester, 2013; Vandenberg ve ark., 2007). Polikarbonat ve çeşitli plastik ürünlerinin üretiminde kullanılan BPA, yaygın olarak dış hekimliğinde tedavilerde kullanılan medikal ürünlerde, konserve kutularının iç yüzeylerinin kaplamalarında, biberonlarda, içecek kutularında, ve katkı maddelerinde kullanılmaktadır (Vom Saal ve Hughes, 2005; Dekant ve Völkel, 2008). BPA çevremizde çok yaygın olarak bulunmakta, bu yüzden hem besin hem de besin dışı kaynaklardan BPA'ya maruz kalınabilmektedir (Geens ve ark., 2012). BPA'nın insanda serum, idrar, plasental doku, göbük kordonu kanı ve anne sütünde tespit edilmesi bu kimyasalın ne kadar yaygın olduğunu bir kanıttır (Geens ve ark., 2012; Rochester, 2013). BPA'ya maruz kalma oranlarındaki artış ve buna bağlı olası sağlık etkileri konusundaki artan endişe, Kuzey Amerika ve Avrupa Birliği'nde BPA'nın üretimi ve kullanımı ile ilgili düzenlemelere gidilmesine yol açmıştır (Chen ve ark., 2016).

2. BPA

2.1.BPA'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

BPA (CAS 80-05-7; 4,40 -dihydroxy-2,2-diphenylpropane) iki mol fenolün bir mol aseton ile yüksek sıcaklıklarda birleşmesiyle oluşan endüstriyel bir kimyasal maddedir. 1890'larda sentetik östrojen olarak geliştirilen BPA'nın, 1930'larda rat uterusunda östrojenik etkilere sahip olduğu ortaya kondu. Genelde üretilen BPA %99-99.8 saflıkta olmaktadır (Prokop ve ark.,2004). 25°C'deki yoğunluğu 1.1-1.2 g/L⁻¹ olan BPA katı, krem-beyaz renkte, fenolik kokulu ve kristal yapıdadır. Aseton, etanol, ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözünmektedir. Sudaki çözünürlüğü çok düşüktür ve 25°C'de 120 mgL⁻¹'dir (Johnson ve Harvey, 2002; Kosky ve Guggenheim, 1991).

2.2.BPA'nın Başlıca Kaynakları

1940'lı yıllardan bu yana üretimi yapılan BPA, özellikle polikarbonat gibi polimerlerin yapımında, epoksi yapıştırıcılarda, polivinil klorür (PVC) plastiklerde ve ateş söndürücülerde (tetrabromobisfenol A) kullanılmaktadır (Geens ve ark., 2011). Tüm dünyada 2002 yılında 2.8 milyon ton, 2011 yılında ise yaklaşık 5.5 milyon ton BPA üretildiği bildirilmiştir. Ancak üretilen polikarbonatların sadece %3'ü, epoksilerin ise %10'u yiyecek ve içeceklerle doğrudan temas etmektedir (Plastics Europe, 2008). Polikarbonatlar, özellikle yiyecek ve içeceklerle temas edebilen ve tekrar kullanılabilen plastik şişeler, biberonlar, tabaklar, mikrodalga fırınlarında kullanılan kaplar ve

saklama kapları gibi ürünlerde bulunmaktadır. Epoksi yapıştırıcılar ise yiyecek ve içecekleri saklama için kullanılan konserve kutularının kaplanmasında kullanılmaktadır (EFSA, 2006). Ayrıca güneş gözlüklerinde, yapı malzemelerinde, medikal aletlerde, dental malzemelerde, CD-ROM'larda ve termal kağıtlarda da BPA kullanılmaktadır (Geens ve ark., 2011). Günümüzde BPA'ya gıda, inhalasyon ve dermal yolla maruz kalmak mümkündür.

2.3.Gıda Yoluyla BPA Alımı

Gıdalarımız BPA'nın ana geçiş yolu olarak kabul edilmektedir. Gıdalarımızın polikarbon veya epoksi yapıştırıcı bulunduran paketleme materyalleri ile teması kontaminasyona yol açabilmektedir. Epoksi yapıştırıcılar konserve kutuların iç kaplamasında yiyeceklerin metal ile doğrudan temasını ve kutu iç yüzeyinin paslanmasını önlemek için kullanılmaktadır (Cao ve ark., 2011; Goodson ve ark., 2002). Bu koruyucu tabaka cam şişe ve kavanozlarda kullanılan kapaklarının iç yüzeylerinde de bulunmaktadır (Cao ve ark., 2011). Polimerizasyonun tam yapılmadığı durumlarda, özellikle yüksek sıcaklıklarda ve depolama sırasında, BPA'nın yiyecek ve içeceklere geçtiği gözlenmiştir (Cao ve ark., 2011; Geens ve ark., 2010; Noonan ve ark., 2011).

2.3.1.Epoksi Yapıştırıcılar Yoluyla BPA Alımı: Sterilizasyon işlemi sırasında konserve kutuların kaplamalarında bulunan serbest BPA'nın en az % 80'inin kabın içerisinde bulunan ürünlere geçtiği gözlenmiştir (Goodson ve ark., 2002). Isıtma süresinden ziyade, işlem sırasında kullanılan sıcaklığın artışı BPA'nın geçişini hızlandırmaktadır (Kang ve Kondo, 2003). Beş gün boyunca konserve çorba içen 75 gönüllüdeki idrar BPA seviyeleri, aynı zaman diliminde taze yiyecek tüketenlere göre % 1200 artış göstermiştir (Carwile ve ark., 2011). Üç gün boyunca paketlenmemiş taze ürün tüketen bireylerin idrarlarında bulunan BPA seviyeleri ise % 66 oranında azalmıştır (Rudel ve ark., 2011).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, rastgele olarak market raflarından alınan 78 konserve ürünün % 91'inin 7-730 ng/g düzeyinde BPA içerdiği açıklanmıştır (Noonan ve ark., 2011). Kanada'da 78 örnekle yapılan başka bir çalışmada bu oran % 99 olarak tespit edilirken, konserve içeriğindeki BPA oranı 0,6-534 ng/g düzeyleri arasında değişmiştir (Sajki ve ark., 2007). Japonya'da ise market raflarından rastgele seçilen 48 konserve ürünün yaklaşık % 92'sinin 1-842 ng/g seviyelerinde BPA içerdiği rapor edilmiştir (Sajki ve ark., 2007). En düşük BPA sızıntısı ise Güney Kore'de yapılan bir çalışmada % 64 olarak belirtilmiştir (Lim ve ark., 2009). Gıda yoluyla alınan BPA'nın ülkelere göre farklı kutular ve kaplama malzemelerinin kullanılması, ürüne geçen BPA seviyesinde oynamalara sebep olabileceği düşünülmektedir (Geens ve ark., 2012).

2.3.2. Polikarbon Ürünler Yoluyla BPA Alımı: Halk arasında polikarbon ürünlerden BPA geçişi konusunda çok fazla kaygı bulunmaktadır. Buna rağmen, polikarbon malzemeden BPA geçişi çok olağandışı koşullarda

bile (100°C, 1 saat) düşük seviyelerde ve 0,1-1 µg/L düzeylerinde bulunmuştur (Biedermann-Brem ve Grob, 2009). Biberonlardan BPA geçişi sıcaklık ve bu sıcaklığa maruz kalma süresi uzadıkça artmıştır (Le ve ark., 2008). Mikrodalga fırınlarda ısıtmanın etkisine rastlanmazken, BPA geçişinin, sıcaklık artışı ile paralel bir şekilde artış gösterdiği bildirilmiştir (Ehlert ve ark., 2008; De Coensel ve ark., 2009). Buna rağmen, biberonlardan BPA geçişi, normal kullanım şartlarında, tolere edilebilen günlük alımın çok altında kalmıştır.

Normal şartlarda polikarbon şişelerinin tekrar tekrar kullanılmasıyla birlikte BPA'nın şişe içerisindeki sıvıya geçişinde bir azalma gözlenirse de, bir çalışmada, polikarbon materyallerin zaman içerisinde kullanıma bağlı aşınmasıyla birlikte BPA'nın şişe içeriğine göçünde bir artış olduğunu bildirmektedir (Brede ve ark., 2003). Biedermann-Brem ve Grob'un (2009) yılında yaptığı bir çalışmada BPA geçişindeki bu artışın polikarbon şişelerin sürekli kullanımına bağlı materyal eskimesine bağlı olabileceğini bildirmiştir. Bulaşık makinesinde PC materyallerin kurutulması, bu makinelerde kullanılan deterjanlardaki çözünmüş tuzların şişe duvarına yapışmasına sebep olmaktadır. Özellikle yıkamada kullanılan alkali kimyasalların şişe duvarında çökmesi, polimerin parçalanmasını ve BPA'nın serbest bırakılmasını teşvik edebilir (Biedermann-Brem ve Grob, 2009).

Polikarbon şişelerinden BPA salınımı, yüksek sıcaklık veya temas süresinin uzaması ile birlikte artmaktadır. BPA geçiş seviyelerindeki bu değişimleri göz önünde bulunduran Avrupa Komisyonu, 2011 yılında aldığı kararla şişe ve biberonlardan BPA geçişine 600 µg/kg'a kadar izin vermiştir (EC, 2011). Bu bağlamda BPA geçişinin miktarını anlamak için yapılan araştırmalar incelendiğinde, rakamların Avrupa Komisyonu tarafından tanımlanan sınırların altında kaldığı görülmektedir. 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 65 °C'de 60 saniye tutulan şişelerdeki BPA geçiş seviyeleri çok düşük bulunmuştur (0,30 µg /L) (De Coensel ve ark., 2009). Şişelerin 100 °C'de yaklaşık 3 dakikalık periyotlarla toplamda 3 kez mikrodalga fırında ısıtılması ile BPA geçişinin 0,73 µg /L'ye çıktığı gözlenmiştir (Ehlert ve ark.,2008). Toplam 24 saat boyunca 60 °C'de tutulan şişelerde ise BPA'nın suya geçişi 6,5 µg /L'de kalmıştır (Kubwabo ve ark., 2009). Yaklaşık 95 °C'deki buhar banyosunda 30 dakikalık sürelerle toplam 100 kere tutulan şişelerde ise BPA sızma oranı ancak 18,5 µg/L'ye yükselmiştir (Nam ve ark., 2010). Bununla birlikte 6 gün boyunca 70 °C'de tutulan şişelerde BPA geçişinin Avrupa Komisyonu tarafından belirtilen sınırlara yaklaştığı gözlenmektedir (521 µg/L) (Cao ve Corriveau, 2008).

Normal koşullarda tutulan su şişeleri içerisindeki BPA oranları da incelenmiştir. Kanada'da yapılan bir çalışmada PC malzemeyle üretilen su şişelerinde bulunan suların %80'inde, 0,5-1,4 ng/mL seviyelerinde BPA'ya rastlanmıştır (Cao ve Corriveau, 2008). Şişelerin uygun olmayan koşullarda tutulması BPA seviyelerini 8,8 ng/mL'ye kadar yükseltmiştir. Güneş ışığına maruz kalmanın BPA geçişini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Yunanistan'da yapılan başka bir çalışmada su şişelerindeki sularda bulunan ortalama BPA seviyesi 4,4 ng/L iken 30 gün güneş ışığına maruz kalan sulardaki oran 170

ng/L'ye kadar yükselmiştir (Amiridou ve Voutsas, 2011). Ortalama 2 L su için bir bireyde bile bu oranlar günde yaklaşık 0,006 µg/kg oranında BPA alımına eş olarak hesaplanmıştır.

2.4. Gıda Dışı Yollarla BPA Alımı

Buharlaştırma oranının düşük ve dolayısı ile havadaki yoğunluğunun az olması sebebiyle, BPA'nın solunum yoluyla vücuda girme ihtimali azaltılmaktadır (Dekant ve Vökel, 2008). Bununla birlikte ev tozlarının ağır yoluyla alınması önemli bir bulaştırma sebebidir. Özellikle küçük çocuklarda el-ağz temasının yüksek oluşu kontaminasyon ihtimalini yetişkinlere oranla artırmaktadır (Calafat ve ark., 2008). Epoksi kullanılan yer döşemeleri, yapııştırıcılar, boyalar, elektronik eşyalar ve boyalı açma-kapama düğmelerinden buharlaşan ve sızan BPA'nın ev içi tozlara karışması problem yaratabilmektedir (Loganathan ve Kannan, 2011). Belçikada yapılan bir araştırmada ev içi tozlarında 10000 ng/g toz oranlarında BPA'ya rastlanmıştır. Ofislerde bu oranlar artarken, kreşlerde azalmıştır (Geens ve ark., 2009). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan başka bir çalışmadaki ortalama değerler ise 422 ile 1460 ng/g arasında bulunmuştur (Loganathan ve Kannan, 2011). Bu tozlara ne kadar maruz kaldığı ve tozla ne kadar BPA alındığı bilinmese de bu oranların 0.006 µg/kg/gün dozundan daha az olduğu tahmin edilmektedir (Geens ve ark., 2009; Loganathan ve Kannan, 2011). Başka bir deyişle toz yoluyla vücuda giren BPA'nın toplam BPA'ya oranının %1-5'ten daha az olduğu düşünülmektedir.

Termal kağıtlarda rengin açığa çıkması için BPA kullanılmaktadır. Bu kağıtların bir yüzü BPA ile kaplanmıştır (Lassen ve ark., 2011). Sıcak etkisi ile BPA kağıtta bulunan mürekkep ile reaksiyona girerek rengin oluşmasını sağlamaktadır. Bu teknik özellikle yazar kasalarda bulunan yazıcılarda kullanılmaktadır. Avrupa ve ABD'de kullanılan termal kağıtların % 44 ile % 100'ünde BPA bulunmaktadır.

Diş hekimliğinde kullanılan kompozit reçinelerde BPA glycidyl methacrylate (bis-GMA) sıklıkla kullanılmaktadır. Bis-GMA'ya ilaveten bisfenol-A dimethacrylate (bis-DMA) monomerleri de ihtiva etmektedir. Dolayısı ile bis-DMA'dan tükürüğe BPA sızması olabilmekte ve hastaya geçebilmektedir (Van Landuyt ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda dolgu değişikliklerinden sonra hastalardaki BPA seviyelerinde artış gözlenmiş, bu artış akut olarak meydana gelmiş ve dolgudan 3 saat sonrasında kanda BPA'ya rastlanmamıştır (Fleisch ve ark., 2010). Molar bir dişte yapılan kaplama değişikliği sırasında, 24 saatlik periyotta, en kötü senaryoda 30 µg BPA (ortalama 13 µg BPA) salınmaktadır (Van Landuyt ve ark., 2011). Bununla birlikte, farklı markalardan salınan BPA miktarlarının da farklı olması muhtemeldir.

Kullanılan medikal aletler ve malzemeler yoluyla da BPA'nın oral yolla vücudumuza girişi mümkün olabilir. Lenslerde, tüp bağlantı aparatlarında, kan oksijenatörlerinde, yenidoğan inkübatörlerinde, nebulatörlerde ve nemlendiricilerde çok az miktarlarda olsa da BPA-bazlı polikarbon

kullanılmaktadır (Geens ve ark., 2011). İntavenöz sıvıların bulunduğu torbalarda, bu sıvıların verilmesinde kullanılan hortumlarda ve kataterlerde de BPA bulunmaktadır. Ayrıca hemodiyaliz membranları da polysulfon'dan yapıldığı için, diyaliz hastalarında da BPA kontaminasyonu görülme riski bulunmaktadır (FDA, 2009).

2.5. Günlük Maruz Kalınan BPA Oranları

Gıda yoluyla BPA'ya en çok maruz kalan yaş grubunu hem hazır bebek maması-sütü alıp hem de bu ürünleri PC biberonlardan içen 0-6 aylık bebekler oluşturmaktadır (WHO, 2010). Bebek mamalarının paketlenildiği metal kutulardan, biberonlardan BPA sızıntısının olması, bu oranları yükseltmektedir. Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Danışma Kurulu'nun 2006 yılında yayınladığı raporuna göre 3-12 aylık yaş grubunda bulunan çocuklarda diyet yoluyla ortalama BPA alımının 0,2-13 µg/kg/gün seviyelerinde olduğu bildirilmiştir (EFSA, 2006). Aynı çalışmada yetişkinlerde ise bu oran 1,5 µg/kg/gün düzeylerinde kalmıştır. Health Canada'nın 2008 yılında yayınladığı çalışmada 1-4 ve 5-11 yaş aralıklarındaki çocuklarda sırasıyla günlük 0,26-1,98 ve 0,15-1,28 µg/kg düzeyinde BPA'ya maruz kalındığı belirtilmektedir. 20 yaş üstü yetişkinlerde ise günlük BPA alımı 0,07-0,60 µg/kg bulunmuştur. FDA ise bu seviyeleri 0-12 ay yaş grubunda 0,3-0,6, 12-24 ay yaş grubunda 0,5-1,1 ve 2 yaş üstü çocuk grubunda 0,1-0,3 µg/kg/gün olarak açıklamaktadır (FDA, 2009). Dünya Sağlık Örgütü'nün 0-6 ay, 6-36 ay ve 36 ay üstü çocuklarda yaptığı çalışmalarda günlük BPA seviyeleri en yüksek 0-6 ay grubunda bulunmuş ve 4,5 µg/kg'ı aşmamıştır (WHO, 2009). Aynı çalışmada yetişkinlerin günlük 0,04-4,2 µg/kg seviyelerinde BPA'ya maruz kaldığı bildirilmiştir. Bütün bu çalışmalara göre en kötü senaryoda bile günlük alım, tolare edilebilen seviyelerin altında kalmaktadır (50 µg/kg/gün). Fakat, günlük olarak sofraya konan yiyeceklerde başka yollarla BPA geçişinin olma ihtimali göz ardı edilmemelidir. Pişirme esnasında kullanılan eşyalar, pişirme malzemeleri ve tek kullanımlık tabak ve diğer malzemeler farklı yollardan sofraya konan son ürünlerdeki BPA seviyelerini değiştirebilir. Dolayısı ile sofraya gelen en son üründe BPA seviyelerinin daha yüksek olma ihtimali bulunmaktadır.

2.6. BPA Metabolizması

Oral yolla alımdan sonra BPA hızlı bir şekilde ve tamamen emilmektedir. Mide ve karaciğerde glukuronik asit ile konjuge edilmekte ve aktif olmayan BPA-glukuronit formuna dönüştürülmektedir. Az miktarda BPA ise sülfatlarla reaksiyona girerek BPA-sulfat'a dönüşebilir. BPA'nın konjüge formları vücudun bu ürünü detoksifike etme yöntemi olarak düşünülmektedir (Matthews ve ark., 2001). Sadece serbest BPA'nın östrojenik özellikleri bulunmaktadır. Konjüge BPA hızlı bir şekilde karaciğerden kana geçmekte ve idrar yoluyla atılmaktadır. BPA'nın yarı ömrü 6 saatten azdır. İnsan ve maymunlarda oral yolla alınan BPA'nın hemen tamamı idrardan geri elde edilebilir. Böylece maruz kalınan BPA miktarını ölçmede idrar BPA seviyeleri iyi bir yöntemdir (Völkel ve ark., 2002).

İnhalasyon veya dermal yolla alınan BPA'nın daha uzun süreli vücutta kalacağı düşünülmektedir. Kemirgenlerde BPA-glukuronit enterohepatik resirkülasyona tabii olduğundan, BPA'nın yarı ömrü uzamakta ve fekal yolla atılan miktarı arttırmaktadır (Pottenger ve ark., 2000). Ayrıca kemirgenlerde karaciğer ve böbrek gibi bazı dokularda bulunan β -glukuronidaz enzim aktivitesi BPA'nın doku seviyesinde tekrar aktif formu olan serbest forma dönmesine sebep olabilir ve zararlı etkisini artırabilir (Völkel ve ark., 2002).

2.7. BPA'nın İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

BPA'nın insan sağlığı üzerine etkilerini incelerken metabolik, gelişim ve fertilitte üzerine etkileri olmak üzere 3 temel başlıkta incelemek mümkündür.

2.7.1. BPA'nın Metabolik Etkileri: İnsan çalışmalarında tip-2 diyabet ile BPA arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir. 2003-2004 yılında ABD'de yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi çalışmasında idrarda BPA artışı ile tip 2 diyabet arasında pozitif bir korrelasyona rastlanmıştır (Shankar ve Teppala, 2011). Yüksek üriner BPA'nın kardiyovasküler hastalıklara (anjina, kalp krizi, koroner damar problemleri) yakalanma riskini arttırdığı bildirilmiştir (Lang ve ark., 2008). Melzer ve ark. (2010) 18-74 yaş aralığındaki bireylerde BPA'nın kalp problemleri oluşumunu yükselttiği sonucuna varmıştır. Ayrıca, üriner BPA seviyeleri yüksek hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar rapor edilmiştir (Lang ve ark., 2008).

BPA ile obezite arasında da bir ilişkidenden bahsetmek mümkündür. Takeuchi ve ark. (2004) yılında serum BPA seviyesiyle vücut kitle indeksi arasındaki pozitif ilişkiyi rapor etmiştir. Obez gruptaki serum BPA, obez olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. 20 yaş üzeri bireylerde üriner BPA artışının obesiteyi ve göğüs çevresi mesafesini yükselttiği belirtilmiştir (Shankar ve ark., 2012). Ayrıca, 6-19 yaş grubunda da BPA ile obezite arasındaki pozitif bağlantıdan bahsedilmektedir (Trasande ve ark., 2013).

2.7.2. BPA'nın Gelişim Üzerine Etkileri: Miao ve ark. (2011) yılında ebeveynleri iş hayatlarında BPA'ya maruz kalan ve kalmayan bebeklerin doğum ağırlıklarında bir farkın olup olmadığını araştırmış, özellikle anneleri BPA'ya maruz kalan çocukların doğum ağırlıklarının daha düşük olduğu sonucuna ulaşmıştır.

BPA'nın gelişim çağındaki çocuklarda davranış üzerine etkilerinden de bahsetmek mümkündür. Braun ve ark. (2009) gebelerde yaptıkları araştırmalarda, gebeliğin 16 ve 24. haftaları ile doğum zamanı aldıkları idrar örneklerinden BPA seviyelerini incelemiş ve doğan bebekler 2 yaşlarına geldiklerinde, okul öncesi çocukların davranış özelliklerini test eden özel bir yöntem ile bu çocukları değerlendirmiştir. Özellikle kız çocuklarda sinirlilik ve hiperaktivitenin annedeki BPA seviyelerinin artışı ile pozitif olarak etkilendiği sonucuna varılmıştır. Özellikle bu ilişki 16. haftadaki BPA ile daha doğru orantılı geliştiğinden, gebeliğin ilk dönemlerinin daha etkili olabileceği düşünülmüştür. (Braun ve ark., 2009).

2.7.3. BPA'nın Üreme Sistemi Üzerine Etkileri: Asya kökenli Amerikalı'larda yapılan bir çalışmada anne adaylarının serum BPA seviyelerindeki yükselmenin fertilizasyon ihtimalini % 55 oranında azalttığı sonucuna varılmıştır (Fujimoto ve ark., 2011). Başka bir çalışmada IVF başarısı da negatif olarak etkilenmiştir (Mok-Lin ve ark., 2010). Baba adaylarındaki serum BPA artışı embriyo kalitesinde düşüşe sebep olurken, BPA'nın sperm kalitesini olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (Bloom ve ark., 2011). BPA üretimi yapılan fabrikalarda çalışan işçilerle yapılan çalışmalarda, üriner BPA'nın artışı ile sperm kalitesi arasında olumsuz ilişki olduğu belirtilmiştir (Li ve ark., 2010). BPA ile östrojenler, androjenler ve gonadotropinler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Erkeklerde yüksek idrar BPA seviyeleri serum FSH ve testesteron seviyelerini arttırırken, inhibin seviyesini düşürmüştür (Meeker ve ark., 2010). Kadınlarda yapılan başka bir çalışmada üriner BPA artışı ile serum testesteron seviyeleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Takeuchi ve ark., 2004). Yine erkeklerde yapılan bir çalışmada idrardaki BPA seviyesi artışının serum testesteron seviyelerini yükselttiği sonucuna varılmıştır (Galloway ve ark., 2010).

2.8. BPA Alternatifleri

BPA ile ilgili son yıllarda oluşan kamuoyu ve ülke düzenlemeleri, BPA'nın yerini alacak alternatif maddelerin geliştirilmesini ve üretilmesini teşvik etmektedir. Bu sayede yapısal olarak BPA'ya benzeyen ve bisfenol analogları olarak isimlendirilen bir takım kimyasallar polikarbon plastik ve epoksi reçineleri imalatında kullanılmaya başlanmıştır. BPA-DGE (4,4'-izopropilidenedifenol diglisidil eter), BPAF (4,4'-hekzafloroizopropiliden difenol), BPAP (4,4'-1-feniletilden bisfenol), BPPH (2,2-bis 2-hidroksi-5-bifenilil propan), BPS (4-hidroksifenil sulfone), BPB (2,2-bis 4-hidroksifenil buta), BPBP (bis 4-hidroksifenil difenilmetan), BPE (4,4'-etilidenbifenol), BPF (4,4'-metilenedifenol), BPG (2,2-bis4-hidroksi-3-izopropilfenil propan), BPM (4,4'-1,3-fenilenediizopropiliden bisfenol), BPC (2,2-bis 4-hidroksi-3-metilfenil propan), BPC-diklorit (1,1-dikloro-2,2-bis 4-hidroksifenil etilen), BPP (4,4'-1,4-fenilenediizopropiliden bisfenol), BP-TMC (1,1-bis 4-hidroksifenil -3,3,5-trimetilsiklohekzane) ve BPZ (4,4'-sikloheksilidenebifenol) endüstriyel uygulamalar için bisfenol analogları olarak belgelenmiştir (Chen ve ark., 2016). Bunların arasında BPF, BPS ve BPAF en çok kullanım alanı bulanlardır. Sayısız BPA çalışmalarıyla kıyaslandığında, diğer bisfenol analogları üzerine yapılan araştırmalar halen sınırlı olmasına rağmen analoglarının da çeşitli toksik etkileri olabileceği bildirmiştir (Chen ve ark., 2016; Rochester ve ark. 2015). Bu durum BPA içermeyen malzemeleri kullanırken, en azından yeteri kadar bilimsel çalışma yapılmadan, hala şüpheli davranmamız gerektiğini göstermektedir.

3.SONUÇ

Sadece ABD'de yılda 1 milyon tonun üzerinde BPA kullanılmaktadır. Su şişeleri, biberonlar, diş dolguları, izolasyon malzemeleri, dişle ilgili aletler,

tıbbi aletler, göz lensleri, DVD ve CD'ler, evde kullanılan elektronikler ve spor aletleri vb. insanlarda BPA'ya maruz kalmanın özellikle gıda yoluyla olduğu dşnlmekte, dermal ve inhalasyon yoluyla bulaşmanın önemli olmadığı belirtilmektedir. BPA'nın etkilerini araştıran epidemiyolojik araştırmalara bakıldığında, insanlarla ilgili yapılan çalışmaların grup çalışmaları olduğu ve başka faktörlerin de sonuçları etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca, insanda BPA'nın hızlı bir Şekilde bağlandığı (ve detoksifiye edildiği) unutulmamalıdır. Özellikle plastik ürünlerde "BPA yoktur" etiketi, bu ürünün güvenli olduğu anlamına gelmez. Alternatif rnlerin test edilmeden kullanılması ileride farklı problemlerin oluşmasına sebep olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. A Goodson, W Summerfield, I Cooper "Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods". *Food Addit. Contam.*, 19, 796–802, 2002.
2. A Shankar, S Teppala " Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus". *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 96(12), 3822-3826, 2011.
3. A Shankar, S Teppala, C Sabanayagam "Urinary bisphenol A levels and measures of obesity: results from the national health and nutrition examination survey 2003-2008". *ISRN Endocrinology*, 2012, 1-6, 2012.
4. AM Calafat, XY Ye, LY Wong, JA Reidy, LL Needham "Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004". *Environ. Health Perspect.*, 116(1), 39–44, 2008.
5. C Brede, P Fjeldal, I Skjevraak, H Herikstad "Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing". *Food Addit. Contam.*, 20(7), 684–689, 2003.
6. C Kubwabo, I Kosarac, B Stewart, BR Gauthier, K Lalonde, PJ Lalonde "Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles". *Food Addit. Contam. Part A.*, 26, 928–937, 2009.
7. C Lassen, SH Mikkelsen, UK Brandt "Migration of bisphenol A from cash register receipts and baby dummies. In: Survey of Chemical Substances in Consumer Products. *Danish Ministry of the Environment.*,"*Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 110. 1-67*, 2011.
8. D Amiridou, D Voutsas "Alkylphenols and phthalates in bottles water". *J. Hazard. Mater.*, 185(1), 281–28, 2011.
9. D Chen, K Kannan, HL Tan, ZG Zheng, YL Feng, Y Wu, M Widelka "Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity". A Review *Environ. Sci. Technol.*, 50, 5438–5453, 2016.
10. DK Li, Z Zhou, M Miao, Y He, D Qing, T Wu, J Wang, X Weng, J Ferber, LJ Herrinton, Q Zhu, E Gao, W Yuan " Relationship Between Urine Bisphenol-A Level and Declining Male Sexual Function". *Journal of Andrology.*, 31(5), 500–506, 2010.
11. DS Lim, SJ Kwack, KB Kim, HS Kim, BM Lee "Risk assessment of bisphenol A migrated from canned foods in Korea". *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 72, 1327–1335, 2009.
12. E Mok-Lin, S Ehrlich, P Williams, J Petrozza, D Wright, R Hauser "Urinary bisphenol a concentrations and ovarian response among women undergoing IVF". *Fertility and Sterility*, 92(3), S43–S44, 2009.
13. EC (2011): http://www.who.int/foodsafety/chem/chemicals/2_source_and_occurrence.pdf <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC66077>
14. EFSA (2006): European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavorings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane.
15. FDA (2009): Food and Drug Administration. Safety assessment of BPA in medical products. August 7.
16. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ "Bisphenol A and related compounds in dental materials". *Pediatrics.*, 126, 760–768, 2009.
17. GO Noonan, LK Ackerman, TH Begley " Concentration of bisphenol A in highly consumed canned foods in the U. S. Market". *J. Agric Food Chem.*, 59 (13), 7178–7185, 2011.

18. HH Le, EM Carlson, JP Chua, SM Belcher "Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons". *Toxicology Letters*, 176(2), 149-156, 2008.
19. IA Lang, TS Galloway, A Scarlett, WE Henley, M Depledge, RB Wallace, D Melzer "Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults". *JAMA*, (300), 1303-10, 2008.
20. J Sajiki, F Miyamoto, H Fukata, C Mori, J Yonekuno, K Hayakawa "Bisphenol A (BPA) and its source in foods in Japanese markets". *Food Addit. Contam.*, 24(1), 103-112, 2007.
21. JB Matthews, K Twomey, TR Zacharewski "In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta". *Chem. Res. Toxicol.*, (14), 149-157, 2001.
22. JD Meeker "Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health". *Maturitas*, 66 (3), 236-241, 2010.
23. JH Kang, F Kondo "Determination of bisphenol A in milk and dairy products by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection". *J. Food Prot.*, 66(8), 1439-1443, 2003.
24. JL Carwile, X Ye, X Zhou, AM Calafat, KB Michels "Canned food consumption and urinary bisphenol-A: a randomized cross-over trial". *JAMA*, 306(20), 2218, 2011.
25. JR Rochester "Bisphenol A and human health: a review of the literature". *Reprod. Toxicol.*, (42), 132-155, 2013.
26. JR Rochester, AL Bolden "Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes". *Environ Health Perspect*, 123(7), 643-50, 2015.
27. KA Ehlert, CWE Beumer, MCE Groot "Migration of bisphenol A into water from polycarbonate baby bottles during microwave heating". *Food Addit. Contam. Part A*, 25(7), 904-910, 2008.
28. KL Van Landuyt, T Nawrot, B Geebelen, J De Munck, J Snauwaert, K Yoshihara, H Scheers, L Godderis, P Hoet, B Van Meerbeek B "How much do resinbased dental materials release? A meta-analytical approach". *Dent. Mater.*, 27(8), 723-747, 2011.
29. L Trasande, T Attina, H Trachtman "Bisphenol A exposure is associated with low-grade urinary albumin excretion in children of the United States". *Kidney Int*, 83 (4), 741-748, 2013.
30. LH Pottenger, JY Domoradzki, DA Markham, SC Hansen, SZ Cagen, JM Waechter "The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration". *Toxicol Sci*, 54, 3-18, 2000.
31. LN Vandenberg, R Hauser, M Marcus, N Olea, WV Welshons "Human exposure to bisphenol A (BPA)". *Reprod. Toxicol.*, 24(2), 139-177, 2007.
32. MS Bloom, FS Vom Saal, D Kim, JA Taylor, JD Lamb, VY Fujimoto "Serum unconjugated bisphenol A concentrations in men may influence embryo quality indicators during in vitro fertilization". *Environ Toxicol Pharmacol.*, (32), 319-23, 2011.
33. Plastics Europe (2008): https://www.plasticseurope.org/application/files/1515/1689/9283/2007_CompellingFacts_PubOct2008.pdf
34. RA Rudel, JM Gray, CL Engel, TW Rawsthorne, RE Dodson, JM Ackerman, J Rizzo, JL Nudelman, JG Brody "Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention". *Environ Health Perspect.*, 119(7), 914-920, 2011.
35. RT Zoeller, TR Brown, LL Doan, AC Gore, NE Skakkebaek, AM Soto, TJ Woodruff, FS Vom Saal "Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society". *Endocrinology.*, 153(9), 4097-4110, 2012.

36. S Biedermann-Brem, K Grob "Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: water hardness as the most relevant factor". *Eur. Food Res. Technol.* 228, 679–684, 2009.
37. SH Nam, YM Seo, MG Kim "Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use". *Chemosphere.*, 79(9), 949–952, 2010.
38. SN Loganathan, K Kannan "Occurrence of Bisphenol A in Indoor Dust from Two Locations in the Eastern United States and Implications for Human Exposures". *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 61(1), 68–73, 2011.
39. T Galloway, R Cipelli, J Guralnik, L Ferrucci, S Bandinelli, AM Corsi, C Money, P McCormack "Daily Bisphenol A Excretion and Associations with Sex Hormone Concentrations: Results from the InCHIANTI Adult Population Study". *Environ. Health Perspect.*, 118(11), 1603–1608, 2010.
40. T Geens, L Goeyens, A Covaci "Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked?" *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 214(5), 339–347, 2011.
41. T Geens, L Roosens, H Neels, A Covaci "Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium". *Chemosphere*, 76(6), 755–760, 2009.
42. T Geens, TZ Apelbaum, L Goeyens, H Neels, A Covaci "Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market". *Food Addit. Contam. Part A*, 27(11), 1627–1637, 2010.
43. T Geens, D Aerts, C Berthot, JP Bourguignon, L Goeyens, P Lecomte, A Covaci "A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A". *Food Chem. Toxicol.*, 50(10), 3725–3740, 2012.
44. T Takeuchi, O Tsutsumi, Y Ikezuki, Y Takai, Y Taketani "Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction". *Endocrine J.*, 51(2), 165–169, 2004.
45. VY Fujimoto, D Kim, FS Vom Saal, JD Lamb, JA Taylor, MS Bloom "Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization". *Fertil. Steril.*, 95(5), 1816–1819, 2011.
46. W Dekant, W Völkel "Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures". *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 228, 114–134.(1), 2008.
47. W Völkel, T Colnot, GA Csanady, JG Filser, W Dekant "Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration". *Chem. Res. Toxicol.*, 15(10), 1281–1287, 2002.
48. WHO (2010): Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Summary report. Available from: <<http://www.who.int/>>
49. XL Cao, C Perez-Locas, G Dufresne, G Clement, S Popovic, F Beraldin, RW Dabeka, M Feeley "Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates". *Food Addit. Contam. Part A*, 28(6), 791–798, 2011.
50. XL Cao, J Corriveau "Survey of bisphenol A in bottled water products in Canada". *Food Addit. Contam. Part B*. 1(2), 161–164, 2008.
51. Z Prokop, L Hanková, K Jeřábek "Bisphenol A synthesis – modeling of industrial reactor and catalyst deactivation". *React. Func. Polym.*, (60), 77–83, 2004.

GLİKOZ TRANSPORT SİSTEMLERİ; SGLT ve GLUT

Hamit USLU¹



¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri MYO.

GİRİŞ

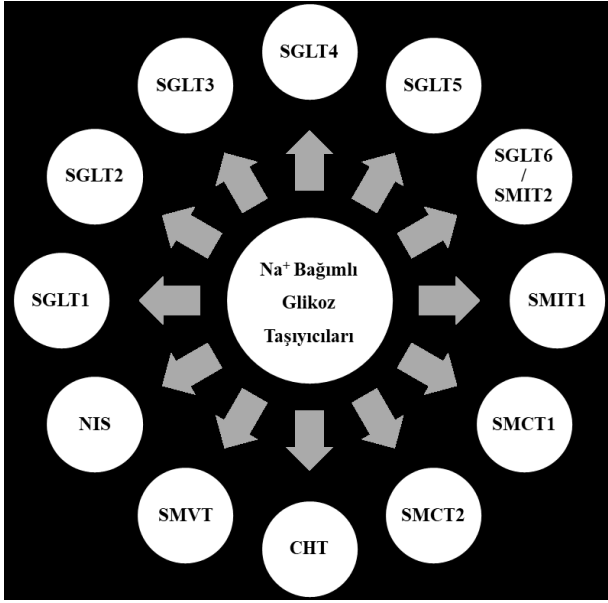
Glikoz memelilerde önemli bir enerji kaynağı olmasının yanında önemli bir substrat olarak da görev yapmaktadır. Ayrıca canlıların beslenmesi esnasında alınan karbonhidratların (oligosakkarit ve polisakkarit) hidrolizini takiben karaciğer gibi organlarda diğer substratlar tarafından sentezlenir (1). Glikoz homeostazi, 3 işlemin koordineli olarak çalışması ile sağlanır. İlk olarak, ince bağırsaktan glikozun emilimi, ikincisi karaciğerde glikozun üretimi, üçüncüsü ise, neredeyse tüm dokularda glikoz tüketimi şeklinde olmaktadır (2).

Başta beyin olmak üzere birçok doku glikoza sürekli olarak ihtiyaç duymaktadır. Bilinmektedir ki düşük kan glikoz konsantrasyonları nöbetlere, bilinç kayıplarına ve geri dönüşü olmayan hücre hasarlarına neden olabilmektedir. Bununla birlikte bilinen bir başka şey ise aşırı kan glikoz konsantrasyonlarının körlük, böbrek yetmezliği, kalp ve periferik damar hastalıkları ve nöropati ile sonuçlanabilecek "glikotoksisite" olarak adlandırılan zararlı etkilere de yol açabileceğidir (2,3).

Hidrofilisitesi nedeniyle, glikoz lipit çift katmanına nüfuz edemez ve konsantrasyon gradyanı boyunca difüzyonunu kolaylaştırmak için spesifik taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyar (4). Glikoz ve diğer şekerler için taşıyıcılık yapan bu sistemler genel itibari ile yapısal ve işlevsel olarak iki temel gruptan oluşmaktadır. Birinci grup Na^+ 'a bağımlı olarak çalışan glikoz taşıyıcıları (SGLT, gen ismi SLC5A) (6), ikinci grup ise kolaylaştırıcı glikoz taşıyıcıları (GLUT familyası, gen ismi SLC2A)'dır (6).

Sodyum bağımlı glikoz taşıyıcıları (SGLT)

Sodyum-glikoz kotransporter (SGLT) aktivitesi, hücre zarları boyunca apikal sodyum ve glikoz taşınmasına aracılık eder. Kotransportta bazolateral membranda bulunan Na^+ / K^+ ATPaz tübül hücresindeki Na^+ düzeyini düşük tutmak suretiyle tübül lümeniyle tübül epiteli arasında Na^+ gradienti oluşturur. Oluşan bu gradient ile lümeden tübül epiteli içine doğru olmak üzere SGLT aracılı olarak Na^+ ve ona bağlı olarak da glikozun geçişi gerçekleşmektedir (7,8). İnsan SLC5 gen ailesinin Na^+ bağımlı glikoz taşıyıcıları SGLT1-6, SMIT1, SMCT1-2, SMVT, NIS ve CHT olmak üzere toplam 12 üyeden oluşmaktadır (9) (Şekil 1). Burada günümüzde Na^+ bağımlı glikoz taşıyıcılarının en iyi bilinenleri olan SGLT1-6 ve SMIT1 üzerinde durulacaktır.



Şekil 1. Na⁺ bağımlı glukoz taşıyıcı alt tipleri

SGLT1'in az sayıda dokudan ve esas olarak ise ince bağırsağın absorbtif hücrelerinin (enterositler) apikal membranlarında ve renal proksimal düz tübüllerden (S3 hücreleri) ekspresse edildiği bilinmektedir (1). SGLT1 insanlarda ince bağırsaktan başka trake, böbrek, kalp, beyin, testis ve prostat bezinde de dağılım göstermektedir (10). SGLT1'in ince bağırsakta S3 hücrelerinden filtrelenmiş glukoz yükünün yaklaşık % 3'ünün geri emilmesinden sorumlu olduğu ifade edilmektedir (11). Daha önce SGLT1 knockout farelerde glukoz - galaktoz emiliminde bozulmalar olduğu ve glukozdan yoksun bir diyet uygulamadıkça bu farelerin hayatta kalamayacağı gösterilmiştir (12). SGLT2 proksimal tübülün 1 ve 2. segmentlerinden glukozun yeniden emilmesinden sorumlu olduğu ve buradan glukozun % 90'ından fazlasının geri emilmesini sağlayabildiği bildirilmiştir. Ayrıca SGLT2 knockout farelerde sodyum homeostazının ve kan basıncının etkilenmediği ifade edilmiştir (13-15). SGLT2 böbrekten başka karaciğer, tiroit bezi, kas ve kalp dokusunda da dağılım göstermektedir (10). SGLT1'in glikoza yüksek affinite duymasına rağmen glukoz taşıma kapasitesinin az olduğu buna karşın, SGLT2'in düşük glukoz affinitesine rağmen yüksek glukoz taşıma kapasitesi olduğu bilinmektedir (16). SGLT3'ün bir glukoz sensörü olduğu fakat glukoz taşınmasında etkili olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte SGLT3'ün insanlarda enterik sinir sisteminde ve kas dokusunda glukoz sensörü olarak görev yaptığı ifade edilmektedir. İnsanda SGLT3'ün ince bağırsağın kolinerjik nöronlarında ve iskelet kasının nöromusküler kavşaklarında ekspresse edildiği gösterilmiştir (17). Ayrıca testis, uterus, akciğer, beyin ve tiroit

bezinde de lokalize olduğu bilinmektedir (10). SGLT4'ün düşük affiniteli bir glikoz - mannoz taşıyıcısı olduğu ve ince bağırsak, böbrek, akciğer, karaciğer, beyin, trake, uterus ve pankreas dokularında ekspresse edildiği bilinmektedir (18). Halen işlevi bilinmeyen SGLT5 neredeyse sadece böbrek dokusunun renal korteksinde ekspresse edilmektedir. SGLT6 yüksek affiniteli bir miyo-inositol taşıyıcısı olmasının yanında zayıf bir glikoz taşıyıcısıdır ve ince bağırsak, böbrek ve beyinde ekspresse edilmektedir (18). Sodyum-myo-inositol kotransporter-1 (SMIT1) beyin, kalp, böbrek ve akciğer dokularından ekspresse edilmekte olup sodyum ile birlikte miyo-inositol taşıdığı ayrıca glikoz taşınımı da yaptığı fakat glikoza olan affinitesinin düşük olduğu bilinmektedir (19). Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetik hastalardan alınan duodenal biyopsi örneklerinin fırçamsı kenar hücrelerinde Na⁺-Glikoz kotransportunun, SGLT1 ve SGLT5 protein düzeyinin diyabetiklerde kontrol grubuna kıyasla 3 ila 4 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (20). Diyabette ince bağırsağın glikoz hemostazındaki rolüne uzun zamandır ilgi duyulmaktadır. Günümüzde dapagliflozin, canagliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin, kanagliflozin, ipragliflozin ve empagliflozin gibi SGLT inhibitörü ilaçlar geliştirilmiş, bu ilaçlar sayesinde idrarla atılan glikoz miktarı artırılmak suretiyle kan glikoz düzeyinin düşürülmesi amaçlanmaktadır (21).

Kolaylaştırıcı GLUT Taşıyıcıları

Monosakaritlerin, poliollerin ve diğer küçük karbon bileşiklerinin ökaryotik hücrelerin zarları boyunca taşınmasına, SLC2 genleri tarafından kodlanan ve kolaylaştırıcı GLUT ailesinin üyeleri tarafından aracılık edilir. Yapılan filogenetik analizlerde, GLUT'ların üç sınıfa ayrıldığı belirlenmiştir. İnsanlarda I. sınıf GLUT 1, 2, 3, 4 ve 14'ten, II. sınıf GLUT 5, 7, 9 ve 11'den, III. sınıf ise GLUT 6, 8, 10, 12 ve HMIT / GLUT13'ten oluşmaktadır. İnsanlarda, GLUT ailesi, GLUT 1-12, 14 ve H⁺-myo-inositol taşıyıcıları (HMIT) olmak üzere 14 üyeden oluşmaktadır. HMIT aynı zamanda GLUT13 olarak da bilinmektedir (22) (Şekil 2).

GLUT		
SINIF I	SINIF II	SINIF III
GLUT1	GLUT5	GLUT6
GLUT2	GLUT7	GLUT8
GLUT3	GLUT9	GLUT10
GLUT4	GLUT11	GLUT12
GLUT14		HMIT

Şekil 2. Kolaylaştırıcı GLUT taşıyıcı ailesi

GLUT1

SLC2A1 geni tarafından kodlanan GLUT1, saflaştırılan ve klonlanan ilk membran transport proteinlerden biri olup muhtemel olarak membran taşıma sistemlerinden en çok çalışılanlarından biridir (23,24). Memeli türlerinde, GLUT1 / SLC2A1 geni kan beyin bariyerinin ana GLUT proteinini kodladığı ve kodlanmış proteinin esas olarak hücre yüzeyinde ve hücre zarında bulunduğu belirlenmiştir (25). GLUT1'in kan-beyin bariyeri, beyin, eritrositler, kan-doku bariyeri ve birçok fetal dokuda glikoz, galaktoz, mannoz ve glikozamin için bir taşıyıcı olduğu ifade edilmiştir (22). SLC2A1 geninin eksikliğine bağlı olarak GLUT1 eksikliği sendromu ortaya çıkabilmektedir (26). GLUT1 eksikliği sendromu görülen hastalarda erken bebeklik döneminde başlayan nöbetler (epilepsi) ve gelişimsel gecikmeler, ataksi ve nöro-davranışsal bozukluklar gözlenmektedir. Hastalığın günümüzde bilinen tek tedavisi sinir sistemine alternatif bir enerji kaynağı sağlayan sert bir ketojenik diyettir. Bununla birlikte, ketojenik diyet tedavisi GLUT1 eksikliği sendromu ile ilişkili semptomların tümünü engellemekte veya tersine çevirmemektedir (22). Younes ve ark. (1996) ise GLUT1 ekspresyonunun çeşitli kanser türlerinde arttığını ve muhtemel olarak tümörün ilerlemesi ile ilişkili bir faktör olabileceğini ifade etmişlerdir (27).

GLUT2

GLUT2 proteini pankreasın Langerhans adacıklarında ve karaciğerde bol miktarda ekspresye edilmekle birlikte daha az düzeyde olmak üzere beyinde, astrositlerde ve nöronlarda da ekspresye edildiği bilinmektedir (28). Ayrıca Mueckler ve Thorens (2013) GLUT2'nin bu dokulardan başka ince bağırsakta da ekspresye edildiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte GLUT2'nin glikoz, galaktoz, fruktoz, mannoz ve glikozamin transportunda görevli olduğunu fakat bu maddelerden glikozamine karşı olan affinitesinin diğerlerine karşı çok daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (22). Wood ve Trayhurn (2003) GLUT2'nin proksimal renal tübüllerin ve enterositlerin bazolateral yüzeyinde bulunduğunu ve glikoz - fruktoz taşınmasındaki transsellüler yolun bir parçasını oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (1). GLUT2 ayrıca glikoz ve fruktoz taşınması için transsellüler yolun bir parçasını oluşturmakla birlikte proksimal renal tübüllerin ve enterositlerin bazolateral yüzeyinde bulunmaktadır. GLUT2'nin karaciğerde, pankreasın β hücrelerinde ve hipotalamik astrositlerde ve kan beyin bariyerinde bir glikoz sensör proteini olarak görev yaptığı da bildirilmiştir (28,29). İnsanda, SLC2A2 genindeki kusurlar Fanconi-Bickel sendromuna neden olmaktadır. Bu hastalıkta bağırsak glikoz emilimi bozulmadığı, hepatik glikoz üretiminin normal olduğu ancak hepatomegalinin yanı sıra glikozüri ve aminoasidürili böbrek sendromu görüldüğü bilinmektedir (30).

GLUT3

GLUT3 mRNA'larının tüm insan dokularında değişken seviyelerde bulunduğu ancak en çok beyinde ve testiste ekspresye edildiği belirtilmektedir (20,32). Ayrıca GLUT3'ün eritrositler, adipositler, kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrek, dalak, tiroit ve prostatta tespit edilemediği, plasentada çok düşük seviyelerde bulunduğu bildirilmektedir (32). GLUT3'ün GLUT1 ve GLUT4'e göre hem glikoz affinitesinin, hem de taşıma kapasitesinin daha yüksek olduğu ifade edilmekte olup, bu nedenle de nöronlar gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip yerlerde daha çok bulunduğu tespit edilmiştir (33). GLUT3'ün glikozdan başka galaktoz, mannoz ve ksiloz taşınmasında da etkili olduğu bilinmektedir (22). Mantych ve ark. (1992) yaptıkları çalışmada GLUT3'ün yetişkinlerde serebral korteksin nöropilinde görüldüğünü ayrıca daha derin kortikal katmanlar içindeki bazı hücrelerde; monositler, lenfositler, granülositlerde ve mikrovasküler endotel hücrelerinde de yer aldığını tespit etmişlerdir (34). Beyinde birçok glikoz taşıyıcı protein tanımlanmış olmasına rağmen, nöron spesifik glikoz taşıyıcı olarak GLUT3 dikkat çekmekte olup merkezi sinir sistemindeki nöronlara glikozun taşınmasından başlıca sorumlu protein olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca GLUT3 mRNA'sının, hipokampusun piramidal nöronları ve dentat girusun granül nöronları dahil olmak üzere beyinde yaygın olarak ekspresye edildiği tespit edilmiştir (35,36). Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, GLUT3'ün, sperm dahil, sıçan testisinin seminifer epitelindeki tüm hücrelerde ekspresyonunun olduğu ayrıca sertoli hücrelerinde, peritübüler myoid hücrelerinde, makrofaj benzeri interstisyel hücrelerde, testis endotel

hücrelerinde ve erken spermatozitlerde GLUT3 için çok yoğun bir pozitif immünoreaksiyonunun bulunduğu ancak sertoli hücrelerinin, spermatidlerin veya leydig hücrelerinin lümen kısmında ise GLUT3 pozitif hücrelerin bulunmadığını tespit etmişlerdir (37,38).

GLUT4

GLUT4 dolaşımdan glikozun uzaklaştırılmasında ve tüm vücut glikoz homeostazının düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. GLUT4 en belirgin şekilde adipositlerde, iskelet kasında ve kardiyomyositlerde eksprese edildiği ifade edilmektedir (39). GLUT4 yoluyla glikoz taşınmasında insülin anahtar bir bileşen olduğundan, GLUT4'ün yapısı, fonksiyonu ve düzenlenmesi üzerine yapılan çalışmalar özellikle diyabet ve obezite alanında yoğunlaşmıştır (40). GLUT4'ün ayrıca glikozamin transportunda da etkili olduğu bilinmektedir (22). GLUT4'ün yüksek kalorili uygulamalardan sonra bile yüksek glikoz seviyelerini hızla normale döndürdüğü ve uzun süreli açlık sırasında sadece biraz daha düşük seviyelerde tutulduğu belirlenmiş olup, bu kontrol mekanizmasının hipoglisemiye bağlı bilinç kaybını ve diyabetin kronik hiperglisemisine bağlı oluşan periferik doku hasarını önlediği ifade edilmektedir. Glikoz yükünün atılması için iskelet kasında iki ana hücrenel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi insülinle uyarılmak koşuluyla glikozun glikojen olarak depolanması diğeri ise enerji üretmek için onu okside etmesidir. Glikozun bu şekilde taşınmasında etkili olduğu bilinen iskelet kasında ifade edilen ana glikoz taşıyıcısı GLUT4'tür (39). Bazal koşullar altında, GLUT4'ün çoğunun intraselüler membranda bulunduğu, insülin veya egzersiz ile önceden var olan GLUT4'ün endozomal kompartmanlardan yüzey membranlarına translokasyonunun gerçekleştiği böylelikle glikoz alınında hızlı bir artışa neden olabildiği ifade edilmektedir (41). Adipositlerde ve iskelet kasında, reseptörüne bağlanan insülin, reseptör beta alt birimlerinin dimerizasyonu ve trans-fosforilasyonu ile ve insülin reseptör substrat-2'nin (IRS-2) fosforilasyonuna yol açan intrinsik tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur. IRS-2'nin tirozin fosforlanmış alanı daha sonra PI 3-kinaza bağlanır ve aktive olur, bu da membranda fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfatın (PIP3) üretimine yol açar. Artan PIP3 seviyeleri protein kinaz Akt'ı aktive eder. Akt, hücrenel büyüme, hayatta kalma ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde etkilidir. Akt'nin üç izoformu bulunmakta olup, özellikle Akt2'nin adipositlerde insülinin GLUT4 translokasyonu üzerindeki etkisine aracılık ettiği tespit edilmiştir (22,42).

GLUT5

Fruktoz, GLUT familyasının bir üyesi olan GLUT5 tarafından zarlar boyunca taşınmaktadır. Fruktoz taşıyabilen yedi üye arasında GLUT5'in, glikoz veya galaktoz taşıma kabiliyetine sahip olmayan fruktoza özgü tek taşıyıcı olduğu ifade edilmektedir (43,44). GLUT5'in çoğunlukla ince bağırsaklar ve böbreklerde eksprese edildiği belirtilmekte olup, ince bağırsaklarda, diyet kaynaklarından elde edilen fruktoz emilimini ve bu nedenle de diğer dokulardaki fruktozun mevcudiyetinin düzenlenmesinde rol

oynadığı tespit edilmiştir (44,45). Böbreklerde ise GLUT5 mRNA'sının, özellikle sitozolde ve proksimal tübül hücrelerinin apikal plazma zarında bulunduğu ve glomerüler filtrasyondan kaybedilen fruktozun potansiyel olarak yeniden geri emilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (46). Başka bir çalışmada da yetişkin insanlarda düşük seviyelerde de olsa iskelet kası ve yağ dokusunda GLUT5 mRNA'sının mevcut olduğu ileri sürülmüştür (47). Ayrıca GLUT5'in insan spermatozoasında yüksek oranda ifade edildiğini ve immünohistokimyasal çalışmalar neticesinde ise GLUT5'in sadece testiste en olgun spermelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (45).

GLUT6 - GLUT7

Bir heksoz transporter proteini olan GLUT6'nın memelilerin beyin, dalak ve lökositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir (48). Byrne ve ark. (2014) GLUT6 ekspresyonunun baskılanmasının glikoliz ve endometrial kanser hücrelerinin hayatta kalmasını inhibe ettiğini bildirmişlerdir (49). SLC2A7 geni tarafından kodlanan GLUT7'nin ise glikoz ve fruktozun taşınması için oldukça yüksek affiniteye sahip olduğu, insanda ince bağırsağın apikal membranı ve kolonda daha yüksek olmakla birlikte testis ve prostat dokusu (22,50) ile astrositlerde de (51) eksprese edildiği ifade edilmektedir.

GLUT8

İlk olarak GLUTX1 olarak adlandırılmış olan ve SLC2A8 geni tarafından kodlanan GLUT8 glikoz, fruktoz ve galaktoz transportundan sorumludur. GLUT8 testis, beyin, adrenal bez, karaciğer, kahverengi yağ dokusu ve akciğer dokularında eksprese edilmektedir. Önceki çalışmalarda olgun fare ve insan spermelerinin akrozomunda GLUT8 ekspresyonunun varlığını bildirmiştir (22). Beyinde, GLUT8'in hipokampus, dentat girus, amigdala ve primer olfaktor korteks, hipotalamik çekirdekler ve traktus solitariusun çekirdeğinde bulunmaktadır (52). Supraoptiko-hipoizeal kanalda lokalize olan sinaptik veziküller ve vazopressin içeren salgı granüllerinde yüksek seviyede GLUT8 ekspresyonu gözlenmiştir. Pinto ve ark. (2002) izole kemirgen blastositlerinde insülinin GLUT8'in plazma membranına translokasyonuna neden olduğunu ve bu hücrelerde GLUT8'in glikozu insüline bağımlı bir şekilde taşıdığını ifade etmişlerdir (53). Streptozotosin ile indüklenmiş deneysel diyabet modelinde hipokampal piramidal nöronlarda ve dentat girusun nöronlarında az miktarda GLUT8 mRNA'sı ve proteininin eksprese edildiği belirtilmiştir (54).

GLUT9

GLUT9, farklı amino-terminal sitoplazmik kuyrukları kodlayan, SLC2A9 geninin alternatif olarak eklenmiş iki varyantından eksprese edilmiş taşıyıcı bir proteindir. İnsan GLUT9a proteininin uzunluğu 540 amino asitten oluşur ve 12 ekzon tarafından kodlanırken, GLUT9b proteini ise 512 amino asitten oluşur ve 13 ekzon tarafından kodlanır. Hem insanlarda hem de farelerde

GLUT9b, yalnızca karaciğer ve böbreklerde eksprese edilirken, GLUT9a, karaciğer, böbrek, bağırsak, lökositler ve kondrositler dahil olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır (55,56). Muecker ve Thorens (2013) ayrıca ince bağırsak, plasenta, akciğer ve lökositlerde de GLUT9 ekspresyonunun varlığını göstermişlerdir (22). Japon erkekleri üzerinde yapılmış bir çalışmada gut ile GLUT9 ekspresyonudaki eksikliğin ilişkili olduğu ileri sürülürken (57) bir başka çalışmada ise streptozotosinle indüklenmiş diyabet modelinde farelerin GLUT9 ekspresyonunun böbrek ve karaciğer dokularında diyabeti olmayan hayvanlara kıyasla önemli şekilde arttığı ifade edilmiştir (58). GLUT9 knockout farelerde orta derecede hiperürisemi ile ağır derecede hiperürikozüri, hafif derecede böbrek yetmezliği, interstisyel tübüllerde inflamasyon, obstrüktif litiazis ve erken başlangıçlı nefropati görüldüğü bildirilmiştir (59).

GLUT10

GLUT10'un çok geniş bir doku dağılımı sergilediği; pankreas, plasenta, kalp, akciğer, karaciğer, beyin, yağ, iskelet kası ve böbrekte eksprese edildiği bilinmektedir (22,60). GLUT10 glikoz ve galaktoz transportunda etkili bir transport proteinidir (22). İnsanlarda GLUT10 / SLC10'un genetik mutasyonlarının nadir görülen bir bağ dokusu bozukluğu olan arteriyel tortuosite sendromu (ATS) ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Bu sendromda büyük ve orta çaplı arterlerde elongasyon, tortuosite ve anevrizma gelişimi gözlenir (61).

GLUT11

İnsanlarda GLUT11 geninin 12 ekzondan oluştuğu ve 22q11.2 kromozomu üzerinde bulunduğu belirtilmekte ve insan dokularında sadece kalpte ve iskelet kasında eksprese edildiği ifade edilmektedir (62). Başka bir çalışmada ise GLUT11 geninin, 22q11.2 kromozomu üzerinde bulunduğu ve 13 ekzondan oluştuğu, uzun formunun (GLUT11-L) 503 aminoasit içerdiği, kısa GLUT11 (GLUT11-S) formunda 2 eksonun eksik olduğu ve uzun forma kıyasla 14 aminoasit N-terminal farkıyla 496 aminoasitten oluştuğu ifade edilmektedir. Ayrıca uzun GLUT11 formunun karaciğerde, akciğerde, trakede ve beyinde seçici olarak eksprese edildiği, ilaveten yetişkin insanlarda mRNA'sının en çok iskelet kası ve kalpte bulunduğu, beyinde, ince bağırsakta, akciğerde ve periferik kan lökositlerinde orta düzeyde ve karaciğer, böbrek ve placentada düşük seviyelerde eksprese edildiğini tespit edilmiştir. GLUT11-L'nin ekspresyonunun, fruktoz ve mannozün hücre içine alımını önemli ölçüde artırdığını (63), GLUT11-S'in glikoz alım aktivitesine sahip olduğunu ancak GLUT4'ün aksine, GLUT11'in glikoz taşıma aktivitesinin fruktoz tarafından belirgin şekilde inhibe edildiği ifade edilmiştir (62).

GLUT12

GLUT12'nin iskelet kası, kalp ve prostatta yüksek oranda eksprese edildiği, beyin, plasenta ve böbrekte daha düşük seviyelerde eksprese

edildiği belirtilmektedir (64). Purcell ve ark. (2011) GLUT12'nin aşırı ekspresyonunun açlık glikozunu etkilemediğini, fakat açlık insülinini azalttığını tespit etmişlerdir (65). Ayrıca GLUT12'nin ve insülin reseptörlerinin ilk trimesterde sinsitiyotrofoblastta mevcut olduğu ve erken gebelikte maternal insülinin, GLUT12 yoluyla plasenta tarafından glikoz alımını düzenleyebileceği ileri sürülmektedir (66).

GLUT13

GLUT13 aynı zamanda H⁺-myo-inositol taşıyıcı (HMIT) olarak da bilinmektedir. Memelilerde HMIT / GLUT13'ün ağırlıklı olarak glial hücrelerde ve bazı nöronlarda eksprese edildiği ve miyo-inositolün beyin metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu olabileceği ifade edilmiştir (67). Ayrıca GLUT13'ün inositol trifosfat taşıyabildiğini ve bu taşıyıcının ruh hali kontrolüyle ilgili olabilecek hücre içi fonksiyonları gösterebildiği ifade edilmiştir (68). SLC2A13 geninin serum açlığından sonra insan göğüs adenokarsinomu MCF7 hücrelerinde bir ekspresyona neden olduğu ve buna bağlı olarak da SLC2A13 geninin kanser kök hücreleri için potansiyel bir belirteç olabileceği ifade edilmektedir (69). Bir başka çalışmada ise HMIT'deki genetik değişikliklerin Parkinson hastalığı ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür (70).

GLUT14

Filogenetik olarak GLUT familyasının I. sınıfı içinde yer alan GLUT14'ün tam görevi günümüzde bilinmemekle birlikte muhtemel olarak testis dokusundan salgılandığı ve spermatogenez ile ilgili özel bir işlevi olabileceği düşünülmektedir (22).

KAYNAKLAR

1. Wood I S, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British journal of nutrition*. 2003;89(1): 3-9.
2. Scheepers A, Joost H G, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2004;28(5): 364-371.
3. Kaiser N, Leibowitz G, Neshet R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16: 5-22.
4. Mueckler M, Caruso C, Baldwin S A, Panic M, Blench I, Morris H R, Allard W J, Lienhard G E, Lodish H F. Sequence and structure of human glucose transporter. *Science*. 1985;229: 941- 945.
5. Wright E M. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *American Journal of Physiology*. 2001;280: F10-F18.
6. Joost H G, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). *Molecular Membrane Biology*. 2001;18: 247-256.
7. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 2015; 66: 255-270.
8. Chao E C, Henry R R. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(7): 551-559.
9. Wright E M. Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol Asp Med*. 2013;34: 183-196.
10. Harada N, Inagaki N. Role of sodium-glucose transporters in glucose uptake of the intestine and kidney. *Journal of diabetes investigation*. 2012;3(4): 352-353.
11. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell D R, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013;306(2): F188-F193.
12. Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, et al. Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes*. 2012;61(1): 187-196.
13. Poulsen S B, Fenton R A, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. Current opinion in nephrology and hypertension. 2015;24(5): 463.
14. Vrhovac I, Eror D B, Klessen D, Burger C, Breljak D, Kraus O, et al. Localizations of Na⁺-d-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2015;467(9): 1881-1898.
15. Vallon V, Platt K A, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson S C, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 104-112.
16. Zhou L, Cryan E V, D'andrea M R, Belkowski S, Conway B R, Demarest K T. Human cardiomyocytes express high level of Na⁺/glucose cotransporter 1 (SGLT1). *J Cell Biochem*. 2003;90: 339-346.
17. Diez-Sampedro A, Hirayama B A, Osswald C, Gorboulev V, Baumgarten K, Volk C, et al. A glucose sensor hiding in a family of transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100: 11753-11758.
18. Wright E M, Hirayama B A, Loo D F. Active sugar transport in health and disease. *Journal of internal medicine*. 2007;261(1): 32-43.
19. Wright E M, Turk E. The sodium glucose cotransport family SLC5. *Pflügers Arch*. 2004; 447: 510-518.

20. Dyer J, Wood I S, Palejwala A, Ellis A, Shirazi-Beechey S P. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282: G241-G248.
21. Koepsell H. The Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer. *Pharmacology & therapeutics.* 2017;170: 148-165.
22. Mueckler M, Thoresen B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol. Aspects Med.* 2013;34: 121-138.
23. Baldwin S A, Lienhard G E. Purification and reconstitution of glucose transporter from human erythrocytes. *Methods Enzymol.* 1989;174: 39-50.
24. Birnbaum M J, Haspel H C, Rosen O M. Cloning and characterization of a cDNA encoding the rat brain glucose-transporter protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986;83(16): 5784-5788.
25. Maher F, Vannucci S J, Simpson, I A. Glucose transporter proteins in brain. *FASEB J.* 1994;8: 1003-1011.
26. Darryl C, Wang D, Pascual J M, Ho Y Y. Glucose transporter protein syndromes. *International review of neurobiology.* 2002;51: 259-1N10.
27. Younes M, Lechago L V, Somoano J R, Mosharaf M, Lechago J.. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Res.* 1996;56(5): 1164-1167.
28. Leloup C, Allard C, Carneiro L, Fioramonti X, Collins S, Pénicaud L. Glucose and hypothalamic astrocytes: more than a fueling role?. *Neuroscience.* 2016;323: 110-120.
29. Leloup C, Arluison M, Lepetit N, Cartier N, Marfaing-Jallat P, Ferré P. Glucose transporter 2 (GLUT 2): expression in specific brain nuclei. *Brain research.* 1994;638(1-2): 221-226.
30. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Götze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat. Genet.* 1997;17: 324-326.
31. Simons R A. Cell glucose transport and glucose handling during fetal and neonatal development. In *Fetal and Neonatal Physiology.* 2017; 428-435.
32. Haber R S, Weinstein S P, O'Boyle E, Morgello S. Tissue distribution of the human GLUT3 glucose transporter. *Endocrinology.* 1993;132(6): 2538-2543.
33. Simpson I A, Dwyer D, Malide D, Moley K H, Travis A, Vannucci S J. The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2008;295(2): E242-E253.
34. Mantych G J, James D E, Chung H D, Devaskar S U. Cellular localization and characterization of Glut 3 glucose transporter isoform in human brain. *Endocrinology.* 1992;131(3): 1270-1278.
35. Reagan L P, Magariños A M, Lucas L R., Van Bueren A, McCall A L, McEwen, B S. Regulation of GLUT-3 glucose transporter in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 1999;276(5): E879-E886
36. Gerhart D Z, Leino R L, Borson N D, Taylor W E, Gronlund K M, McCall A L. Localization of glucose transporter GLUT 3 in brain: comparison of rodent and dog using species-specific carboxyl-terminal antisera. *Neuroscience.* 1995;66(1): 237-246.
37. Burant C F, Davidson N O. GLUT3 glucose transporter isoform in rat testis: localization, effect of diabetes mellitus, and comparison to human testis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1994;267(6): R1488-R1495.

38. Kokk K, Veräjänkorva E, Wu X K, Tapfer H, Poldoja E, Pöllänen P. Immunohistochemical detection of glucose transporters class I subfamily in the mouse, rat and human testis. *Medicina*. 2004;40(2): 156-160.
39. Huang S, Czech M P. The GLUT4 glucose transporter. *Cell metabolism*. 2007;5(4): 237-252.
40. Karnieli E, Armoni M. Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene: from physiology to pathology. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;295(1): E38-E45.
41. Somwar R, Kim D Y, Sweeney G, Huang C, Niu W, Lador C, et al. GLUT4 translocation precedes the stimulation of glucose uptake by insulin in muscle cells: potential activation of GLUT4 via p38 mitogen-activated protein kinase. *Biochem J*. 2001;359: 639-649.
42. Eguez L, Lee A, Chavez J A, Miinea C P, Kane S, Lienhard G E, et al. Full intracellular retention of GLUT4 requires AS160 Rab GTPase activating protein. *Cell metabolism*. 2005;2(4): 263-272.
43. Burant C F, Saxena M. Rapid reversible substrate regulation of fructose transporter expression in rat small intestine and kidney. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1994;267(1): G71-G79.
44. Douard V, Ferraris R P. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;295(2): E227-E237.
45. Burant C F, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell G I, Davidson N O. (). Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(21): 14523-14526.
46. Chin E, Zamah A M, Landau D, Gronboek H, Flyvbjerg A, LeRoith D, et al. (). Changes in facilitative glucose transporter messenger ribonucleic acid levels in the diabetic rat kidney. *Endocrinology*. 1997;138(3): 1267-1275.
47. Kayano T, Burant C F, Fukumoto H, Gould G W, Fan Y S, Eddy R L, et al. Human facilitative glucose transporters. Isolation, functional characterization, and gene localization of cDNAs encoding an isoform (GLUT5) expressed in small intestine, kidney, muscle, and adipose tissue and an unusual glucose transporter pseudogene-like sequence (GLUT6). *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(22): 13276-13282.
48. Doege H, Bocianski A, Joost H G, Schurmann A. Activity and genomic organization of human glucose transporter 9 (GLUT9), a novel member of the family of sugar-transport facilitators predominantly expressed in brain and leucocytes. *Biochem. J*. 2000;350: 771-776.
49. Byrne F L, Poon I K, Modesitt S C, Tomsig J L, Chow J D, Healy M E, et al. Metabolic vulnerabilities in endometrial cancer. *Cancer Res*. 2014;74: 5832-5845.
50. Li Q, Manolescu A, Ritzel M, Yao S, Slugoski M, Young J D, et al. Cloning and functional characterization of the human GLUT7 isoform SLC2A7 from the small intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2004;287: G236-G242.
51. Vannucci S J, Maher F, Simpson I A. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia*. 1997;21(1): 2-21.
52. Reagan L P, Rosell D R, Alves S E, Hoskin E K, McCall A L, Charron M J, et al. GLUT8 glucose transporter is localized to excitatory and inhibitory neurons in the rat hippocampus. *Brain research*. 2002;932(1-2): 129-134.
53. Pinto A B, Carayannopoulos M O, Hoehn A, Dowd L, Moley K H. Glucose transporter 8 expression and translocation are critical for murine blastocyst survival. *Biology of reproduction*. 2002;66(6): 1729-1733.

54. Reagan L P, Gorovits N, Hoskin E K, Alves S E, Katz E B, Grillo C A, et al. Localization and regulation of GLUTx1 glucose transporter in the hippocampus of streptozotocin diabetic rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(5): 2820-2825.
55. Augustin R, Carayannopoulos M O, Dowd L O, Phay J E, Moley J F, Moley K H. Identification and characterization of human glucose transporterlike protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking. *J. Biol. Chem*. 2004;279(16): 16229-16236.
56. Mobasheri A, Dobson H, Mason S L, Cullingham F, Shakibaei M, Moley J F, et al. Expression of the GLUT1 and GLUT9 facilitative glucose transporters in embryonic chondroblasts and mature chondrocytes in ovine articular cartilage. *Cell Biol. Int*. 2005;29(4): 249-260.
57. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Sekita C, Endou H, et al. Association between GLUT9 and gout in Japanese men. *Ann. Rheum. Dis*. 2010;69: 932-933.
58. Keembiyehetty C, Augustin R, Carayannopoulos M O, Stee, S, Manolescu A, Cheeseman C I, et al. Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. *Molecular Endocrinology*. 2006;20(3): 686-697.
59. Preitner F, Bonny O, Laverrière A, Rotman S, Firsov D, Da Costa A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(36): 15501-15506.
60. McVie-Wylie A J, Lamson D R, Chen Y T. Molecular cloning of a novel member of the GLUT family of transporters, SLC2a10 (GLUT10), localized on chromosome 20q13.1: a candidate gene for NIDDM susceptibility. *Genomics*. 2001;72(1): 113-117.
61. Nemeth C E, Marcolongo P, Gamberucci A, Fulceri R, Benedetti A, Zoppi N, et al. Glucose transporter type 10-lacking in arterial tortuosity syndrome-facilitates dehydroascorbic acid transport. *FEBS Lett*. 2016;590: 1630-1640.
62. Doege H, Bocianski A, Scheepers A, Hubertus A, Eckel J, Joost H G, et al. Characterization of human glucose transporter (GLUT) 11 (encoded by SLC2A11), a novel sugar-transport facilitator specifically expressed in heart and skeletal muscle. *Biochemical Journal*. 2001;359(2): 443-449.
63. Wu X, Li W, Sharma V, Godzik A, Freeze H H. Cloning and characterization of glucose transporter 11, a novel sugar transporter that is alternatively spliced in various tissues. *Molecular genetics and metabolism*. 2002;76(1): 37-45.
64. Rogers S, Macheda M L, Docherty S E, Carty M D, Henderson M A, Soeller W C, et al. Identification of a novel glucose transporter-like protein—GLUT-12. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2002;282(3): E733-E738.
65. Purcell S H, Aerni-Flessner L B, Willcockson A R, Diggs-Andrews K A, Fisher S J, Moley K H. Improved insulin sensitivity by GLUT12 overexpression in mice. *Diabetes*. 2011;60(5): 1478-1482.
66. Gude N M, Stevenson J L, Rogers S, Best J D, Kalionis B, Huisman M A, et al. GLUT12 expression in human placenta in first trimester and term. *Placenta*. 2003;24(5): 566-570.
67. Uldry M, Ibberson M, Horisberger J D, Chatton J Y, Riederer B M, Thorens B. Identification of a mammalian H(+)-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J*. 2001;20: 4467-4477.
68. Di Daniel E, Kew J N, Maycox P R. Investigation of the H+-myo-inositol transporter (HMIT) as a neuronal regulator of phosphoinositide signalling. *Biochemical Society Transactions*. 2009;37(5): 1139-1143.

69. Lee G D, Lee J H, Choi K B, Kim M J, Kim S K, Chang K, et al. H⁺-myo-inositol transporter SLC2A13 as a potential marker for cancer stem cells in an oral squamous cell carcinoma. *Current cancer drug targets*. 2011;11(8): 966-975.
70. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat. Genet*. 2009;41: 1303-1307.

TAŞIARİTMİLER VE GÜNCEL TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Abdullah DADAK ¹ , İlyas KÜÇÜK ²



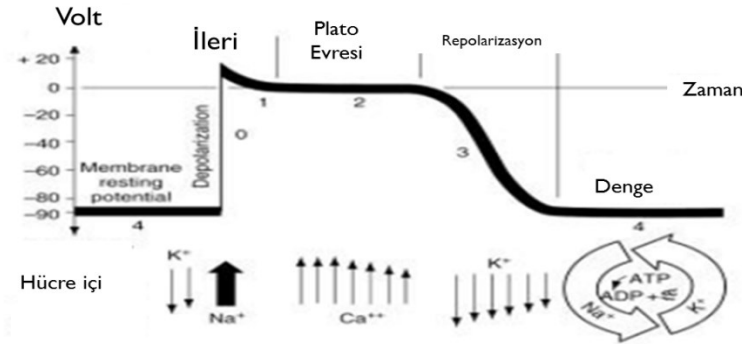
¹ Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu.

² Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu.

Giriş

Kalpde oluşan elektriksel aktiviteyi vücut yüzeyinden algılayıp kaydeden cihaza, EKG cihazı (elektrokardiyograf); elde edilen aktivasyon çizelgesine elektrokardiyogram; okunması ve değerlendirilmesi işlemine de EKG (elektrokardiyografi) denir.

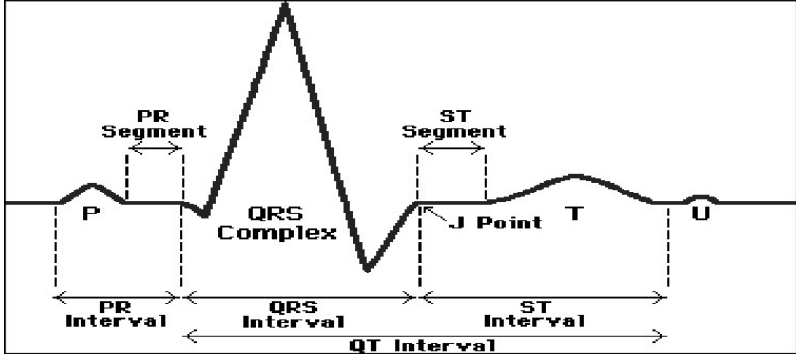
Kalp kası hücrelerinin uyarı olarak kasılmasına depolarizasyon, uyarı sonu gevşemesine repolarizasyon, dinlenme ise polarize denir. Polarize hücre, hücre dışının pozitif, hücre içinin negatif olduğu elektriksel bir yük taşır. Dinlenme halinde hücre içinde (negatif) potasyum hücre dışında (pozitif) ise sodyum fazladır. Kaslarda kasılmanın başlayıp elektrolit olaylarını oluşmasına aksiyon potansiyeli denilmektedir. Aksiyon potansiyeli 4 fazdan meydana gelmektedir. Kalp kası depolarize olmaya başladığında hücre dışındaki Na iyonları hızla hücre içine akarak faz0 oluşur. Sodyum kanalları inaktif olarak bir kısım potasyum hücre dışına çıkarak Faz1 oluşur. Faz2' de kalsiyum kanalları açılarak hücre içine girer. Kalsiyum kanalları kapanarak hücre dışına potasyum çıkışı artar ve hücre repolarize olarak Faz3 oluşur. Faz4 Sodyuma olan geçirgenlik artar bu dengesizlik Na⁺/K⁺ ATPaz tarafından dengelenerek hücre polarize olur. Taşiaritmiler de uygulanan ilaçlar bu kanallara etki ederek ritmi düzenlemeye çalışırlar (Ekşi ve ark., 2017)



Şekil 1. Aksiyon Potansiyeli

Kalbin, kendine ait düzenli bir şekilde uyarın oluşturup ve bu uyarıyı kalpteki hücrelere taşıyan özel bir ileti sistemi bulunmaktadır. Kalbin iletimi sistemi Sinoatriyal (SA) Düğüm, Atriyoventriküler Düğüm (AVD) ve His Demeti, Dalları ve Purkinje Lifleri olmak üzere üç ana başlıkta incelenmektedir. Sinoatriyal düğüm kalbin sağ atriyumun üst köşesinde, vena cava superiorun açıldığı yer yakınında küçük bir hücre olup primer uyarı odağıdır. Görevi, belli aralıklarla (60–100 atım/dk.) elektriksel uyarı üretmek, kalp hızını kontrol etmektir. EKG de P dalgasını oluşturmaktadır

(Ekşi ve ark, 2017). Atriyoventriküler Düğüm (AVD), sağ atriyum alt bölümü ile ventriküllerin kesiştiği yerde bulunur. AV kavşak olarak da adlandırılır. Bu esnada PR Aralığı (Intervali) EKG'de çizilmiş olur. Sinoatriyal düğüm yeterli uyarı üretemezse AV düğüm, 40–60 atım/dk. hızda uyarı üretebilir (Meek and Morris, 2003). His Demeti, Dalları ve Purkinje Lifleri İnterventriküler septumu delerek sağ ve sol dal demetleri olarak ikiye ayrılır. EKG' de ventrikül depolarizasyonunu yansıtan QRS Kompleksini oluşturur. QRS kompleksini izleyen T dalgası ventrikül repolarizasyonuna gösteren bulgudur (Becker, 2006)(Şekil 2).



Şekil 2. Kalp Atımları

Kalpdeki elektriksel aktiviteyi ölçmek için ekstremitele ile göğüs ön duvarına elektrotlar yerleştirilir. Yerleştirilen 10 elektrot ile 12 derivasyon elde edilir. Ekstremitte derivasyonları 6 adettir. DI, DII ve DIII bipolar ekstremitte derivasyonları olup iki ekstremitte arasındaki potansiyel farkı kaydederler. AVR, AVL ve AVF unipolar (tek kutuplu) ekstremitte derivasyonlarıdır. EKG hızlı değerlendirmelerde DII (DI ve DIII ortalama) sık kullanılmaktadır. Göğüs derivasyonları da 6 adettir. Bunlar da V1, V2, V3, V4, V5, V6 olarak isimlendirilirler (Ekşi ve ark., 2017)

Tablo 1. Dar ve Geniş QRS

Dar QRS	Geniş QRS görünümlü Dar QRS	Geniş QRS
Atrial Taşikardi (Fokal : Ritim düzenli) (Multi Fokal: Ritim düzensiz)	AV Re-entrant Taşikardi (AVRT). ❖ Antidromik AVRT ❖ Ortodromik AVRT	Ventriküler Taşikardi (VT) (Monomorfik: Ritim düzeli)
Atrial Flutter (Ritim düzenli)	Dal bloklu Supraventriküler Taşikardiler ❖ Sol dal bloklu SVT ❖ Sağ dal bloklu SVT	Polimorfik VT (Ritim düzensiz)
Atriyal Fibrilasyon (Ritim düzensiz)		Ventriküler Fibrilasyon (VF)
AV Nodal Re-entrant Taşikardi (AVNRT)		

Atrial Taşikardi

Atriyumlardaki sinoatrialdüğüm yerine pacemaker hücrelerinin daha baskın ileti merkezi olmasıdır. Erken uyarıya sebep olan baskın ileti merkezi sol yada sağ atriyumlarda olabilir. Atriyal taşikardilerde dakikadaki kalp atım hızı 150 ile 250 arasında değişebilmektedir Baskın ileti merkezinden çıkan uyarı tek bir odaktan kaynaklanıyorsa fokal atriyal taşikardi, en az üç odaktan oluşuyorsa multifokal taşikardi denir. Fokal atrial taşikardide ileti tek merkezden olduğu için atım hızlı fakat düzenlidir (Keelan, 2000). Multifokal taşikardide ise uyarı üç odaktan fazladır. P dalgalarının morfolojisi değişmiş olup her siklusta P dalgası, birbirinden farklı ve izoelektrik hat ile aralığı değiştiği için ritim düzensizdir.

Atrial Flutter

Baskın ileti merkezinin atriyumda, özellikle sağ atriyumda re-entry olması nedeniyle ileti hızının 250-350'lere kadar çıkmaktadır. P ve T dalgaları görülmez, P dalgalarının yerini atriyumlardaki elektriksel aktiviteyi gösteren testere dişi görünümlü flutter dalgaları alır. Ritim genellikle düzenlidir.

Atrial Fibrilasyon (AF)

Hızı normal veya anormal olsun, atriyum ve ventriküllerin kas lifleri senkronize şekilde birlikte kasılırlar. Eğer bir nedenle senkronizasyon bozulur, lifler kendi başlarına kasılırlarsa normal bir kasılma oluşamaz ve buna fibrilasyon denir. Atriyumlarda fibrilasyon olması nedeniyle düzenli ve güçlü kasılma olmadığından EKG' de P dalgaları olmayacak , düzensiz bir çizgi

görülür. Atriyal hızın 500'ün üzerine kadar çıktığı için P dalgalarının yerini düzensiz titreşimlere f dalgaları almaktadır (AHA, 2006b).

Ventriküler Taşikardi

Taşaritmının çıkış noktası ventrikülden kaynaklanan, en az 3 PVC (Prematür Ventriküler Kopmleksler) atımın arka arkaya geldiği hızın >100/dk olduğu, geniş QRS kompleksli (>120ms) bir taşikardidir.(Sarı ve ark., 2014)

Sürekli (Sustain) ventriküler taşikardide ardi ardına gelen 6-10 salvo vuru, en az 30 saniye sürmesi gerekir. Kendiliğinden 30 sn den kısa sürede sonlanan peş peşe en az 6 salvo vuruya taşikardiye nonsustain denir. Ventriküler taşikardiler monomorfik ve polimorfik olmak üzere kendi aralarında ikiye ayrılır. (Edhause and Morris, 2003)

Monomorfik VT' de erken vurular tek odaktan çıkmaktadır. Genişlemiş ORS'ler, ritmik olarak dakikada 120-250 arasında sıklıkla gelir ve ventrikülden kaynaklandığı için P dalgası görülmez. arka arkaya gelen ventriküler erken vurular birbirine benzer ve ritim genellikle düzenlidir. Ritmin görüldüğü bilinci kapalı hastalarda öncelikli yapılması gereken nabız kontrolüdür. Nabız alınamıyorsa Nabızsız VT olarak tanımlanır. Nabızsız VT kardiyak arrest ritmidir (Ekşi ve ark, 2017)

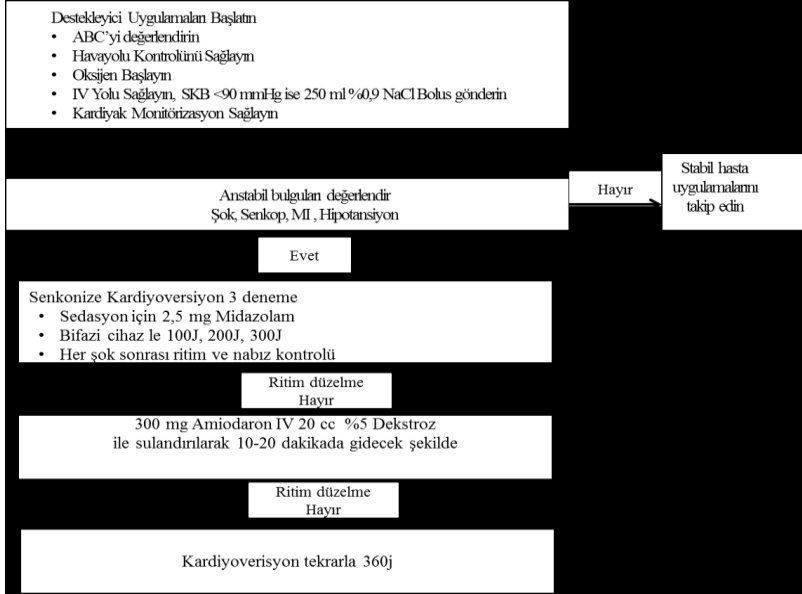
Ventrikül taşikar ile supraventriküler taşikar birbirinden ayrılması bazen zor olabilir. Bazı EKG bulguları, Hastanın stabil olup olmadığı tanı konmasında yardımcı olabilir. QRS 140 milisaniyeden (3,5 küçük kare) daha geniş ise taşikardi formu çoğunlukla ventrikül kaynaklıdır. Ayrıca sol aks deviasyonu da VT'yi destekler. Dal bloklü supraventriküler taşikardi, VT' ye nazaran daha nadir görülür.Acil kardiyak bakım klavuzunda eğer şüphede kalınması durumunda en iyi tedavi yaklaşımı ventrikül kaynaklı olarak kabul etmektir. İntravenöz adenozin ya da vagal manevralar SVT'yi sonlandırabilirken, ventrikül taşikardisinde etkisizdir (AHA, 2006a)

Polimorfik VT' de (Torsade De Pointes) ise Ventriküller kasılmanın geç döneminde meydana gelen, bir ventriküler erken vuru tarafından başlatılan ve sıklıkla kendiliğinden sonlanıp, birkaç saniye ya da birkaç dakika sonra kendiliğinden tekrar başlayabilmektedir. Ventriküllerden birden fazla atım çıkması nedeniyle gelen dalgalar birbirine benzemez ve ritim düzensizdir. QRS kompleksindeki eksen sapmaları nedeniyle izoelektrik hat üzerinde döndüğü için Torsade De Pointes (dalgaların dansı) olarak adlandırılmıştır. İlerlemesi durumunda ventriküler fibrilasyona dönüşerek ani ölüme neden olabilmektedir (Edhause and Morris, 2003). Tedavide magnezyum sülfat 1-2g IV, 10 dakika içerisinde gidecek şekilde uygulanabilir (Soar et al., 2015)

Taşaritmilerde Tedavi Protokolleri (ERC- European Resuscitation Council 2015)

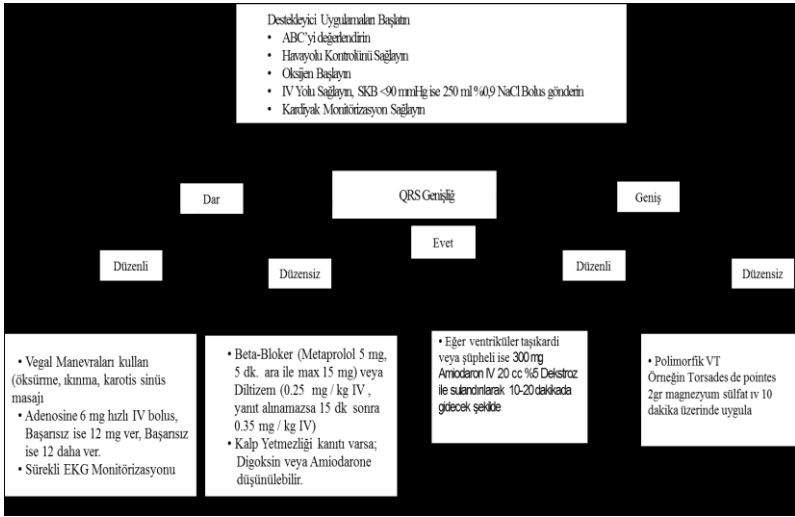
Taşaritmisi olan hastalarda öncelik olarak anstabil bulgular değerlendirilir. Anstabil bulgulara Senkop, bilinç düzeyinde azalma,

hipotansiyon (sistolik Kan Basıncının 90 mm/Hg'nın altında olması), AMI bulguları (göğüs ağrısı), Solunum sıkıntısı, çarpıntı ve aşırı terleme gibi bulgular örnek verilebilir. Anstabil bulguların var olduğu tüm taşiaritmilerde, ritmin ne olduğuna bakılmaksızın yaklaşım aynıdır. Hemodinamik stabilitenin olduğu hastalarda ise tedavi yaklaşımı QRS genişliğine göre ve ritmin düzenli olup olmamasına göre farklılık gösterir.



Şekil 2. Unstabil Hastalarda Taşiaritmik Protokolü (ERC 2015)

Taşiaritmisi olan anstabil hasta düşünülmesi gereken ilk uygulama senkronize kardiyoversiyondur. Bunun için bilinci açık olan hastada öncelik olarak 2,5 mg midazolam IV uygulanarak sedasyon sağlanmalıdır. Ritim düzeleneye kadar 3 kez ardışık kardiyoversiyon uygulanmalı her uygulamadan sonra ritim ve nabız kontrol edilmelidir. Ardışık 3 kez kardiyoversiyona rağmen düzelme olmazsa Amiodaron IV, 20cc %5 dexroz ile sulandırılarak 10-20 dakika gidecek şekilde verilmelidir (Şekil 2)(Soar et al., 2015)



Şekil 3. Stabil Hastalarda Taşıartmi Protokolleri (ERC 2015)

Hastada anstabil bulgular yoksa öncelikle QRS değerlendirilmelidir. QRS genişliğine karar verildikten sonra ritmin düzenli olup olmamasına bakılır. Hastada dar QRS' li taşıkardi ve ritim düzensiz ise muhtemelen AF' dir. Öncelikle hızı kontrol altına almak için 5 mg Meteprolol IV yavaş yavaş verilmeli, yeterli etki sağlanana kadar beş dakika ara ile 3 defa tekrarlanmalıdır. Meteprolol olmaması halinde diltiazem uygulanabilir. Eğer bu uygulamalardan sonra düzelme olmaz ise amiodaron uygulanmalıdır. Eğer dar QRS ve ritim düzenli ise hastaya valsava manevrası (nefes alıp ıkınma), karotis sinüs masajı gibi vagal manevralar uygulanabilir (Bostan, 2008). Vagal manevralar sonuçsuz kaldığında 6 mg Adenozin IV puşe şeklinde 1-3 saniye içinde hızla uygulanmalıdır. Adenozinin hızlı puşe olmasındaki amaç 10 saniye içinde yarılanma ömrünün olmasıdır. Bu nedenle Adenozin uygulaması yapılırken üç lümenli damar yolu tercih edilip bir taraftan adenozin hızla uygulanırken diğer lümenin 10 cc' lik salin hızla verilmelidir. Eğer Adenozin yok ise 5 mg Meteprolol IV yavaş yavaş verilmeli, yeterli etki sağlanana kadar beş dakika ara ile 3 defa tekrarlanmalıdır. Adenozin ve meteprololle alternatif olarak kullanılacak diğer bir ilaç ise diltiazemdir. Diltiazem hastaya 0,25 mg/kg IV uygulanmalıdır (Soar et al., 2015)(Şekil 3)

Geniş QRS ve ritim düzenli ise muhtemelen monomorfik VT' dir. VT' de ilk düşünülmeye gereken ilaç Amiodaron IV, 20cc %5 dexroz ile sulandırılarak 10-20 dakika gidecek şekilde verilmelidir. Amiodaron olmaması durumlarında hasta 1,5 mg/kg gidecek şekilde %2' lik lidokain verilir. Dal bloğu ve pre-ektensiyon ile birlikte düzenli supraventriküler taşıkardilerde QRS genişliğinin normal sınırların üzerinde olduğu unutulmamalı tedavisi

dar QRS gibi yapılmalıdır (EMSAC, 2008; Soar et al., 2015)Geniş QRS ve düzensiz Adenozin ve diltiazem tedavisi kesinlikle uygulanmamalı Amiodaron IV, 20cc %5 dexroz ile sulandırılarak 10-20 dakika gidecek şekilde verilmelidir. Geniş QRS ve düzensiz ritim polimorfik VT olabilir. Bu durumda nabız var ise 2g magnezyum sülfat IV, 100 ml 0,9 NaCL ile dilüe edilerek 10 dakika gidecek şekilde verilmelidir.(Deakin, 2005; Soar et al., 2015)(Şekil 3)

KAYNAKLAR

1. ACC/AHA/ESC (2006a) Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. JACC 2006;48:247-346
2. AHA/ACC/ESC (2006b) Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation-Executive Summary. Fuster V, Ry
3. Becker, D.E. (2006). Fundamentals of Electrocardiography Interpretation. Anest Prog (53): 53-64
4. Bostan, M.Ö. (2008). Sık Karşılaşılan Distritmiler. Güncel Pediatri Dergisi sy 6(1): 176-178
5. Deakin C.D et al. (2005). İleri Yaşam Desteği. (Çev. Ed. Çertuğ, Agah) Avrupa Resüsitasyon Konseyi 2005 Resüsitasyon Klavuzu, (Ed. Basket, Peter and Nolan, Jerry) Logos Yayıncılık, İstanbul
6. Edhouse, J., Morris F. (2003). Broad Complex Tachycardia Part I. (Ed. Morris, Francis vd) 'ABC of Clinical Electrocardiography'. BMJ Boks, London, England
7. Ekşi A., Zoghi M., Çertuğ A. (2017). Hastane Öncesi Acil Bakımda Temel ve İleri Yaşam Desteği Geniş EKG Anlatımı ile. İzmir, Kitapana Yayınevi. Sy : 61-145
8. Keelan, E. (2000). Supraventricular Tachycardia. Heartwise, 23-26
9. Meek, S., Morris F. (2003). Introduction Leads, rate, rhythm and cardiac axis (Ed. Morris, Francis vd) 'ABC of Clinical Electrocardiography'. BMJ Boks, London, England
10. Sarı, C., Köseoğlu C., Ayhan H. (2014). Atrial fibrilasyon tedavisinde güncel yaklaşımlar. Dicle Tıp Dergisi. sy 41 (3): 614-622
11. Soar, J. et al. (2015). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation : 100-147

YENİDOĞANLARDA HİPERBİLİRUBİNEMİ¹

Ayşe EROĞLU², Sevda ARSLAN³



¹ (Çalışma Düzce Üniversitesi BAP- 2017.16.01.563 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir.)

² Öğr. Gör. (Sakarya Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu).

³ Doç. Dr. (Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi).

GİRİŞ

Sarılık, bilirubinin vücudun epidermal dokularında birikmesi sonucu deri, sklera ve mukozanın sarı renk almasıdır (Hansen ve Bratlid, 2012). Bilirubin düzeyi 5-7 mg/dl' ye ulaştığında, sarılık yenidoğanın cildinde görülmeye başlanır (Törüner ve Büyükgöncü, 2015). Yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan sorunlarından biri olan sarılık yaşamın ilk haftasında, term bebeklerin %60'ı, preterm bebeklerin ise %80'inde görülür (Piazza ve Stoll, 2007). Ayrıca doğum sonrası ilk hafta içinde hastaneye yatışların da en sık nedenidir (Çoban, Topal, Aytekin, Kaplan, Dolgun ve Ülkü, 2014). Yenidoğan döneminde fizyolojik olarak kabul edilen sarılık, genellikle masum ve geçici bir durum olmasına rağmen, artmış bilirubin değerlerinin yaratacağı potansiyel nörotoksik etkiler geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarına (kernikterus) neden olabilir (Cortey ve diğerleri, 2017). Kernikterus, yenidoğanda bilirubinin beyinde birikerek oluşturduğu morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan kronik bilirubin ensefalopatisidir (Acar, Önal ve Adal, 2015). Erken tanı ve uygun tedavi ile önlenebilir olmasına rağmen, dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında Türkiye (%16) üçüncü sırada yer almaktadır (Özdemir, Özer, İlhan ve Sütçüoğlu, 2017; Yorulmaz, Yücel, Sert, Özdem ve İstanbullu, 2018).

Sarılık tedavisinde amaç; bilirubin düzeylerinin aşırı yükselmesini önlemek, uygun tedavi ile nörolojik hasar riskini ortadan kaldırmak, kernikterusu eradike etmektir (American Academy of Pediatrics [APA], 2004). Günümüzde sarılık tedavisinde en sık kullanılan yöntem fototerapidir. Fototerapide doğrudan ışık enerjisi kullanılarak deri ve derialtı dokulara yerleşmiş olan bilirubin daha az lipofilik olan fotoürünlere çevirilerek detoksifiye olur, karaciğerin konjuge eden sistemini devre dışı bırakır, daha fazla metabolik olaya gereksinim olmadan vücuttan atılır (Can, Çoban ve İnce, 2010). Fototerapinin etkinliğini belirleyen en önemli faktör ışığın irradyansısıdır. Bilirubin yoğun fototerapi tedavisinde 24 saatte başlangıç değerinin % 30-40'ı kadar, standart fototerapi tedavisinde ise başlangıç değerinin % 6-20'si kadar düşer. En belirgin düşüş fototerapinin ilk 4-6 saati içinde görülür (Öksüz, 2016; Vreman, 2011). Serum bilirubin düzeyi bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesi açısından taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında fototerapi başlanır. Total serum bilirubini (TSB) term ve risk faktörü olmayan bebekte 13-14 mg/dl'nin altına düştüğünde veya fototerapi başlama sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde fototerapi tedavisi sonlandırılır (APA,2004).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin en son tedavi kılavuzunun kullanıma girmesi ile ciddi hiperbilirubinemi sıklığının azaldığı ancak fototerapi kullanımının da arttığı bildirilmiştir (Mreihil, Benth, Stensvold, Nakstad ve Hansen, 2018; Mukherjee, Coffey ve Maisels, 2018). Yenidoğan sarılığının tedavisinde son 60 yıldır güvenilir ve etkili bir yöntem olarak kullanılan fototerapinin cilt döküntüsü, ishal, dehidratasyon, hipokalsemi, anne-bebek ilişkisinde bozulma, alerjik hastalıklar, bronz bebek sendromu, DNA hasarı, epilepsi, infantil kanser gibi yan etkileri tanımlanmış olsa da, yan etkileri daha az olan ve kolaylıkla uygulanabilen başka bir yöntem geliştirilememiştir

(Onay, Korkmaz, Yigit ve Yurdakök, 2013; Waite ve Taylor, 2016; Yurdakök, 2015; Pal, Kalra ve Kalra, 2018; Taylor, 2018).

YENİDOĞAN SARILIĞI (HİPERBİLİRUBİNEMİ)

Sarılık terim olarak "bilirubin vücutun epidermal dokularında birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesi" olarak tanımlanır. Hiperbilirubinemi yani kandaki bilirubin düzeyinin yükselmesi yenidoğan sarılığının oluşmasındaki en önemli etkidir (Hansen ve Bratlid, 2012). Yenidoğanda bilirubin normal değeri 0,2-1,4 mg/dl'dir. Sarılığın gözle görülür hale gelebilmesi için total serum bilirubin düzeyinin 5-7 mg/dl'ye ulaşması gerekmektedir (Törüner ve Büyükgöncü, 2015). Yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan sorunlarından biri olan sarılık, term bebeklerin %60'ı, preterm bebeklerin ise %80'inde yaşamın ilk haftasında görülür (Piazza ve Stoll, 2007). Yenidoğan döneminde genellikle fizyolojik sarılık görülse de çeşitli nedenlere bağlı olarak patolojik sarılık da gelişebilir. Artmış bilirubin değerlerinin yaratacağı potansiyel nörotoksik etkiler göz önünde bulundurularak sarılıklı bebeklere ciddiyle yaklaşılmalıdır (Cortey ve diğerleri, 2017).

Yenidoğan Sarılığının Fizyopatolojisi

Bilirubin hemoglobin molekülünün, hem parçasının son yıkım ürünü olan pigmenttir. Hem içeren proteinler hemoglobin, miyoglobin ve sitokrom, katalaz, triptofan, pirofaz gibi enzimlerdir. Bu pigmentin % 75'i yaşlanmış alyuvarların retikuloendotelial sistem hücrelerinde parçalanması sonucu oluşur. Kalan %25'i ise hem proteinlerinin karaciğerde ve alyuvarların kemik iliğinde yıkımı ile oluşur (Wolkoff ve Berk, 2017). Hem daha sonra hemoksijenaz enzimiyle biliverdine bu da biliverdin redüktaz enziminin etkisiyle "bilirubine" dönüştürülerek, retikuloendotelial sistemden dolaşıma salınır. Bilirubine bu aşamada "nonkonjüge bilirubin" ya da "indirekt bilirubin" denilmektedir. Bilirubin Ph 7.4'te suda çözünemez olduğundan taşınabilmek için albümine bağlanarak karaciğere gelir. Karaciğer hücreleri tarafından hücre içine alınan bilirubin, glukuronik asitle konjüge edilerek "**bilirubin sülfat**" ve "**bilirubin diglikuronid**"e çevrilir. Bu reaksiyon karaciğerin uridin difosfoglikuronozil transferaz enziminin katalizör etkisiyle gerçekleşir. Bilirubinün sülfat ya da glikuronidli biçimine de "**direkt bilirubin**" ya da "**konjüge bilirubin**" denilmektedir (Can, Çoban ve İnce, 2010; Karbudak ve Ergün, 2013).

Aktif transportla karaciğer hücrelerinden safra kanallarına atılan direkt bilirubin daha sonra safra salgısı içinde incebağırsağa boşaltılır. Buradaki bakterilerin etkisiyle **mezobilirubinojen** adlı maddeye, bu da **sterkobilin** maddesine dönüştürülerek, dışkıyla vücuttan atılır. Mezobilirubinojen maddesinin bir bölümü de **ürobilinojen** maddesine dönüştürülür. Ürobilinojen maddesi bağırsaklardan kana emilir ve bir kısmı böbreklerden idrar yoluyla atılır. Çok az bir bölümü ise hidrolize olarak indirekt bilirubine dönüştürülür ve portal dolaşım ile karaciğere geri döner, burada yeniden

direkt bilirubine dönüştürülerek safra yoluyla bağırsaklara aktılır (Stephen ve William, 2006).

Yenidoğanda ise bilirubin metabolizması bazı değişiklikler gösterir. Bu değişiklikler;

- Uridin difosfoglukuronozil transferaz (UDPGT) enziminin aktivitesi yetersizdir. Doğumda UDPGT aktivitesi erişkindekinin %0.1-1'i kadardır (Maisels,2005).
- Eritrosit kitlesinin fazla, eritrosit yaşam süresinin kısa olması (90 gün) ve hemoglobin dışı proteinlerin artmış olmasından dolayı bilirubin yapımı artmıştır. Yenidoğan bir bebek günde yaklaşık 8-10 mg/kg bilirubin üretmektedir. Bu, erişkindeki bilirubin üretim hızının iki katından fazladır (Can, Çoban ve İnce, 2010; Maisels,2005).
- Albuminin bilirubin bağlama ve transport kapasitesi daha düşüktür (Can, Çoban ve İnce, 2010).
- Karaciğerin ekskresyon yeteneği erişkine göre azdır (Can, Çoban ve İnce, 2010).
- İntestinal flora gelişmemiş olduğu için konjuge bilirubinin çok az bir kısmı ster kobilin ya da ürobiline dönüşüp dışkı ve idrarla atılır, çoğunluğu ise konjuge olmamış hale dönerek yeniden emilir ve karaciğerin bilirubin yükünü artırır (Can, Çoban ve İnce, 2010).
- İntestinal beta-glükuronidaz enzim aktivasyonu daha yüksektir. Böylece enterohepatik dolaşım yoluyla indirekt bilirubine dönüşüm daha fazla olur (Maisels,2005).

Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubinin cinsine göre; direkt hiperbilirubinemi ve indirekt hiperbilirubinemi olarak ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip nonkonjüge bilirubinin birikmesi ile oluşan indirekt hiperbilirubinemidir. İndirekt hiperbilirubinemi fizyolojik sarılıkta ve bunun dışında bilirubin yapımının arttığı veya karaciğer hücresine alınmasının ve konjugasyonunun azaldığı patolojik durumlarda görülmektedir. Direkt hiperbilirubinemi ise yenidoğan döneminde nadir görülür. Her zaman patolojik olarak kabul edilen bu tip safra yollarında tıkanıklığa ya da karaciğer işlevlerinde bozukluğa işaret eder. Sepsiste ve intrauterin enfeksiyonlara bağlı hepatitte (sfiliz, sitomegalovirus, toxoplazmosis, herpes) direkt bilirubin tek başına ya da indirekt bilirubin ile birlikte artar (Can, Çoban ve İnce, 2010).

İndirekt Hiperbilirubinemi

Fizyolojik Sarılık

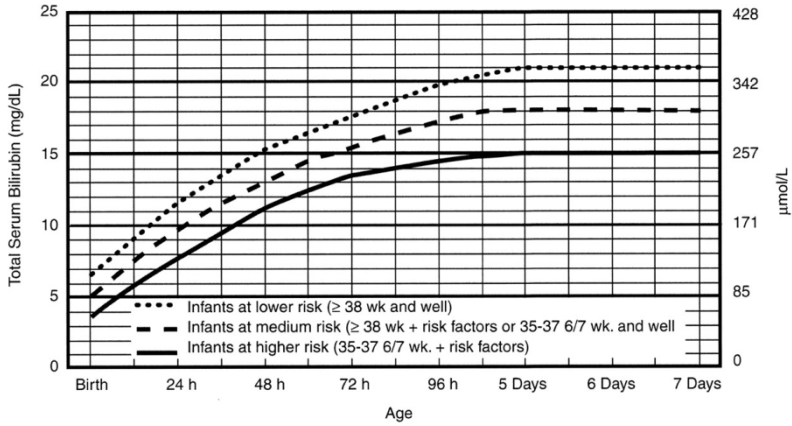
Kordon kanında normal şartlarda 1-3 mg/dl seviyelerinde olan indirekt bilirubin düzeyi, günde 5 mg/dl' den daha az artarak ortalama 4. günde en yüksek seviyeye çıkar (~12 mg/dl) ve birinci haftanın sonunda 2 mg/dl düzeyine iner. Pretermelerde ise biraz daha yavaş artan indirekt bilirubin

daha yüksek düzeylere (~15 mg/dl) ulaşır ve bu yükseklik 2-3 hafta sürer. Fizyolojik sarılık olarak adlandırılan bu geçici durum; yenidoğanın kan hacminin fazla olması, eritrosit ömrünün kısa olması, yetersiz hepatik alım, konjugasyon yetersizliği ve artmış enterohepatik dolaşım gibi faktörler nedeni ile oluşur (Piazza ve Stoll, 2007).

Fizyolojik ve patolojik sarılık ayrımını kesin sınırlarla yapmak her zaman mümkün değildir. Birçok etken fizyolojik düzeyde olan sarılığın patolojik sarılığa dönüşmesine neden olabilir (Can, Çoban ve İnce, 2010). Bilirubin ensefalopatisi riski nedeniyle sarılıklı yenidoğanların takibi ve fizyolojik sayılamayacak sarılıkların erken dönemde belirlenmesi önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi fizyolojik sınırın üzerinde hiperbilirubinemi gelişebilecek riskli bebekleri belirlemek amacıyla iki strateji sunmuştur:

- 1- Sarılıklı bebeklerin bilirubin miktarlarının belirlenerek, saat olarak yaşa göre bilirubin nomogramında hangi persantilde yer aldığı tespit edilmesi (Şekil 2.1).
- 2- Ciddi hiperbilirubinemiye neden olabilecek klinik risk faktörleri varlığının belirlenmesi (AAP, 2004).

Fizyolojik sarılık terimi TSB düzeyi normal sınırlar içinde olan bebeklerdeki sarılık için kullanılmaktadır. Ancak yenidoğanlarda çok farklı bilirubin düzeyleri ölçüldüğünden “ normal ya da fizyolojik” bir TSB düzeyinin tanımlanması zordur. Bu nedenle gestasyon yaşı 35 haftadan büyük olan bebeklerde kullanılmak üzere saat olarak yaşa göre TSB düzeylerinin persantil dağılımını gösteren nomogramlar hazırlanmış ve kullanıma sokulmuştur. Nomogramdaki en alt eğri 40. persantili, orta eğri 75. persantili, en üst eğri ise 95. persantili göstermektedir. Yaşa göre 95. persantil üzeri değerler yüksek risk olarak değerlendirilir (Can, Çoban ve İnce, 2010). Bhutani ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu metotta yenidoğanların TSB düzeylerinin taburcu edilmeden önce ölçülüp nomogramda işaretlenmesi ile risk değerlendirilmektedir (Bhutani, Johnson ve Sivieri, 1999).



Şekil 2.1. Gestasyon Haftası 35 Hafta ve Üzeri Bebeklerde Postnatal Yaş'a Göre Fototerapi Sınırları (AAP,2004)

Fizyolojik Sarılık Tanı Kriterleri;

- Sarılığın ilk 24-36. saatten sonra başlaması,
- serum total bilirubin seviyesi artış hızının 5 mg/dl/gün'den az olması,
- serum total bilirubin seviyesinin term infantlarda 12 mg/dl'yi, prematürelde 15 mg/dl'yi geçmemesi
- serum direkt bilirubin seviyesinin 2 mg/dl'nin altında olması,
- sarılığın term bebeklerde 1 haftadan az, prematür bebeklerde 10-14 günden az sürmesidir (Halamek ve Stevenson, 2002).

Risk Faktörleri;

Amerikan Pediatri Akademisinin 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre gebelik haftası 35 ve üzerinde olan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Majör, minör ve düşük risk olarak gruplandırılan faktörler Tablo 2.1'de gösterilmiştir (AAP,2004).

Tablo 2.1. Gebelik Haftası 35 Hafta ve Üzerinde Olan Yenidoğanlarda Hiperbilirubinemi Gelişimi Açısından Risk Faktörleri (AAP,2004)

Majör risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • TSB veya Total Transkutan Bilirubin (TcB) düzeyinin yüksek risk alanında olması • Gestasyonel yaşın 35 - 36 hafta olması • Sarılığın ilk 24 saate görülmesi • Kan grubu uyumsuzluğu, direkt coombs testi pozitifliği, diğer hemolitik hastalıklar • Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü • Sefal hematom, aşırı ekimoz • Doğu Asya ırkı • Yetersiz anne sütü
Minör risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin yüksek - orta risk alanında olması • Gestasyonel yaşın 37 - 38 hafta olması • Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi • Polisitemi • Makrozomik diyabetik anne bebeği • Anne yaşının > 25 yaş olması • Erkek cinsiyet
Düşük risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin düşük risk alanında olması • Gestasyonel yaşın > 41 hafta olması • Sadece formül süt ile beslenmesi • Siyah ırk • Doğum sonu 72 saatten sonra taburculuk

Anne Sütü Sarılığı

Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, anne sütüyle beslenme ve sarılık arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Anne sütü ile ilişkili sarılığın başlangıç yaşına göre erken ve geç olmak üzere iki tipi vardır (Ovalı, 2007).

Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı;

Anne sütüyle beslenen bebeklerin %12-13'ünde, yaşamın 2. ve 4. günlerinde gözlemlenir. Nedeni yenidoğanın yetersiz beslenmesidir (Xavier, Manoj ve Cherian, 2016). Bu tip sarılık anne sütünde bulunan herhangi bir madde ile değil kalori azlığı ve yeterince beslenememe sonucu bağırsak motilitesinin azalması ve bilirubinün enterohepatik dolaşımına geri emiliminin artması ile açıklanmaktadır. Uygun şekilde ve yeterli miktarda anne sütü veremeyen, çoğunlukla ilk kez anne olanların bebeklerinde görülmektedir (Can, Çoban ve İnce, 2010; Ovalı, 2007; Stoll ve Kliegman, 2004).

Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı;

Anne sütüyle beslenen yenidoğanların yaklaşık %10-30'unda, yaşamın 5-6. günlerinden sonra görülür. Sarılık genelde 2-3 hafta bazen de 4-12 haftaya kadar uzayabilir (Can, Çoban ve İnce, 2010; Ovalı, 2007; Stoll ve Kliegman,

2004). TSB düzeyleri 22-24 mg/dl düzeyinin üzerine çıkabilir. Seyrek olarak bu düzey, sağlıklı miadında doğmuş bebeklerde, 25 mg/dl üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisi riski oluşturur (Ovalı, 2007; Stoll ve Kliegman, 2004). Anne sütü sarılığının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bu tip sarılık geciken mekonyum pasajı, değişen bağırsak kolonizasyon yapısı ve bağırsakta yüksek beta-glükuronidaz düzeyine sekonder olarak artan enterohepatik dolaşım ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Tanısı patolojik nedenlerin dışlanması ile konulur (Can, Çoban ve İnce, 2010; Fujiwara, Maruo, Chen ve Tukey, 2015).

Patolojik Sarılık

Fizyolojik sarılık için belirtilen başlangıç zamanı, artış hızı ve değerlerin dışında oluşabilecek sarılıklar patolojik olarak kabul edilir. Ayrıca yenidoğan bebeğin anamnez ve muayenesinde saptanan; beslenme ve kusma problemleri, aşırı tartı kaybı, ailede hemolitik hastalık öyküsü, solukluk, letarji, bradikardi, apne, dışkı renginde açıklık ve kernikterus bulguları görüldüğünde patolojik yenidoğan sarılığı düşünülmelidir. Bunun dışında fototerapi tedavisine rağmen bilirubin seviyesinin yetersiz düşüşü veya yükselmesi de patolojik sarılığı akla getirmelidir (Stoll ve Kliegman, 2004). Yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların çoğunluğundan bilirubin metabolizması basamaklarında fizyolojik süreçlerin dışında gelişen artmış bilirubin üretimi, hepatik alım eksikliği, bilirubin konjugasyonu yetersizliği ve bilirubin enterohepatik dolaşımını artışı gibi patolojik süreçler sorumlu tutulur (Can, Çoban ve İnce, 2010).

Patolojik Sarılık Tanı Kriterleri;

- Hasta bir yenidoğanda sarılık görülmesi
- klinik olarak sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması,
- total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'yi geçmesi,
- bilirubin normogramına göre TSB'nin 95. persantili geçmesi,
- direkt bilirubin düzeyinin TSB \leq 5 mg/dl olanlarda 1 mg/dl, TSB $>$ 5 mg/dl olanlarda TSB'nin %20'sinden fazla olması,
- klinik olarak term bebeklerde iki haftadan, prematürelere 3 haftadan uzun süren sarılık varlığı,
- renksiz dışkı ve koyu renkte idrar varlığı (Can, Çoban ve İnce, 2010).

Direkt Hiperbilirubinemi

Sarılıklı bir yenidoğanda direkt bilirubinini 2 mg/dl'den fazla olması veya total bilirubinini %20'sinden fazlasının direkt bilirubin olması direkt hiperbilirubinemi olarak tanımlanır ve her zaman patolojik olarak kabul edilmelidir. Neonatal hepatitler 2500 doğumda bir görülür ve sıklıkla ekstrahepatik obstrüksiyona bağlıdır (Sloane, Nawab, Carola ve Aghai, 2017).

Bilirubin Toksisitesi

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir. Kernikterus ve bilirubin ensefalopatisi terimleri genellikle eş anlamlı kullanılır. Oysa kernikterus terimi serebellum ve beyin sapı nükleuslarının bilirubinle boyanmasının nöropatolojik bulgularını ve karakteristik nöronal hasar dağılımını tarif ederken, bilirubin ensefalopatisi terimi gerçekte kernikterus ile birlikte çoğu kez gelişen akut ve kronik tabloyu tanımlar (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014). Bu tanım karışıklığını gidermek amacıyla Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisine göre "akut bilirubin ensefalopatisi" doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtileri için, "kernikterus" terimi ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekelleri için kullanılır (AAP, 2004; Can, Çoban ve İnce, 2010).

Akut bilirubin ensefalopatisinde ağır sarılığı olan bebek birbirinden farklı üç klinik evreden geçer. İlk evrede yenidoğanda laterji, emmede zayıflık ve hipotoni gözlemlenir. İkinci evrede iritabilite, orta derecede stupor, hipertoni, ateş ve yüksek sesle ağlama ile uyku ve hipotoninin birbirlerini izlediği ataklar görülür. Mortalite riskinin en yüksek olduğu üçüncü evrede ise ileri derecede kas tonus artışı, retrokollis ile opustotonus, tiz sesli ağlama, apne, stupor, pulmoner kanama ve koma görülür. Ancak bu aşamada bile nörotoksitate geri dönüşümlü olabilir (AAP, 2004; Can, Çoban ve İnce, 2010; Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014).

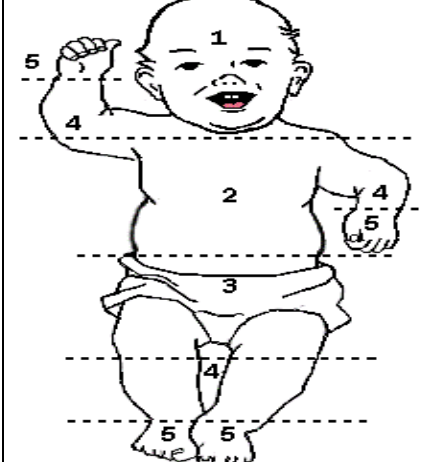
Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) terimini son yıllarda klinisyenler tarafından bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri tanımlamada kullanılmaktadır. BIND hafif nöromotor bozukluklardan (işitsel nöropati, konuşma ve dil bozuklukları, kas tonüsü anormallikleri, hareket bozuklukları, bilişsel bozukluklar, hafif zekâ geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve postikterik sekelleri de içine alan geniş bir çeşitlilik gösterir (Bhutani, Johnson-Hamerman, 2015; Wusthoff, Loe, 2015; Olds, Oghalai, 2015; Watchko, Painter, Panigrahy, 2015).

Kernikterus gelişen bebekte bir yaşına kadar aktif beslenememe, hipotoniklik ve nöromotor gelişim geriliği gözlenirken, bir yaşından sonra, koreotetoid serebral palsi, yüksek frekanslı sensorial işitme kaybı, yukarı bakış paralizisi ve diş minesini hipoplazisiyle karakterize klasik bulgular gözlenir (AAP, 2004)

YENİDOĞAN SARILIKLARININ TANISI ve DEĞERLENDİRİLMESİ

İndirekt hiperbilirubinemi varlığında ilk tanısal aşama bebekteki renk değişikliğidir. Sarılık yenidoğanlarda sefalo-kaudal yani baştan aşağıya doğru ilerler. Bu durum, bilirubin düzeyinin tahmin edilmesinde kullanılabilir. Bebek iyi ışıklandırılmış bir odada cilt ve cilt altı dokunun rengini ortaya çıkaracak kadar cilde parmakla bastırılarak soldurulmasıyla muayene edilir. Renk değişikliğini tanımlayabilmek için 1969 yılında Kramer tarafından geliştirilen **Dermal Zonlama** yöntemi kullanılır. Bu yöntemde göre, sarılığın yayılımına bakarak bilirubin düzeyleri belirlenir; yüz 5 mg/dl, göğsün

yukarıdaysa 10 mg/dl, karında ise 12 mg/dl, avuç içi ve ayak tabanı dâhil ise >15 mg/dl olduğu tahmin edilir (Kramer, 1969; Knudsen, Brodersen, 1989). Ancak, ırklar arası cilt renginin değişmesi, hızlı yükseliş durumlarında bilirubin henüz ciltte depolanmamış olması, gözlemciye göre değişkenlik gösterebilmesi gibi nedenlerle TSB düzeyini tahmin etmede tek başına güvenilir bir yöntem değildir (Porter ve Dennis, 2002).

	Vücut Bölgesi	Bilirubin Düzeyi (mg/dl)
	1	4-8
2	5-12	
3	8-16	
4	11-18	
5	>15	

Şekil 2.2. Kramer'in Dermal Zonlarına Göre Bilirubin Değerleri (Kramer, 1969)

Yenidoğan sarılığında transkutanöz bilirubinometreler (TcB) de tanısal amaçla kullanılır. Transkutanöz bilirubinometrelerle ilgili TSB ile lineer bir korelasyon gösterdiği, tarama için kullanışlı olduğu, serum bilirubin ölçümü için kan alma gereğini azalttığı yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir (Chimhini, Chimhuya ve Chikwasha, 2018; Surana, Patel, Prasad, Tilwani, Saiyad ve Rathod, 2017; Chokemungmeepisarn, Tantiprabha, Kosarat ve Manopunya, 2018; Quist ve diğerleri, 2016). Bununla birlikte, TcB ölçüm değerinin fototerapi, deri pigmentasyonu, deri kalınlığı, doğum ağırlığı, postnatal yaş, gün ışığı ve ölçüm yerinden etkilendiğine dair bilgiler bulunmaktadır (Knudsen, Brodersen, 1989). Literatürde, fototerapi tedavisi sırasında TcB ile TSB ölçümü arasındaki korelasyon **değiştüğinden**, fototerapi alan bebeklerde TcB ölçümü önerilmemektedir (Lucanova, Matasova, Zibolen ve Krcho, 2016). Ancak yakın zamanlarda yapılan çalışmalarla üzeri özel bant örtü ile kapatılmış bir alandan fototerapi süresince yapılan ölçümlerde TSB ile TcB arasında iyi korelasyon olduğu gösterilmiştir (Alsaedi, 2018; Katayama ve diğerleri, 2017). Ölçüm yeri TcB ile TSB arasındaki korelasyonu etkileyebileceği için standart olmalıdır. Bu konuda yapılan çalışmalar alın ve sternumdan yapılan ölçümlerin benzer ve TSB ile en iyi korelasyonu gösteren yerler olduğunu ortaya koymuştur (Ebbesen, Rasmussen ve Wimberley, 2002).

Bununla birlikte, fototerapi için önerilen TSB değerinin %70'ine ulaşıldığında, saat olarak yaşa göre persantil değerlerinin 75. persantil üzerinde olduğunda ya da taburculuk öncesinde TcB ile ölçülen bilirubin 13 mg/dl üzerindeyse TSB ile doğrulanması gerekmektedir (Maisels, Bhutani, Bogen, Newman, Stark, Watchko, 2009). Ayrıca fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için de, kan alınarak TSB düzeyi ölçümü yapılmalıdır (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014).

Sarılık tanılmasında öykü büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum öyküsü, beslenme şekli ve miktarı, ailede sarılık öyküsü, annenin gebeliğinde geçirdiği enfeksiyonlar ile diyabet, preeklampsi gibi rahatsızlıklar sorgulanmalıdır (Ovalı, 2007; Stoll ve Kliegman, 2004).

YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TEDAVİ

Tedavide amaç bilirubinün beyne zarar verecek düzeye yükselmesini engellemek ya da yüksek olan düzeyleri hızlıca düşürmektir. Bu amaçla sık olarak fototerapi, bazı durumlarda kan değişimi ya da farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Tedavi endikasyonları bebeğin gebelik haftasına, doğum sonrası yaşına, bilirubin düzeyine, hemoliz varlığına göre değişiklik gösterir. Amerikan Pediatri Akademisi gebelik haftası 35 haftanın üzerindeyse gebelik haftasını ve risk etmenlerini değerlendirme kapsamına alan eğrilerin (Şekil 2.1), 35 haftanın altında ise doğum ağırlığına göre hazırlanan tabloların kullanımını önermektedir (AAP, 2004; Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014).

Tablo 2.2. Gebelik Haftası 35 Haftanın Altında Olan Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014)

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	4(10)	5(11)	6(12)
1000-1499	5(12)	7(14)	8(16)
1500-1999	7(15)	9(16)	10(17)
≥ 2000	8(17)	12(18)	14(19)

*İlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl).

Fototerapi

1956 yılında İngiltere'de Hemşire J. Ward sorumlu hemşire olarak çalıştığı prematüre servisindeki bebeklerin güneş ışığına maruz kalmalarını takiben vücudun güneş ışınlarıyla temas eden yerlerinde sarılığın azaldığını, o bölgelerin beyazlaştığını gözlemler. Cremer ve arkadaşları kan değişimi yapmadan önce aldıkları kan örneğini güneş ışığı alan bir pencerenin yanında bıraktıklarında bilirubin düzeyinin önemli derecede azaldığını görünce, ışığın bilirubin üzerine etkisini farkederek sarılık tedavisinde fototerapiyi kullanmışlardır. Fototerapi kullanımının yaygınlaşması ise 1968 yılında

Lucey ve arkadaşlarının yayınladıkları makale ile başlamıştır (Cremer, Perryman ve Richards, 1958; Lucey, Ferreiro ve Hewitt, 1968).

Fototerapi yenidoğanda serum indirekt bilirubin düzeylerini azaltan etkili bir yöntemdir. Tedavi veya profilaksi amacıyla sıklıkla kullanılır. Fototerapi ile bilirubin daha az lipofilik olan fotoürünlere çevirilerek detoksifiye olur, karaciğerin konjuge eden sistemini devre dışı bırakır, daha fazla metabolik olaya gereksinim olmadan vücuttan atılır. Tedaviye serum bilirubin düzeyleri stabil düşene ve stabil kalana kadar devam edilmelidir (Can, Çoban ve İnce, 2010).

Fototerapinin etki mekanizması için kabul edilen görüş şöyledir. Bilirubin ışık spektrumunun mavi ve yeşil bölgesindeki ışığı absorbe eder ve yüksek enerjili aktif bir moleküle dönüşür. Bu aşamada üç tip fotokimyasal reaksiyon oluşmaktadır. Bunlar; fotooksidasyon, konfigürasyonel izomerizasyon ve yapısal izomerizasyondur. Fotooksidasyonun bilirubin düzeyini azaltmadaki etkisi önemsizdir. Bilirubin eliminasyonu çoğunlukla konfigürasyonel izomerizasyon yolu ile olmaktadır, fototerapinin bilirubin düşürücü etkisinden esas olarak lumirubin adı verilen yapısal izomerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Lumirubin oluşum hızına ışık spektrumu ve ışığın total dozu da etki etmektedir (Can, Çoban ve İnce, 2010; De Carvalho, Trzmielina, Lopes ve Hansen, 1999).

Fototerapinin Verimliliğini Etkileyen Faktörler

Işığın dalga boyu: Bilirubinün yıkılabilmesi için kullanılan ışığın, maksimum absorbe edilen mavi- yeşil spektrumunda ve 420 - 500 nm dalga boyu arasında olması gerekmektedir. Işığın dalga boyu 460 ± 10 nm civarında iken bilirubinün ışık absorpsiyonu pik yapar. Bu amaçla 420-480 nm dalga boyu arası ışık yayan, F20T12/BB olarak adlandırılan özel mavi floresan lambalar kullanılmaktadır (Wentworth, 2005). Yüksek yoğunluklu ışık yayan galyum nitrit içeren mavi Light Emitted Diode (LED) lambalar da etkin olarak kullanılmaktadır. Mavi LED lambaların yarı ömürleri daha uzun (20.000 saat) ve infrared emisyonları daha düşüktür (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014; Kanmaz, Okur, Dilli, Yeşilyurt, Oğuz, 2017).

Işığın irradyans miktarı ($\mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$) : Aynı zamanda ışığın yoğunluğu olarak ta ifade edilen irradyans, 1 cm^2 lik alana düşen foton sayısıdır. İrradyans $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ birimiyle ifade edilir ve fototerapinin etkinliğini belirler. Etkili fototerapi sağlamak amacıyla ışık yoğunluğu bilirubin yıkımı için minimal etkili dozun ($5 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) üzerinde, ancak potansiyel yan etkileri gözeticilerle $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ seviyesinin altında tutulmalıdır (Öksüz, 2016; Wentworth, 2005). Bu değerlerin üzerine çıkmak yerine fototerapiye maruz kalan vücut yüzeyi ikili, üçlü ya da tünel fototerapi kullanılarak artırılabilir. Işık yoğunluğu değişirse de ışığa maruz kalan vücut yüzey alanı arttığında, fototerapi etkinliği de artacaktır (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014).

Işık kaynağı ile bebek arasındaki mesafe: Işık kaynağı yenidoğana yaklaştırıldıkça cilde gelen enerji miktarı ve etkinlik artmaktadır. Bu mesafe

kullanılan ışık kaynağının türüne göre değişiklik gösterir (AAP, 2004). Etkili ışık yoğunluğuna ulaşabilmek için floresan lambaların bebeğe mümkün olduğu kadar (10-15 cm) yaklaştırılması gerekmektedir. Kuvözde bu mesafe sağlanamayacağı, aynı zamanda kuvöz duvarı irradyans düzeyini azaltabileceği için mümkünse fototerapi kotta verilmelidir. Bebek ve ışık kaynağı arasındaki mesafeyi azaltmak irradyansı arttırmakla birlikte ışığa maruz kalan yüzey alanını daraltabilir. Halojen lambalar kullanıldığında ise yanığa neden olabileceği için bebek ve cihaz arasında 35-40 cm mesafe bırakılmalıdır (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014).

Yenidoğanın yüzey alanı: Işığa maruz kalan vücut alanı arttıkça fototerapinin etkinliği artmaktadır. Tek taraflı fototerapi ile vücut yüzeyinin %35'i ışığa maruz kalırken, farklı yönlerden vücut yüzeyinin ışık alması ile bu oran %80'lere ulaşır. Çiftli fototerapi tekli fototerapiye göre TSB düzeyini daha hızlı düşürmekte tedavi süresini kısaltmaktadır (Arnolda ve diğerleri, 2018). Fototerapide vücut alanının % 100'üne ışığın ulaşması mümkün değildir. Bebeğin yatağına beyaz pamuklu örtü serilmesi ya da fototerapi ünitesinin etrafının beyaz örtülerle çevrenmesi bebeğin ışık almayan vücut yüzeylerine ışığı yansıtma yardımcı olabilir. Literatürde yansıtıcı materyal kullanımının bilirubin düşme hızını arttırdığı, fototerapi süresini kısalttığı gösterilmiştir (Fei ve diğerleri, 2018).

Fototerapide kullanılan ışık kaynaklarının tipi: Fototerapi cihazları kullanılan ışık kaynağına göre şöyle sınıflandırılabilir;

- Floresan Lambalar: Düz, U şeklinde ya da spiral şekilli olabilen ve farklı renklerde (soğuk beyaz, mavi, özel mavi, turkuaz ve yeşil) ışık yayan lambalardır (Bhutani, 2011). Bu tip fototerapi cihazları birkaç floresan lambadan oluşur. Fototerapide esas etkiyi mavi floresan ışık oluşturmakta, mavi ışık bebeğe bakım vericileri rahatsız ettiği için beyaz lambalar da cihazlara yerleştirilmektedir (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014).
- Metal Halojenür Lambalar: radyant ısıtıcılara veya kuvözlere monte edilerek kullanılırlar. Halojen lambaların ışık yoğunluğu konvansiyonel fototerapi tedavisi için yeterlidir. Bu teknikte ışık bakım vericileri rahatsız etmez. Isı üretimi yüzünden yanıklar oluşabilir. Işık kaynağı ile bebek arasındaki mesafeye dikkat etmek gerekir (Piazza ve Stoll, 2007).
- LED (Light- Emitting Diodes) Lambalar: üst ve alt gövde cihazları olarak kullanılan yüksek yoğunluklu LED fototerapiler en son kullanıma giren ve sıkça kullanılan fototerapi yöntemidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada LED fototerapi cihazı kullanım oranı %86.2, Floresan fototerapi %2.3 ve her ikisi %11.5 olduğu belirtilmiştir (Selalmaz ve diğerleri, 2015). LED fototerapi sistemlerinin daha az ısı üretimi, düşük enerji tüketimi, daha uzun lamba ömrü, kızılötesi ve ultraviyole ışın üretmemesi, daha küçük olması ve daha yüksek maliyet verimliliği sağlaması gibi avantajları vardır (Arnolda ve diğerleri, 2018; Hamidi ve Aliakbari, 2018). LED fototerapi

kullanımında irradyans $\geq 60 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olduğunda vücut ısısı artışı bildirilmiştir. Bu nedenle ışık yoğunluğu düzenli olarak üretici firma önerileri doğrultusunda ölçülmelidir (Aydemir, Soysaldı, Kale, Kavurt, Bas ve Demirel, 2014).

Floresan ve metal halojenür lambaların kullanıldığı fototerapi sistemleri konvansiyonel fototerapi olarak da adlandırılır. Konvansiyonel fototerapi cihazları basit, güvenli ve uygun maliyetli sistemlerdir (Faruque ve diğerleri, 2017). Daha yeni bir yöntem olarak, LED veya metal halojenür kaynaktan gelen ışığın fiberoptik kablo ile aktararak battaniyeye yansıtılması ile fiber optik sistemler üretilmiştir (Bhutani, 2011). Bu cihazların çoğu mavi-yeşil ışık spektrumunda standart fototerapi için yeterli etkinliktedirler. Fiberoptik yöntemde bebek battaniye ile tamamen sarılabılır ve böylece ısı sorunu gelişmez ancak yinede bebeğin ısısı takip edilmelidir. İrradyansın düşük olması dezavantajdır (Ng, Carlisle, Ly ve Morris, 2017). Fiberoptik sistemlerin kullanımı bebeklerin konforunu artırmakta, emzirme ve kanguru bakımını kolaylaştırarak ebeveynlerin memnuniyetini artırmaktadır (Føreland, Rosenberg, Johannessen, 2016).

Fototerapi süresi: Fototerapinin süreklimi aralıklımı verileceği konusunda görüş birliği olmamakla birlikte Amerikan Pediatri Akademisinin önerisi "eğer yenidoğanın TSB seviyesi kan değişimi sınırlarına yaklaşıyorsa fototerapi sürekli olarak verilmeli, bilirubin düzeyinde düşme gözlendikten sonra bebeğin emmesi için fototerapiye yarım saat ara verilebilir" şeklindedir (AAP, 2004). Literatürde hiperbilirubinemi düzeylerini azaltmak için sürekli fototerapinin, aralıklı fototerapiden daha etkili olduğuna dair çalışmalar olduğu gibi aralıklı ve sürekli fototerapinin eşit derecede etkili olduğuna dair çalışmalar da vardır (Goodarzi, Yousefi, Khamesan, Hamedı ve Fakhrai, 2016; Woodgate ve Jardine, 2015; Khaliq, 2016). Fototerapi yanıtını değerlendirmek için bilirubin düzeylerinin tekrarlayan ölçümleri kullanılır. Seri ölçümlerin zaman aralıkları klinik değerlendirmeye bağlı olmakla birlikte Tablo 2.3'ün kullanılması önerilir (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014).

Tablo 2.3. Fototerapi Alan Bebeklerde Bilirubin Düzeyleri Takip Sıklığı
(Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014)

TSB = 20-25 mg/dl	3-4 saatte tekrar
TSB < 20 mg/dl	4-6 saatte tekrar
TSB düşüyorsa	8-12 saatte tekrar
TSB < 13-14 mg/dl	Fototerapiyi sonlandır
TSB aynı ve kan değişimine yakın	Kan değişimi düşün

Fototerapi Komplikasyonları

Anne - Bebek İlişkisinde Değişim: Bir bebeğin doğumdan sonraki ilk günlerde hastaneye yatırılması, ebeveynlerin hayatındaki en stresli olaylardan biridir (Namnabati, Mohammadzadeh ve Sardari, 2018). Ayrıca fototerapi tedavisi yenidoğanı annesinden ayırır. TSB düzeyleri kan değişimi sınırlarında değilse, emzirme, ten tene temas ve aile ziyaretleri için

fototerapiye ara verilmelidir. Bununla birlikte, sarılık tedavisi için emzirmeyi kesmek emzirmeyi erken bırakma riskini arttırır. Bu durumlarda emzirmeyi teşvik etmek için sağlık profesyonellerinin tutumları önemlidir (Waite ve Taylor, 2016; Muchowski, 2014; Szucs ve Rosenman, 2013).

Hipotermi veya Hipertermi: Fototerapi bebeklerin termal ortamını değiştirir. Bu da bebeklerde hipotermi ya da hipertermiye neden olabilir. Vücut ısısındaki artış, ışık kaynağının türünden bağımsız olarak irradyasyon artışı ile ilişkilidir (Aydemir, Soysaldı, Kale, Kavurt, Bas ve Demirel, 2014). Düşük irradyanslı (<60 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) LED ve mavi ışık veren floresan fototerapi önemli hipertermiye neden olmazken yüksek irradyanslı LED fototerapi (60-120 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$), vücut ısısını önemli ölçüde artırır (Aydemir, Soysaldı, Kale, Kavurt, Bas ve Demirel, 2014; (Brandão, Draque, Sañudo, de Gusmão Filho, de Almeida, 2015). Literatürde irradyans şiddeti aynı olan LED fototerapi ve floresan fototerapi alan yenidoğanlar karşılaştırıldığında LED fototerapi alan hastalarda daha fazla hipotermi geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle düşük irradyanslı LED fototerapide oda sıcaklığının daha sıkı kontrol edilmesi gereklidir (Brandão, Draque, Sañudo, de Gusmão Filho, de Almeida, 2015).

Cilt döküntüleri: Fototerapi, maküller, papüller ve makülopapüler deri döküntülerine neden olabilir (Faulhaber, Procionoy ve Silveira, 2018). Fototerapi alan yenidoğanlarda cilt döküntülerinin görülme oranının %3'ün altında olduğu bildirilmiştir (Maisels, Ramaswamy, Kring, 2014). Ülkemizde yapılan bir çalışmada cilt döküntüleri sıklığına bakıldığında, floresan fototerapi uygulanan bebeklerde % 36 ve LED fototerapi uygulanan bebeklerde % 33 artış görülmüştür. Deri döküntülerinin % 22,4'ünün maküller, % 8,6'sının papüller ve % 3,4'ünün makülopapüler döküntü olduğu saptanmıştır (Onay, Korkmaz, Yigit ve Yurdakok, 2013). Ayrıca çalışmalarda LED ile konvansiyonel floresan fototerapi uygulanan yenidoğanlarda döküntülerin sıklığı ve yaygınlığı açısından fark olmadığı gösterilmiştir (Onay, Korkmaz, Yigit ve Yurdakok, 2013; LaRusso, Wilson, Ceilley, 2015). Bununla birlikte, yüksek irradyanslı LED fototerapi alan yenidoğanlar (% 39) floresan tedavi alan grupla (% 1) karşılaştırıldığında daha yüksek oranda deri döküntüsü bildirilmiştir (Sherbiny, Youssef, Sherbini, El-Behedy, Sherief, 2016).

Diyare: Fototerapi sırasında artmış intestinal salgıya bağlı olarak bağırsak geçiş süresi yarıya düşer. Sulu, yumuşak, hafif yeşil dışkı gözlenir. Fototerapi sırasında yenidoğanın bağırsaklarında bulunan yüksek bilirubin ve safra tuzları, sarılıklı yenidoğanda fototerapi ile ilişkili diyarenin patogeneğinde etken olarak görülmektedir. Fototerapi alan hastalarda su, sodyum klorür ve potasyumun intestinal emilimi önemli ölçüde bozulur. Bu bozulma geçicidir ve fototerapi kesildiğinde ortadan kalkar (Yurdakok, 2015).

Dehidratasyon: Fototerapi yenidoğanın termal ortamını değiştirir, bu da sıvı kaybında artışa ve dehidratasyona neden olur. Fototerapiye bağlı gelişen diyare de bağırsaktan sıvı kayıplarını arttırır. Bu nedenle, fototerapi uygulanan yenidoğanlar yakından izlenmeli ve gerektiğinde özellikle preterm bebeklerde uygun sıvı desteği verilmelidir. Preterm bebekler, nemli ve çift

cidarlı küvözde olmasına rağmen fototerapi aldıklarında, transepidermal sıvı kayıpları yaklaşık % 20 oranında artar. Dehidratasyonu önlemek için sıvı alımı günde 10-15 ml / kg artırılmalıdır (Maayan-Metzger, Yosipovitch, Hadad, Sirota, 2001). Fototerapi sırasında insensibile sıvı kaybı artar, dolayısıyla yeni doğanların hidrasyon durumunun korunması için ağızdan beslenme önemlidir. Şiddetli dehidratasyon olmadıkça intravenöz sıvı takviyesine gerek yoktur (Yurdakok, 2015).

Hipokalsemi: Fototerapi term ve preterm yenidoğanlarda iyonize kalsiyum seviyelerinin azalmasına neden olabilir. Bu etki artmış idrar kalsiyum atılımına bağlanabilir (Pal, Kalra ve Kalra, 2018; Asl, Zarkeshl, Heidarzadeh, Maleknejad, Hagikhani, 2016). Ayrıca, fototerapi ışığı epifiz bezinden melatonin sekresyonunu inhibe ederek kalsiyum homeostazını etkileyebilir ve sonuç olarak hipokalsemi gelişir. Neredeyse tüm hipokalsemik yenidoğanlarda serum kalsiyum seviyeleri fototerapiyi sonlandırdıktan 24 saat sonra normale döner (Yurdakok, 2015). Bu nedenle, fototerapi sırasında profilaktik kalsiyum gerekmez. Ancak hipokalsemiye bağlı irritabilite ve titreme gibi bulguların varlığında kalsiyum takviyesi verilebilir (Goyal, Srivastava, Bhattacharjee, Goyal, Malhotra, 2018). Literatürde fototerapiye bağlı hipokalseminin, fototerapi sırasında başın (şapka takılması) kaplanmasıyla önlenebileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Şapka uygulaması, kalsiyumun profilaktik kullanımına gerek kalmadan hipokalsemi ve komplikasyonlarını önlemek için güvenli, etkili ve ucuz bir yöntem gibi görünmektedir. Bu çalışmalar, term yenidoğanlarda yapılmasına rağmen, preterm yenidoğanlarda da şapka uygulaması mantıklı görünmektedir, çünkü fototerapi ile indüklenen hipokalsemi insidansı, term yenidoğanlara göre daha yüksektir (Kargar, Jamshidi, Beheshtipour, Pishva, Jamali, 2014; Ezzeldin, Mansi, Abdelhamid, Sabry, 2015).

Patent duktus arteriosus (PDA) : Fototerapi alan 1500 gramın altındaki prematüre bebeklerde yüksek güçte FT cihazları kullanıldığında PDA sıklığı artabilir (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014). Nedeni tam olarak belli olmamakla birlikte, duktus düz kaslarının içindeki kontraktil proteinlerin oksidasyonu, direkt nitrik oksit benzeri etki ve oksijene bağlı kontraksiyonun önlenmesi gibi mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Ayrıca kan damarlarının prostaglandin sentezine sahip olduğu gösterildiğinden, fototerapiye maruz kalan deri yüzeyinin altındaki yüzeysel damarlar, prostaglandin sentezini ve plazma seviyelerini etkileyebilir. Bu nedenle, fototerapi sırasında prostaglandin düzeylerinin artışına paralel olarak fototerapi sonrası ductus açıklığı oluşur hipotezi öne sürülmüştür (Yurdakok, 2015). Ancak yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, fototerapinin prostaglandin seviyeleri üzerinde herhangi bir arttırma etkisi olmadığı ve duktal açıklığı etkilemediği bulundu. Bu nedenle, sarılıkla eşzamanlı bazı hastalıklardan zaten etkilenmiş olan preterm bebeklerde gelişen PDA'nın fototerapi ile ilişkisini gösterecek daha ileri çalışmalar gereklidir (Onay ve diğerleri, 2015).

Retina hasarı: Fototerapi lambalarının plastik kapağı ve küvöz duvarı ultraviyole ışığı filtreler. Ancak görünür ışığa aşırı maruz kalmak, retinada fotokimyasal lezyonlara neden olur. Ratarla yapılan çalışmalarla mavi ışığa

kısa süreli maruziyetin retina üzerinde zararlı etkileri tespit edilmiştir (Grimm, Wenzel, Williams, Rol, Hafezi, Remé, 2001). Mavi ışığın toksik etkisine işaret eden, ışığa maruz kalan insan retinal pigment epitelyumunda mavi ışık emici merceklerin kullanımının retina hasarından koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Kernt ve diğerleri, 2012). Bu nedenle özellikle prematüre bebeklerde fototerapi sırasında bebeğin gözleri göz pedleri ile ışığa karşı korunmalı, göz bantlarının kazara çıkarılmasından kaçınılmalıdır. Göz pedlerini uygulamadan önce, bebek için doğru boyutta olduklarından emin olunmalı, bebeğin gözleri kapalı şekilde göz pedleri rahatça sabitlenmelidir. Göz bantlarının burun deliklerini tıkayarak boğulma tehlikesi yaratabileceği, gözlerde ve yüzde tahrişe neden olabileceği unutulmamalı, dört saat arayla kontrol edilmelidir (Yurdakok, 2015).

Prematüre retinopatisi (ROP): ROP serbest oksijen radikallerinin çok önemli bir rol oynadığı, hala tam olarak anlaşılamayan, çok faktörlü bir hastalıktır. Küçük prematüre bebekler, term bebeklere göre daha zayıf hücre içi savunma mekanizmalarına sahip olduklarından, teorik olarak, bir in vitro antioksidan olan bilirubinin fototerapi ile düşürülmesi, preterm bebeklerde oksidasyon direncini azaltarak ROP gelişimini kolaylaştırabilir (Yurdakok, 2015).

Bronz-bebek sendromu (BBS): Cilt, serum ve idrarın gri-kahverengi renk almasına neden olan fototerapinin nadir bir yan etkisidir. Zararsızdır ve fototerapi kesilirse pigmentasyon yavaşça normale döner. Sadece kolestazlı, konjuge ve konjuge olmayan bilirubin yüksekliği olan yenidoğanlarda görülür. Kolestaz nedeniyle biliyer ekskresyonun yetersiz kaldığı ve safra pigmentinin foto-ürünlerle birlikte retansiyonu sebebiyle oluştuğu sanılmaktadır. Lumirubinin yıkılmasıyla ortaya çıkan kahverengi pigmentler, tipik deri döküntüsünün rengini verir. Kolestazlı tüm bebekler, fototerapi sırasında BBS geliştirmez (Yurdakok, 2015).

Sirkadiyen ritim bozukluğu: Sirkadiyen ritmi, yaklaşık 24 saat süren endojen bir biyolojik saat anlamına gelir. Bu saat organizmanın çevreye uyumuna yardım eder ve uyku-uyanıklık düzeninin ayarlanmasından sorumludur ve anterior hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği tarafından kontrol edilir (Yurdakok, 2015). Sirkadiyen ritimlerin prenatal olarak geliştiğine dair kanıtlar vardır. Sirkadiyen ritimler hücre döngüsü proteinlerini, büyüme faktörlerini, pıhtılaşma faktörlerini, immün fonksiyonları ve birçok genin ekspresyonunu düzenlemektedir (Bilsin ve Gerçeker, 2018). Sirkadiyen ritmi düzenlemede en az 12 genin rol aldığı bildirilmiştir. Bunlardan Cry1 negatif bir regülatör iken, Bmal1 pozitif bir regülatördür. Literatürde, 24 saatlik mavi ışık fototerapisinin sirkadiyen gen Cry1 ekspresyonunu belirgin bir şekilde arttırdığı, Bmal1 ve plazma melatonin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Chen, Du, Xu, Chen ve Wu, 2005). Karanlıkta sentezi ve salgılanması artan melatonin antioksidan etkileri ile birlikte ruh hali, uyku ve sirkadiyen ritmin biyolojik modülatördür (Singh ve Jadhav, 2014). Fototerapi sırasında sirkadiyen gen ekspresyonundaki bu değişikliklerin neonatal davranış bozukluklarına dönüşüp dönüşmeyeceği konusunda (artmış ağlama, titreme, kalp atım hızı

veya tansiyon değişiklikleri, uyku düzeninde değişiklikler) daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Chen, Du, Xu, Chen ve Wu, 2005).

DNA hasarı: Fototerapi, hücre zarında oksidatif hasara yol açabilir, serbest oksijen radikalleri konakçı hücrelerin yaralanmasına ve DNA iplikçiklerinin kırılmasına neden olabilir (Yurdakok, 2015). Fototerapide kullanılan mavi ışığın ışık yoğunluğundan bağımsız olarak DNA zincir kırıkları ve DNA hasarının bir göstergesi olan kardeş kromatid değişimini arttırdığı ve mutasyonlara yol açtığı bildirilmiştir (Kanmaz, Okur, Dilli, Yeşilyurt, Oğuz, 2017). Ayrıca çalışmalarda fototerapinin, periferik kan lenfositlerinde DNA hasarına neden olduğu ve hücre yıkımını tetiklediği gösterilmiştir (Ramy ve diğerleri, 2016; Yahia ve diğerleri, 2016). Fototerapi ışığının irradyansından bağımsız olarak yenidoğanda DNA hasarını artırır. DNA hasarı fototerapi süresi ile belirgin bir şekilde artmıştır (Yahia ve diğerleri, 2016).

DNA hasarı, fototerapi ışığına maruz kalmak suretiyle insan hücrelerinde indüklenirse de, hiperbilirubineminin tedavisi için fototerapi alan binlerce bebekte uzun dönem ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Dahası, fototerapinin genotoksik etkisi sadece fototerapi periyodu içinde sınırlıdır; sonra DNA hasarı kaybolur (Kahveci, Dogan, Karaman, Caner, Tastekin ve İkbal, 2013). Fototerapi ile oluşabilecek kromozomal yan etkiler ve bunların uzun dönem etkileri ile ilgili olarak daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır (Kanmaz, Okur, Dilli, Yeşilyurt, Oğuz, 2017).

Alerjik hastalıklar: Fototerapinin immün sistemi etkileyerek çocukluk çağında veya ilerleyen yaşlarda alerjik hastalıklara neden olabileceği astım, alerjik rinit ve konjunktivit için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Aspberg, Dahlquist, Kahan ve Källén, 2010; Aydın, Beken, Zenciroğlu, Dilli ve Okumus, 2014). Yenidoğan fototerapisi ve çocukluk çağı alerjik hastalıkları arasındaki ilişki, yenidoğan döneminde Th2 yanıtının Th1' e kaymasının inhibe edilmesiyle açıklanmaktadır. Bağımsızlık yetkinliği, humoral bağımsızlık (Th-2 hücreleri) ve hücresele bağımsızlık (Th-1 hücreleri) arasında bir denge durumundadır. Bağımsızlık sistemi doğumdan sonra Th-2 bağımsızlık yanıtlarından, daha fazla Th-1 yanıtlarına doğru kaymaktadır. Fototerapi de dahil olmak üzere çevresel faktörlerin neden olduğu Th-2 / Th-1 geçişindeki anormallikler, çocukluk döneminde ve sonraki yaşamda birçok alerjik hastalığın oluşmasına katkıda bulunur (Das ve Naik, 2015).

İnfantil kanser: Fototerapinin yenidoğanlar üzerindeki DNA hasarı, sitokin düzeylerindeki değişiklikler ve oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler fototerapinin çocukluk kanseri ile ilişkili olabileceği potansiyel bir mekanizma ortaya koymaktadır (Wickremasinghe, Kuzniewicz, Grimes, McCulloch ve Newman, 2016). Literatürde özellikle akut miyeloid lösemi olmak üzere çocukluk çağı kanseri gelişme riski ile birlikte fototerapi ilişkilendirilmiştir (Wickremasinghe, Kuzniewicz, Grimes, McCulloch ve Newman, 2016; Newman, Wickremasinghe, Walsh, Grimes, McCulloch ve Kuzniewicz, 2016). Fototerapi ve melanom ile ilişkili çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı bir risk kanıtı sunmamıştır. Çalışmalar, neonatal dönemde fototerapi uygulanan hastalarda bazal hücre ve skuamöz hücreli

karsinom insidansının artmış olduğunu göstermemiştir (Brewster ve diğerleri, 2010; Berg ve Lindelöf, 1997).

Epilepsi: Fototerapi ile tedavi edilen yenidoğanlarda erken çocukluk döneminde epilepsi gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (Taylor, 2018). Literatürde bu konu ile ilgili iki çalışmaya rastlanmıştır, her iki çalışma da erkek cinsiyette fototerapi tedavisinin nöbet geçirme riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Newman, Wu, Kuzniewicz, Grimes ve McCulloch, 2018; Maimburg, Olsen ve Sun, 2016).

Fototerapide Hemşirelik Bakımı

Fototerapi, yenidoğan sarılığının tedavisinde uzun yıllardır güvenilir ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Fototerapinin birçok tanımlanmış yan etkileri olmasına rağmen günümüzde sarılık tedavisinde yan etkileri daha az olan ve kolaylıkla uygulanabilen başka bir yöntem geliştirilememiştir (Maisels ve McDonagh, 2008). Etkili hemşirelik bakımı ile fototerapinin etkinliği artmakta, yan etkiler en az düzeye indirilmektedir (Canbulat ve Demirgöz, 2009).

Fototerapi tedavisinde hemşirenin uygulaması gereken ilkeler şöyledir;

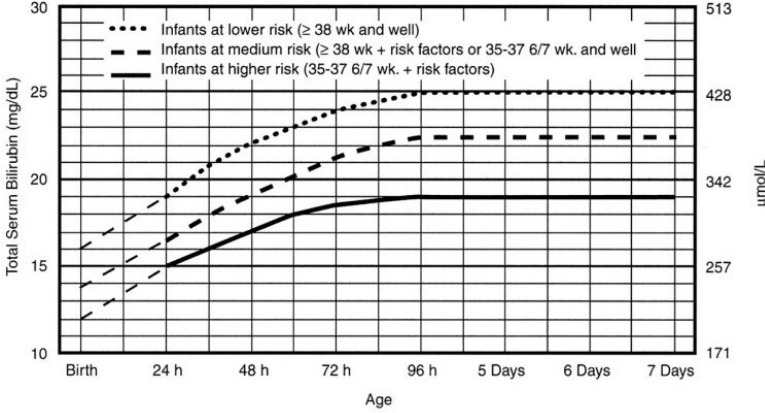
- Ebeveynler fototerapi tedavisi ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir (Aytekin, 2017).
- Maksimum cilt yüzeyinin ışığa maruz kalması için bebeğin bezi dışında tüm giysileri çıkartılır. Bebek bezlerinin kapladığı alan minimum olmalıdır (Yurdakok, 2015).
- Retinal hasarı önlemek için bebeğin gözleri koruyucu göz bandı ile kapatılmalıdır. Göz bantları bebeğe uygun boyutlarda, göze ve yüze baskı yapmayacak, burun deliklerini tıkamayacak şekilde olmalıdır (Törüner ve Büyükgöncü, 2015; Yurdakok, 2015).
- Gözler akıntı, kızarıklık yönünden gözlenmeli, steril su ve gazlı bezle göz bakımı yapılmalıdır (Aytekin, 2017).
- Bebek beşiğin ya da küvözün içine fototerapi ışıklarından 40-50 cm uzaklıkta yerleştirilmelidir (AAP, 2004).
- Bebeğin yatağı ve fototerapi ünitesinin etrafı beyaz örtü çevrelenerek daha fazla vücut yüzeyine ışığın yansımaları sağlanır (Fei ve diğerleri, 2018).
- Vücut ısısı 2 saatlik aralarla ölçülmeli, bebeğin vücut ısısını normal sınırlarda tutacak çevre sıcaklığı sağlanmalıdır (Törüner ve Büyükgöncü, 2015).
- Beslenme sürdürülmelidir. Anne sütü ile beslenme teşvik edilmeli, gerekli durumlarda formül mama takviyesi ile yeterli kalori alımı sağlanmalıdır (Karabudak ve Ergün, 2013).
- Fototerapi ışığının anne sütünün antioksidan özelliğini azalttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle tedavi sırasında sütün antioksidan kapasitesini korumak için fototerapiye ara verilmeli veya beslenme kabının dış yüzeyi kapatılmalıdır (Unal ve diğerleri, 2017).

- Defekasyon sıklığı takip edilmeli, dışkı renk ve kıvam özelliği açısından gözlenmelidir (Törüner ve Büyükgönel, 2015).
- Her 2-4 saatte aldığı çıkardığı sıvı takibi yapılmalıdır (Karabudak ve Ergün, 2013).
- Fototerapi transepidermal sıvı kayıpların neden olduğu için, farkedilmeyen sıvı kayıplarına karşı yenidoğanlar günlük tartılmalıdır (Canbulat ve Demiroz, 2009).
- Yenidoğana uygulanan kan ve total paranteral beslenme ürünleri ile ısı ve satürasyon propları fototerapi ışığından korunmalıdır (Karabudak ve Ergün, 2013).
- Bilirubin için ölçümler kliniğin rutin uygulamasına göre en fazla 12 saat aralıklarla yapılmalıdır (Aytekin, 2017).
- Cilt renk ve döküntüler açısından gözlenmelidir. Cilt temizliğinde sadece su kullanılmalı, tahrişe yol açabileceği için yağlı losyonlar kullanılmamalıdır (Yurdakok, 2015).
- Fototerapi alan bebeklerin genel durumu komplikasyonlar ve kernikterusun erken belirtileri açısından dikkatli izlenmelidir (Selalmaz ve diğerleri, 2015).
- Ebeveynler bebeğin bakımında merkezde yer almalıdır. Fototerapi tedavisi etki ve yan etkileri anlatılmalı, soruları cevaplandırılmalı, gelişmelerden ve değişimlerden haberdar edilmelidir (Törüner ve Büyükgönel, 2015; Şahiner, Açıköz ve Bal, 2014).
- Fototerapiye başlandığı saat, uygulama süresi, kesintiler, uygulamanın sonlandırıldığı saat hemşire notuna kaydedilmelidir (Törüner ve Büyükgönel, 2015; Aytekin, 2017).
- Yenidoğana hizmet verilen bölümlerde sarılık ve fototerapi uygulamaları ile ilgili düzenli olarak klinik hizmet içi eğitim verilmelidir (Selalmaz ve diğerleri, 2015).
- Yeni doğanların fototerapi sırasında 2-3 saatte sırtüstü ve yüzüstü döndürülmesi, pratikte yaygın olarak kullanılmakla birlikte fototerapinin etkisini artırmaz (Donneborg, Knudsen, Ebbesen, 2010; Lee Wan Fei ve Abdullah, 2015).

Exchange (Kan Değişimi)

Yenidoğandaki anemiyi tedavi etmek ve bilirubin düzeyinin yükselmesini durdurmak için en etkili yol kan değişimi yapılmasıdır. Böylece aneminin ilerlemesi ve kernikterus gelişmesi önlenebilir (Özdemir, Özer, İlhan ve Sütçüoğlu, 2017; Karabudak ve Ergün, 2013). Bununla birlikte exchange ile maternal antikorları uzaklaştırmak, üzerine antikor bağlanan eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemek de mümkündür. Kan değişimi hemolitik durumlarda, TSB düzeyi artış hızı yüksek olduğunda, ciddi anemi varlığında ve yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyinde azalma olmadığında uygulanmaktadır (AAP, 2004; Riskin, Weinger, Bader, 2003).

Ortalama olarak 85ml/kg olan bebeğin kan hacminin yaklaşık iki katı (160-200 ml/kg) miktarda kan ile değişim işlemi yapılır. Bu uygulama ile bebeğin sensitize olmuş eritrositlerinin %85'inin değişimi sağlanır. İşlem sonucunda STB düzeyi başlangıç düzeyine göre %50 azalır. Bilirubin damar dışı alanlarda da bulunması ve kan değişimi sırasında plazma ile bu alanlar arasında sürekli dengelenme süreci nedeniyle, STB düzeyindeki düşme sınırlı kalır ve kan değişimi tamamlandıktan 30-60 dakika sonra bilirubinde yükselme görülür. Bu dengeleme ile bilirubin kan değişimi öncesi değerinin %60'ına ulaşır (Can, Çoban ve İnce, 2010).



Şekil 2.3. Gestasyon Haftası 35 Hafta ve Üzeri Bebeklerde Exchange Sınırları (AAP, 2004)

Exchange (Kan Değişimi) Komplikasyonları

Kan değişimi işlemi transfüze edilen kan ve kan değişimi işlemi ile ilgili riskler barındırır. Ancak mortalite riski %1'in hatta % 0,5'in altındadır. İşlem deneyimli ellerde uygun şekilde yapıldığında ve hasta yakın takip edildiğinde komplikasyon olasılığı azalır. Apne, bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, hipokalsemi, hipo/hiperglisemi, hiperkalemi, trombositopeni, nötropeni, koagulopati, dissemine intravasküler koagülasyon, metabolik asidoz, vasküler spazm, tromboz, emboli, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit, omfalit, sepsis ve ölüm kan değişimi işleminin olası komplikasyonlarıdır (Törüner ve Büyükgöncü, 2015; Can, Çoban ve İnce, 2010).

Farmakolojik Tedavi

Sarılık tedavisinde farmakolojik ajanlar bilirubin konjugasyonunu hızlandırarak, bilirubin yapımını azaltarak, enterohepatik dolaşımı yavaşlatarak ve hemolizi inhibe ederek görev alırlar. Sarılıkta IVIG dışında

farmakolojik tedavi uygulaması önerilmemektedir (Çoban, Türkmen ve Gürsoy, 2014). Hiperbilirubinemide alternatif tedavi seçenekleri olarak çeşitli farmakoterapötik ajanların (immüoglobulinler, fenobarbital, metaloprofiller, çinko, klofibrat ve prebiyotikler dâhil) daha fazla araştırılmasına gerek vardır (Ree, Smits-Wintjens, van der Bom, van Klink, Oepkes ve Lopriore, 2017).

Bilirubin konjugasyonunun hızlandırılması

Klofibrat; glukuronoziltransferaz enzimini uyararak bilirubin klirensini hızlandırmaktadır. Yenidoğanlarda fototerapi başlamadan önce tek doz klofibrat, fototerapi süresini önemli ölçüde azaltır. Klofibratın mide bulantısı, kusma, ishal ve alopesi gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Yenidoğanda gevşek dışkı ve geçici kolestaz vakaları bildirilmiştir (Kumar, Adhisivam, Bhat, 2017; Zahed Pasha, Mahdipour, Ahmadpour-Kacho, Bijani ve Taheri, 2015; Al-Asy, El-Sharkawy, Mabrouk, Hamad, 2015).

Fenobarbital; mikrozomal enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir. Bilirubin konjugasyonunu ve atılımını arttırmaktadır. Fototerapi alan hastalarda kullanılan fenobarbitalin TSB düzeylerinde daha hızlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (Kaabneh, Salama, Shakkoury, Al-Abdallah, Alshamari ve Halaseh, 2015).

Enterohepatik dolaşımın yavaşlatılması

Probiyotikler; Birçok çalışma ile probiyotiklerin gastrointestinal motiliteyi düzenlediği, enterohepatik dolaşımını azalttığı, bilirubinın enterohepatik dolaşımında geri emilimini baskıladığı böylece TSB düzeyinin daha hızlı düştüğü ve fototerapi süresini kısalttığı gösterilmiştir (Chandrasekhar, Gopi, Raj, 2017; Zahed Pasha, Ahmadpour-Kacho, Ahmadi Jazi, Gholinia, 2017; Armanian, Barekatin, Hoseinzadeh, Salehimehr, 2016; Suganthi ve Das, 2016).

Bilirubin yapımının azaltılması

Metalloporfirinler bilirubin üretiminde hız kısıtlayıcı basamak olan hemoksijenaz enzimini inhibe ederler ve aşırı bilirubin oluşumunu engellerler. Kalay ve çinko hemoksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Bununla birlikte, klinik uygulamada metalloporfirinlerin güvenilirliği için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Kumar, Bagri, Basu, Asthana, 2014; Hashemian, Mohammadzadeh, Farhat, Ramezani, Seyedi, 2017; Ahmadpour-kacho, Zahed Pasha, Ranjbar, Pouramir, Hajian-Tilaki, Pournasrollah, 2017).

Hemolizin inhibe edilmesi

İntravenöz immünoglobulin (IVIG): Coombs (+) RH veya ABO uygunsuzluğu, subgrup uygunsuzlukları, intrauterin transfüzyon yapılmış bebeklerde IVIG kullanılabilir. Retiküloendotelyal sistemde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediği düşünölmektedir. Bilirubin yükselme hızını yavaşlatır, yüksek bilirubin düzeylerini düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır (Cortey, Elzaabi, Waegemans, Roch, Aujard, 2014).

Yoğun fototerapiye rağmen serum bilirubin düzeyi yükseliyor ve bilirubin düzeyi kan değişimi sınırına yakın ise (2-3 mg/dL) mümkün olan en kısa sürede IVIG (0.5-1 gr/ kg) verilir, gerekirse 12 saat sonra tekrarlanabilir (AAP, 2004).

KAYNAKLAR

1. Acar, E., Önal, H., Adal, S. E. (2015). Yenidoğan sarılıklarının doğum saati ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*, 15(1), 24-29. doi:10.5222/j.child.2015.024
2. Ahmadpour-kacho, M., Zahed Pasha, Y., Ranjbar, B., Pouramir, M., Hajian-Tilaki, K., Pournasrollah, M. (2017). The effect of oral zinc sulfate on serum bilirubine level in term neonates with jaundice. *Int J Pediatr*, 5(6), 5053-5060. DOI: 10.22038/ijp.2017.23103.1937
3. Al-Asy, H.M., El-Sharkawy, H.M., Mabrouk, M.M., Hamad, M.R. (2015). Effect of fenofibrate on indirect neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Clinical Neonatology*, 4(2), 82. doi: 10.4103/2249-4847.154111
4. Alsaedi, S.A. (2018). Transcutaneous bilirubin measurements can be used to measure bilirubin levels during phototherapy. *International Journal of Pediatrics [Electronic Journal]*, 5. <https://doi.org/10.1155/2018/4856390>
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 114(1), 297-316.
6. Armanian, A.M., Barekatin, B., Hoseinzadeh, M., Salehimehr, N. (2016). Prebiotics for the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(18), 3009-3013. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1113520>
7. Arnolda, G., Chien, T.D., Hayen, A., Hoi, N.T.X., Maningas, K., Joe, P., Cavallin, F., Trevisanuto, D., Moccia, L. (2018). A comparison of the effectiveness of three LED phototherapy machines, single and double-sided, for treating neonatal jaundice in a low resource setting. *PloS One*, 13, [Electronic Journal]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205432>.
8. Asl, A.S., Zarkeshi, M., Heidarzadeh, A., Maleknejad, S., Hagikhani, K. (2016). The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in term neonates. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27(03), 486-492. doi: 10.4103/1319-2442.182381
9. Aspberg, S., Dahlquist, G., Kahan, T., Källén, B. (2010). Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(4 Pt 2), e733-e739. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01038>
10. Aydemir, O., Soysaldı, E., Kale, Y., Kavurt, S., Bas, A.Y., Demirel, N. (2014). Body temperature changes of newborns under fluorescent versus LED phototherapy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 81(8), 751-754. doi: 10.1007/s12098-013-1209-2
11. Aydın, B., Beken, S., Zenciroğlu, A., Dilli, D., Okumuş, N. (2014). Blood eosinophil levels in newborns with severe indirect hyperbilirubinemia treated with phototherapy. *Iran J Pediatr*, 24(3), 267-272.
12. Aytekin, M. (2017). Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi olgularının araştırılması (Yüksek lisans tezi, Medipol Üniversitesi, İstanbul). Erişim adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>
13. Berg, P., Lindelöf, B. (1997). Is phototherapy in neonates a risk factor for malignant melanoma development?. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 151(12), 1185-1187. doi:10.1001/archpedi.1997.02170490011002
14. Bhutani, V.K. (2011). Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 128(4), 1046-1052. doi:10.1542/peds.2011-1494
15. Bhutani, V.K., Johnson, L. (2015). The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(1), 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.008>

16. Bhutani, V.K., Johnson, L., Sivieri, E.M. (1999). Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*, 103(1), 6-14. doi: 10.1542/peds.103.1.6
17. Bilsin, E., Gerçeker, G.Ö. (2018). Çocukluk çağı kanserlerinde uyku bozukluğu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 11(1), 61-64.
18. Brandão, D.C., Draque, C.M., Sañudo, A., de Gusmão Filho, F.A., de Almeida, M.F. (2015). LED versus daylight phototherapy at low irradiance in newborns ≥ 35 weeks of gestation: Randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(14), 1725-1730. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.966678>
19. Brewster, D.H., Tucker, J.S., Fleming, M., Morris, C., Stockton, D.L., Lloyd, D.J., Bhattacharya, S., Chalmers, J.W. (2010). Risk of skin cancer after neonatal phototherapy: retrospective cohort study. *Arch Dis Child*, 95(10), 826-831. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.179275>
20. Can, G., Çoban, A., İnce, Z. (2010). Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (Ed). *Pediyatri* (4. bs., s.467-490). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
21. Canbulat, N., Demirgöz, M. (2009). Yenidoğanın ışık tedavisi: Fototerapi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 40(1), 37-41.
22. Chandrasekhar, J., Gopi, A., Raj, M. (2017). Treatment effect of probiotic *Bacillus clausii* on neonatal jaundice in late preterm and term newborn babies: an experimental study. *Pediatrics & Therapeutics*, 7(326), 2161-0665.1000326. DOI: 10.4172/2161-0665.1000326
23. Chen, A., Du, L., Xu, Y., Chen, L., Wu, Y. (2005). The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: *bmal1* and *cryptochrome 1* in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatric Research*, 58(6), 1180-1184. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000183663.98446.05>
24. Chokemungmeepisarn, P., Tantiprabha, W., Kosarat, S., Manopunya, S. (2018). Accuracy of the Bilicare™ transcutaneous bilirubinometer as the predischarge screening tool for significant hyperbilirubinemia in healthy term and late preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine [Electronic Journal]*, 4,1. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1484098>
25. Chimhini, G.L.T., Chimhuya, S., Chikwasha, V. (2018). Evaluation of transcutaneous bilirubinometer (Draeger JM 103) use in Zimbabwean newborn babies. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology [Electronic Journal]*, 4,1-7. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0070-0>
26. Cortey, A., Renesme, L., Raignoux, J., Bedu, A., Casper, C., Tourneux, P., Truffert, P. (2017). Management of jaundice in the newborn ≥ 35 GW: From screening to follow-up after discharge. Guidelines for clinical practice. *Archives de Pediatrie: Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie*, 24(2), 192-203. doi: 10.1016/j.arcped.2016.11.011
27. Çoban, B., Topal, B., Aytekin, F., Kaplan, H., Dolgun, A., Ülkü, N. (2014). Sağlıklı yenidoğanların ilk günleri, erken taburculukları ve yeniden hastaneye yatış sebepleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 8(4), 192-195. doi: 10.12956/tjpd.2014.83
28. Çoban, A., Türkmen, M., Gürsoy, T. (2014). Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği web sitesinden erişildi*: <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/sarilik.pdf>
30. Cortey, A., Elzaabi, M., Waegemans, T., Roch, B., Aujard, Y. (2014). Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins in the management of neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: a meta-analysis. *Archives de Pediatrie*, 21(9), 976-983. DOI: 10.1016/j.arcped.2014.02.005

31. Cremer, R.J., Perryman, P.W., Richards, D.H. (1958). Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*, 24, 1094-1097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(58\)91849-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(58)91849-X)
32. Das, R.R., Naik, S.S. (2015). Neonatal hyperbilirubinemia and childhood allergic diseases: A systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(1), 2-11. <https://doi.org/10.1111/pai.12281>
33. De Carvalho, M., De Carvalho, D., Trzmielina, S., Lopes, J., Hansen, T.W. (1999). Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Paediatr*, 88(7), 768-771. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb00040.x>
34. Donneborg, M.L., Knudsen, K.B., Ebbesen, F. (2010). Effect of infants position on serum bilirubin level during conventional phototherapy. *Acta Paediatr*, 99(8), 1131-1134. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01885.x>
35. Ebbesen, F., Rasmussen, L.M., Wimberley, P.D. (2002). A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr*, 91(2), 203-211. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb01696.x>
36. Ezzeldin, Z., Mansi, Y., Abdelhamid, T.A., Sabry, M. (2015). The effect of hat on phototherapy-induced hypocalcemia in jaundiced full-term neonates. *Research and Reports Neonatology*, 5, 73-78.
37. Faulhaber, F.R., Procianoy, R.S., Silveira, R.C. (2018). Side effects of phototherapy on neonates. *American Journal of Perinatology [Electronic Journal]*. 10,1055 / s-0038-1.667379.
38. Faruque, M.A., Majumder, B.K., Nabi, S.N., Jahan, N., Pervez, K.S., Basak, A.K., Rahman, M.J., Suja-Ud- Doula, A. (2017). Efficacy of conventional single phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Dinajpur Med Col J*, 10(2), 273-277.
39. Fei, S.L.W., Chew, K.S., Pawi, S., Chong, L.T., Abdullah, K.L., Lim, L.T., Rintika, F. (2018). Systematic review of the effect of reflective materials around a phototherapy unit on bilirubin reduction among neonates with physiologic jaundice in developing countries. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 47(6), 795-802. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2018.07.008>
40. Føreland, A.M., Rosenberg, L., Johannessen, B. (2016). Nurses' experiences using conventional overhead phototherapy versus fiberoptic blankets for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Neonatal Nursing*, 22(3), 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2016.01.001>
41. Fujiwara, R., Maruo, Y., Chen, S., Tukey, R.H. (2015). Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 289(1), 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.08.018>
42. Goodarzi, M.M.H.R., Yousefi, F., Khamesan, B., Hamed, Y., Fakhrai, D. (2016). Comparison of two phototherapy methods for reducing bilirubin of neonates: Continuous vs. intermittent. *American Journal of Life Science Researches*, 3(4), 260-265.
43. Goyal, S., Srivastava, A., Bhattacharjee, P., Goyal, I., Malhotra, K. (2018). Effect of phototherapy on serum calcium levels in neonates receiving phototherapy for neonatal jaundice. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 6(6), 1992-1995. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20182275>
44. Grimm, C., Wenzel, A., Williams, T., Rol, P., Hafezi, F., Remé, C. (2001). Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: Effect of photoreversal of bleaching. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42(2), 497-505.
45. Halamek, L.P., Stevenson, D.K. (2002). Neonatal jaundice and liver disease. Fanaroff, A.A., Martin, R.J. (Ed). *Neonatal perinatal medicine: Diseases of the fetus and newborn* (s. 1309-1350) içinde. St Louis: Mosby.

46. Hamidi, M., Aliakbari, F. (2018). Comparison of phototherapy with light-editing diodes (LED) and conventional phototherapy (fluorescent lamps) in reducing jaundice in term and preterm newborns. *Middle East Journal of Family Medicine*, 7(10), 123-128. doi: 10.5742/MEWFM.2018.93319
47. Hansen, T. W. H., Bratlid, D. (2012). Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. Stevenson D.K., Maisels M.J., Watchko J.F. (Ed.) *Care of jaundiced neonate içinde* (s.65-95). New York: McGraw-Hill.
48. Hashemian, S., Mohammadzadeh, A., Farhat, A., Ramezani, M., Seyedi, S.J. (2017). The therapeutic effect of zinc sulfate on neonatal hyperbilirubinemia. *Iranian Journal of Neonatology*, 8(2), 13-17. DOI: 10.22038/ijn.2016.7777
49. Kaabneh, M.A., Salama, G.S., Shakkoury, A.G., Al-Abdallah, I.M., Alshamari, A., Halaseh, R.A. (2015). Phenobarbital and phototherapy combination enhances decline of total serum bilirubin and may decrease the need for blood exchange transfusion in newborns with isoimmune hemolytic disease. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 9, 67-72. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S24909>
50. Kahveci, H., Dogan, H., Karaman, A., Caner, I., Tastekin, A., Ikbal, M. (2013). Phototherapy causes a transient DNA damage in jaundiced newborns. *Drug Chem Toxicol*, 36(1), 88-92. <https://doi.org/10.3109/01480545.2011.653491>
51. Kanmaz, H.G., Okur, N., Dilli, D., Yeşilyurt, A., Oğuz, Ş.S. (2017). Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda farklı ışık yoğunluğundaki fototerapinin kardeş kromatid değişimi üzerine etkisi. *Türk Pediatri Arşivi*, 52(4), 202-207.
52. Karabudak, S.S., Ergün, S. (2013). Yenidoğan hastalıkları ve hemşirelik bakımı. Conk, Z., Başbakkal, Z., Yılmaz, H., Bolışık, B. (Ed.), *Pediatric Hemşireliği* (s. 340-346) içinde. Ankara: Akademisyen Kitapevi.
53. Kargar, M., Jamshidi, Z., Beheshtipour, N., Pishva, N., Jamali, M. (2014). Effect of head covering on phototherapy-induced hypocalcaemia in icterus newborns; A randomized controlled trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*, 2(2), 121-126.
54. Katayama, Y., Enomoto, M., Kikuchi, S., Takei, A., Ikegami, H., Minami, H., Kye Lee, Y. (2017). Transcutaneous bilirubin measurement during phototherapy in term neonates. *Pediatrics International*, 59(6), 686-690. <https://doi.org/10.1111/ped.13248>
55. Kernt, M., Walch, A., Neubauer, A.S., Hirneiss, C., Haritoglou, C., Ulbig, M.W., Kampik, A. (2012). Filtering blue light reduces light-induced oxidative stress, senescence and accumulation of extracellular matrix proteins in human retinal pigment epithelium cells. *Clin Experiment Ophthalmol*, 40(1), 87-97. doi: 10.1111/j.1442-9071.2011.02620.x
56. Khaliq, A. (2016). Comparison of continuous with intermittent phototherapy in the treatment of neonatal jaundice. *Journal of Postgraduate Medical Institute*, 30(2), 173-176.
57. Knudsen, A., Brodersen, R. (1989). Skin colour and bilirubin in neonates. *Arch Dis Child*, 64(4), 605-609. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.64.4.605>
58. Kramer, L.I. (1969). Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *American Journal of Diseases of Children*, 118(3), 454-458. doi:10.1001/archpedi.1969.02100040456007
59. Kumar, P., Adhisivam, B., Bhat, B.V. (2017). Clofibrate as an adjunct to phototherapy for unconjugated hyperbilirubinemia in term neonates. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84(10), 763-767. <https://doi.org/10.1007/s1209>
60. Kumar, A., Bagri, N.K., Basu, S., Asthana, R.K. (2014). Zinc supplementation for neonatal hyperbilirubinemia: A randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 51(5), 375-378. <https://doi.org/10.1007/s13312-014-0420-1>

61. Lee Wan Fei, S., Abdullah, K.L. (2015). Effect of turning vs. supine position under phototherapy on neonates with hyperbilirubinemia: A systematic review. *J Clin Nurs*, 24(5-6), 672-682. <https://doi.org/10.1111/jocn.12712>
62. Lucanova, L.C., Matasova, K., Zibolen, M., Krcho, P. (2016). Accuracy of percutaneous bilirubin measurement in newborns after phototherapy. *J Perinatol*, 36(10), 858-861. doi:10.1038/jp.2016.91
63. Lucey, J., Ferreiro, M., Hewitt, J. (1968). Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics*, 41(6), 1047-1054.
64. LaRusso, J., Wilson, J., Ceilley, R. (2015). Phototherapy-induced purpuric eruption in a neonate. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 8(3), 46-48.
65. Maayan-Metzger, A., Yosipovitch, G., Hadad, E., Sirota, L. (2001). Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. *Am J Perinatol*, 18(7), 393-396. doi: 10.1055/s-2001-18698
66. Maimburg, R.D., Olsen, J., Sun, Y. (2016). Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Epilepsy Research*, 124, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2016.05.004>
67. Maisels, M.J. (2005). Jaundice. MacDonald, M.G., Seshia, M.M.K., Mullett, M.D. (Ed.). *Avery's neonatology pathophysiology and management of the newborn (768-846) içinde*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
68. Maisels, M.J., Bhutani, V.K., Bogen, D., Newman, T.B., Stark, A.R., Watchko, J.F. (2009). Hyperbilirubinemia in the newborn infant \geq 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*, 124(4), 1193-1198. doi: 10.1542/peds.2009-0329
69. Maisels, M.J., McDonagh, A.F. (2008). Phototherapy for neonatal jaundice. *New England Journal of Medicine*, 358(9), 920-928. doi: 10.1056/NEJMct0708376
70. Maisels, M.J., Ramaswamy, D., Kring, E.A. (2014). Does phototherapy cause benign skin rashes in newborn infants?. *Acta Paediatr*, 103(3), 133-135. <https://doi.org/10.1111/apa.12492>
71. Mreihil, K., Benth, J.Š., Stensvold, H.J., Nakstad, B., Hansen T.W.R. (2018). Phototherapy is commonly used for neonatal jaundice but greater control is needed to avoid toxicity in the most vulnerable infants. *Acta Paediatrica*, 107(4), 611-619. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14141>
72. Muchowski, K.E. (2014) Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician*, 89(11), 873-878.
73. Mukherjee, D., Coffey, M., Maisels, M.J. (2018). Frequency and duration of phototherapy in preterm infants < 35 weeks gestation. *Journal of Perinatology*, 1(38), 1246-1251. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0153-4>
74. Namnabati, M., Mohammadzadeh, M., Sardari, S. (2018). The effect of home-based phototherapy on parental stress in mothers of infants with neonatal jaundice. *Journal of Neonatal Nursing [Electronic Journal]*. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2018.09.001>.
75. Newman, T.B., Wickremasinghe, A.C., Walsh, E.M., Grimes, B.A., McCulloch, C.E., Kuzniewicz, M.W. (2016). Retrospective cohort study of phototherapy and childhood cancer in Northern California. *Pediatrics*, 137(6), e20151354. doi: 10.1542/peds.2015-1354
76. Newman, T.B., Wu, Y.W., Kuzniewicz, M.W., Grimes, B.A., McCulloch, C.E. (2018). Childhood seizures after phototherapy. *Pediatrics*, 142(4), e20180648. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0648>
77. Ng, P.L., Carlisle, T., Ly, M., Morris, S.A. (2017). Heating of newborn infants due to blue light-emitting diode fibreoptic phototherapy pads. *Neonatology*, 112(2), 103-109. <https://doi.org/10.1159/000464318>

78. Olds, C., Oghalai, J.S. (2015). Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(1), 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.006>
79. Onay, O.S., Korkmaz, A., Yigit, S., Yurdakok, M. (2013). Phototherapy rash in newborn infants: Does it differ between conventional and light emitting diode phototherapy? *Pediatr Dermatol*, 30(5), 529-533. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12083>
80. Onay, O.S., Yurdakok, M., Karagoz, T., Erkekoglu, P., Ertugrul, I., Takci, S., Giray, B.K., Aykan, H.H., Korkmaz, A., Yigit, S. (2015). A new approach to an old hypothesis; phototherapy does not affect ductal patency via PGE2 and PG12. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28(1), 16-22. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.899575>
81. Ovalı, F. (2007). İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu, T., Ovalı, F. (Ed.), *Neonatoloji* (s. 517-536) içinde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
82. Özdemir, S.A., Özer, E.A., İlhan, Ö., Sütçüoğlu, S. (2017). Assessment of newborn infants with exchange transfusion due to indirect hyperbilirubinemia: Single center experience. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*, 7(3), 236-241. doi: 10.5222/buchd.2017.236
83. Öksüz P.E. (2016). Yenidoğan sarılığında fototerapi cihazlarının etkinliği (Yüksek lisans tezi, Okan Üniversitesi, İstanbul). Erişim adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>
84. Pal, S., Kalra, B.P., Kalra, V.A. (2018). Study of serum-ionized calcium in neonates with unconjugated hyperbilirubinemia on phototherapy. *Indian Journal of Child Health*, 5(4), 284-288.
85. Piazza, A.J., Stoll, B.J. (2007). Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (Ed). *Nelson textbook of pediatrics* (18. bs., s.756-765). Philadelphia: Saunders Company.
86. Porter, M.L., Dennis, B.L. (2002). Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American Family Physician*, 65(4), 599-606.
87. Quist, F.K., Bapat, R., Kuch-Kunich, H.K., Ezeanolue, K., Keeni, S., Thomas, R., Callaghan, J., Callaghan, M., Cepeda, E., Chouthai, N.S. (2016). Clinical utility of transcutaneous bilirubinometer (TcB) in very low birth weight (VLBW) infants. *Journal of Perinatal Medicine*, 44(8), 933-939. doi: 10.1515/jpm-2015-0386
88. Ramy, N., Ghany, E.A., Alsharany, W., Nada, A., Darwish, R.K., Rabie, W.A., Aly, H. (2016). Jaundice, phototherapy and DNA damage in full-term neonates. *J Perinatol*, 36(2), 132-136. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.166>
89. Ree, I.M., Smits-Wintjens, V.E., van der Bom, J.G., van Klink, J.M., Oepkes, D., Lopriore, E. (2017). Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Review of Hematology*, 10(7), 607-616. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1331124>
90. Riskin, A., Weinger, M.A., Bader, D. (2003). How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns. *Clin Pediatr*, 42(2), 153-158. <https://doi.org/10.1177/000992280304200209>
91. Selalmaz, M., Bülbül, A., Sözeri, Ş., Özcan, F.G., Kunt, A., Atar, G., Zübarioğlu, U., Ünal, E.T., Uslu, S. (2015).Yenidoğan ünitelerinde çalışan hemşirelerin sarılık tedavisi konusunda uygulama düzeylerinin değerlendirilmesi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*, 49(3), 195-199. doi: 10.5350/SEMB.20150522063622
92. Sherbiny, H.S., Youssef, D.M., Sherbini, A.S., El-Beheidy, R., Sherief, L.M. (2016). High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates. *Paediatr Int Child Health*, 36(2), 127-133. <https://doi.org/10.1179/2046905515Y.0000000006>

93. Singh, M., Jadhav, H.R. (2014). Melatonin: functions and ligands. *Drug Discovery Today*, 19(9), 1410-1418. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.04.014>
94. Sloane, A.J., Nawab, U.S., Carola, D., Aghai, Z.H. (2017). Utility of measuring direct bilirubin at first 72 h of age in neonates admitted to the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology*, 37(5), 536-540. doi:10.1038/jp.2016.259
95. Stoll, B.J., Kliegman, R.M. (2004). Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Behrman, R.E., Kliegman, R.M., Jenson, H.B. (Ed.), *Nelson textbook of pediatrics* (17. bs., s. 592-596) içinde. Philadelphia: Saunders Company.
96. Stephen, J.M., William, F.G. (2006). Bilirubin metabolizması. Gültekin, S., Erkan, Ç. (Ed.), *Hastalıkların patofizyolojisi* (4. bs.) içinde. Ankara: Palme Yayınları.
97. Suganthi, V., Das, A.G. (2016). Role of *Saccharomyces boulardii* in reduction of neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(11), 12-15. doi: 10.7860/JCDR/2016/20115.8878
98. Surana, A.U., Patel, S., Prasad, R., Tilwani, S., Saiyad, A., Rathod, M. (2017). Comparison of transcutaneous bilirubin with serum bilirubin measurements in neonates at tertiary care center in western part of India. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 4(4), 1445-1449. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20172683>
99. Szucs, K.A., Rosenman, M.B. (2013). Family-centered, evidence-based phototherapy delivery. *Pediatrics*, 131(6), 1982-1985. doi: 10.1542/peds.2012-3479.
100. Şahiner, N.C., Açıköz, A., Bal, M.D. (2014). Anne ve çocuk hemşireliği klinik uygulama beceriler kitabı (s. 54). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
101. Taylor, J.A. (2018). Phototherapy and seizures: Should we change practice? *Pediatrics*, 142(4), e20182241. doi: 10.1542/peds.2018-2241
102. Törüner, E.K., Büyükgöncü, L. (2015). Çocuk sağlığı temel hemşirelik yaklaşımları (s. 419-435). Ankara: Göktuğ Yayıncılık.
103. Ünal, S., Demirel, N., Sul, D.Y., Isik, D.U., Erol, S., Neselioglu, S., Erel, O., Bas, A.Y. (2017). The consequence of phototherapy exposure on oxidative stress status of expressed human milk. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1, 46-50. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1370702>
104. Vreman, H.J. (2011). Evaluating the efficacy of phototherapy devices. *Indian Pediatrics*, 48(10), 681-682.
105. Waite, W.M., Taylor, J.A. (2016). Phototherapy for the treatment of neonatal jaundice and breastfeeding duration and exclusivity. *Breastfeed Med*, 11(4), 180-185. doi: <https://doi.org/10.1089/bfm.2015.0170>
106. Watchko, J.F., Painter, M.J., Panigrahy, A. (2015). Are the neuromotor disabilities of bilirubin-induced neurologic dysfunction disorders related to the cerebellum and its connections?. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(1), 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.004>
107. Wentworth, S.D. (2005) Neonatal phototherapy—today's lights, lamps and devices. *Infant*, 1(1), 14-19.
108. Wickremasinghe, A.C., Kuzniewicz, M.W., Grimes, B.A., McCulloch, C.E., Newman, T.B. (2016). Neonatal phototherapy and infantile cancer. *Pediatrics*, 137(6), e20151353. doi/ 10.1542/peds.2016-0983.
109. Wolkoff, A.W., Berk, P.D. (2017). Bilirubin metabolism and jaundice. Schiff, E.R., Maddrey, W.R., K. Reddy, K.R. (Ed.), *Schiff's diseases of the liver* (s. 103-134) içinde. United States: Wiley-Blackwell.
110. Woodgate, P., Jardine, L.A. (2015). Neonatal jaundice: Phototherapy. *BMJ Clinical Evidence*, 5, 319.

111. Wusthoff, C.J., Loe, I.M. (2015). Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(1), 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.003>
112. Xavier, R., Manoj, V.C., Cherian, V.J. (2016). Breastfeeding jaundice: How big is the problem?. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 3(2), 498-503. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20160948>
113. Yahia, S., Shabaan, A.E., Gouida, M., El-Ghanam, D., Eldegla, H., ElBakary, A., Abdel-Hady, H. (2015). Influence of hyperbilirubinemia and phototherapy on markers of genotoxicity and apoptosis in full-term infants. *Eur J Pediatr*, 174(4), 459-464. <https://doi.org/10.1007/s0043>
114. Yorulmaz, A., Yücel, M., Sert, S., Özdem, S., & İstanbullu, H.A. (2018). Yenidoğan ünitesine sarılık nedeniyle yatırılan bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri ve risk faktörlerinin araştırılması. *Journal of Contemporary Medicine*, 8(1), 7-13. doi: 10.16899/gopctd.374665
115. Yurdakok, M. (2015). Phototherapy in the newborn: what's new?. *J Pediatr Neonat Individual Med*, 4(2), e040255. doi: 10.7363/040255
116. Zahed Pasha, Y., Ahmadpour-Kacho, M., Ahmadi Jazi, A., Gholinia, H. (2017). Effect of probiotics on serum bilirubin level in term neonates with jaundice; a randomized clinical trial. *International Journal of Pediatrics*, 5(10), 5953-5958. DOI: 10.22038/ijp.2017.24996.2117
117. Zahed Pasha, Y., Mahdipour, S., Ahmadpour-Kacho, M., Bijani, A., Taheri, M. (2015). Preventive effect of clofibrate on neonatal hyperbilirubinemia. *Caspian Journal of Pediatrics*, 1(1), 5-8. DOI: 10.22088/acadpub.BUMS.1.1.5